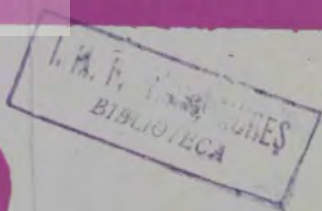


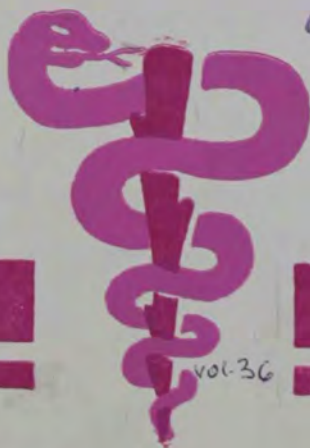
P. III 696

REVISTA MEDICALĂ

ORVOSI SZEMLE



1990



vol. 36

Nr. 1 - 2



COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef: prof. dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți: prof. dr. Simu George
prof. dr. Roșca Gheorghe
Secretar de redacție: Szilágyi Ludovic

U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 8 6 0 9 *

Biblioteca Centrală

REVISTA MEDICALĂ – ORVOSI SZEMLE

PUBLICAȚIE A INSTITUTULUI DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TIRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon 15 551

Anul XXXVI (1990)

Nr. 1—2

IANUARIE-DECEMBRIE

SUMAR

Cercetări fundamentale și aplicative în neoplazii (I. Pascu, G. Simu) 5

PROBLEME EXPERIMENTALE ȘI MEDICO-SOCIALE

Livia Chiorean: Genetica cancerului: oncogene și antioncogene 7

Gh. Feszt, I. Jung, Romanța Lupșa, A. Biró: Cercetări preclinice privind acțiunea protectoare a Trofoparului față de unele efecte secundare toxice ale medicației anticanceroase 19

I. J. Farkas, Evelyn Farkas, Doina Cristea, Harriet Haldenwang-Ohsam, E. Cs. Joanovics, Borbála Román, Réka Szász, I. Szilágyi, F. Gy. Vincze: Cîteva date statistice corelative privind decesele prin caracter în țările dezvoltate și în România 25

I. László, M. Péter, L. Domokos, Sanda Piros, V. Filep, K. Boga: Studiul sensibilității in vitro a celulelor tumorale față de de citostatice 35

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

S. Bologa: Agresivitate și moderație în tratamentele oncologice 37

V. Popescu, S. Bologa: Realizări ale chirurgiei în oncologie. Experiența Institutului Oncologic Cluj-Napoca 42

G. Stanciu: Contribuții și dificultăți ale investigațiilor radiologice la diagnosticul cancerului bronhopulmonar și gastric 48

C. Stoica, Clara Olosz, Petronela Bueșteanu, C. Stoica jr., D. Dobreanu: Observații clinice după administrarea Cis-platinului în diverse combinații în terapia antineoplazică 52

D. Nicolescu, R. Boja, I. Mártha, I. Bakos, V. Oșan, I. Kész, L. Schwartz, D. Singeorzan, C. Cantâr, C. Catarig: Experiența de un deceniu a Clinicii Urologice din Tirgu-Mureș în tumorile uroteliale superioare (T.U.S.) 58

T. Georgescu, C. Stoica, Z. Naftali, G. Simu, C. Crăciun, A. Boțianu, V. Nistor, P. Ilniczky, A. Hintea, V. Sommer, I. Maior: Evoluția tratamentului chirurgical și complex al cancerului de sin în Clinica Chirurgicală nr. 2 și Clinica Oncologică din Tirgu-Mureș 83

<i>K. Boga, L. Arros, Violanda Grigorescu, I. László, Ildikó Veiszenbacher: Puncte de vedere în problema tratamentului cancerului de ovar, formulate pe baza experienței cîștigate în 434 de cazuri</i>	69
<i>A. Boțianu, T. Georgescu, G. Simu, Z. Naftali, V. Nistor, C. Crăciun, Mártha Kész, Caterina Gliga: Tratamentul chirurgical complex al tumorilor toracice maligne în Clinica Chirurgicală nr. 2</i>	72
<i>I. Opreș: Indicațiile și limitele mamografiei în afecțiunile glandei mamare</i>	79
<i>Natalia Galatâr, Marina Bârzu, I. Macavei: Puncția biopsie osteomedulară în diagnosticul și stadializarea tumorilor epiteliale maligne</i>	83
<i>Ana Stan: Teste citochimice în eritroleucemia acută</i>	87
<i>J. Jung: Actualități în patologia microscopică a carcinoamelor faringiene. Date bibliografice și observații personale</i>	90



REVISTA MEDICALĂ — ORVOSI SZEMLE

PUBLICATION OF THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL
UNIVERSITY OF TIRGU-MUREŞ

Editor's Office: 4300, Tirgu-Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38,
Telephone: 15 551

Volume XXXVI (1990)

Nr. 1—2

JANUARY-DECEMBER

TABLE OF CONTENTS

I. Pascu, G. Simu: Fundamental and Applicative Researches on Neoplasia 5

EXPERIMENTAL AND MEDICO-SOCIAL PROBLEMS

Livia Chiorean: Genetics of Cancer Oncogenes and Antioncogenes 7

Gh. Feszt, I. Jung, Románfa Lupşa, A. Biró: Preclinical Researches on the Protective Action of Trofopar against Certain Secondary-Toxical Aspects of the Anticancerous Medication 19

I. J. Farkas, Evelyn Farkas, Doina Cristea, Hariet Haldenwang-Ohsam, E. Cs. Joanovics, Borbála Román, Réka Szász, I. Szilágyi, F. Gy. Vincze: Several Correlative Statistical Data Concerning Deaths by Cancer in the Developed Countries and in Romania 25

I. László, M. Péter, L. Domokos, Sanda Piroş, V. Filep, K. Boga: In vitro Study of the Sensitivity of Tumoural Cells against Cytostatics 35

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND THERAPY

S. Bologa: Aggressiveness and Moderation in Oncological Treatments 37

V. Popescu, S. Bologa: Achievements in Oncological Reparative Surgery. The Experience of the Oncological Institute of Cluj-Napoca, Romania 42

G. Stanciu: Contributions and Difficulties of Radiological Investigations in Diagnosing Bronchopulmonary and Gastric Cancer 48

C. Stoica, Clara Olosz, Petronela Bueşteanu, C. Stoica jr., D. Dobreanu: Clinical Combinations in Anticancerous Therapy 52

D. Nicolescu, R. Boja, I. Mártha, I. Bakos, V. Oşan, I. Kész, L. Schwartz, D. Singeorzan, C. Cantâr, C. Catarig: One Decade's Experience of the Urological Clinic at Tirgu-Mureş in Superior Urothelial Tumours (SUT) 58

T. Georgescu, C. Stoica, Z. Naftali, G. Simu, C. Crăciun, A. Boţianu, V. Nistor, P. Ilniczky, A. Hintea, V. Sommer, I. Maior: Evolution of Surgical and Complex Treatment of Breast Cancer at the Surgical Clinic Nr. II and Oncological Clinic of Tirgu-Mureş 63

<i>K. Boga, L. Arros, Violanda Grigorescu, I. László, Ildikó Veiszenbacher: View-points Regarding Ovary Cancer Therapy According to the Experience in 434 Cases</i>	69
<i>A. Boțianu, T. Georgescu, G. Simu, Z. Naftali, V. Nistor, C. Crăciun, Mártha Kész, Caterina Gliga: Complex Surgical Treatment of Malignant Chest Tumours at Surgical Clinic Nr. II, Tirgu-Mureș, Romania</i>	72
<i>I. Opreș: Indications and Limits of Mammography in Mammary Gland Affections</i>	79
<i>Natalia Galatâr, Marina Bârzu, I. Macavei: Osteomedullary Biopsy Puncture in Diagnosing and Fixing the Stages of Malignant Epithelial Tumours</i>	83
<i>Ana Stan: Cytochemical Tests in Acute Erythroleukaemia</i>	87
<i>J. Jung: Current Issues in the Microscopic Pathology of Pharyngial Carcinomas. Bibliographical Data and Personal Observations</i>	90



CERCETĂRI FUNDAMENTALE ȘI APLICATIVE ÎN NEOPLAZII

Prezentul număr al Revistei Medicale Tirgu-Mureș (marosvásárhelyi Orvosi Szemle) conține principalele lucrări ale unui simpozion care a avut loc în centrul nostru medical în ziua de 9 decembrie 1989, cu participarea cadrelor didactice ale Institutului de Medicină și Farmacie din localitate și a unei echipe de specialiști de la Institutul Oncologic din Cluj-Napoca. Scopul reuniunii a fost să se facă cunoscute și să se discute o serie de rezultate interesante obținute în institutul nostru, dar și în alte părți, în ultimii ani, în domeniul neoplaziilor maligne.

Interesul pentru aceste studii este justificat de faptul că în cele mai multe țări, inclusiv în țara noastră, neoplaziile maligne reprezintă a doua cauză de mortalitate, după bolile aparatului cardiovascular. Astfel, în 1984, în Statele Unite, față de 1000000 de noi bolnavi, 450000 au murit de cancer, ceea ce reprezintă peste 23% din toate decesele (American Cancer Society, 1984). În țara noastră se înregistrează anual între 24000 și 30000 de decese prin tumori maligne, mortalitatea prin această cauză prezentînd un caracter constant ascendent, de la 40 000 în 1932 la 131,6 000 în 1978, cu o densitate evidentă a valorilor maxime în zonele de vest și centru ale țării (Trestioreanu și colab. 1981).

Desigur, această importantă creștere a morbidității și mortalității prin tumori maligne este în primul rînd urmarea creșterii substanțiale a mediei de vîrstă a populației. Ca urmare a utilizării metodelor moderne de profilaxie și tratament eficient al bolilor infecțioase, dar și al altor boli, din ce în ce mai multe persoane depășesc vîrsta de 50 de ani, caracteristică unei evidente susceptibilități la îmbolnăvirea prin cancer. Ameliorarea asistenței medicale, în special a metodelor de diagnostic, este de asemenea responsabilă de recunoașterea unor tumori care în deceniile anterioare scăpau înregistrării atît în cursul vieții, cit și după moarte. Anumite aspecte caracteristice societății moderne, în special protecția insuficientă față de surse de energie radiantă sau substanțe industriale, ca și utilizarea sau abuzul de substanțe alimentare sau medicamentoase insuficient verificate încă pot contribui la creșterea incidenței tumorilor maligne.

Faptul că acest fenomen este în mod deosebit urmarea indirectă a succeselor obținute de medicina modernă nu trebuie să modereze eforturile în vederea recunoașterii timpurii și tratării eficiente a tumorilor maligne. La ora actuală, în lumea întreagă, ca și în țara noastră, colec-

tive puternice de cercetători și practicieni de mare performanță își intensifică eforturile conjugate în sensul descifrării mecanismelor subtile și complicate ale transformării maligne în vederea prevenirii acestei transformări, dar și pentru recunoașterea timpurie a sa, condiție esențială a unui tratament eficient.

Este semnificativ faptul că în anul 1989, ca și în alți ani, premiul Nobel pentru fiziologie și medicină a fost atribuit unor cercetători care au obținut rezultate importante în problema transformării canceroase a celulelor. Doctorii Michael J. Bishop și Harold E. Varmus de la Institutul de Microbiologie al Universității din California, San Francisco, au primit prodigioasă distincție pentru identificarea primei oncogene celulare la vertebrate, pentru descoperirea mecanismelor moleculare ale comunicărilor inter- și intracelulare, de reglare a creșterii celulare normale și tumorale. Aspectul amănunțit al acestei probleme este redat în unul din articole, pe lângă alte probleme experimentale sau aspecte medico-sociale interesante.

Foarte valoroase sînt și discuțiile asupra posibilităților actuale de diagnostic și tratament. Prin combinarea unor metode citologice, endoscopice și histopatologice s-au obținut și în clinicile noastre importante succese în controlul eficient al unor localizări principale ale cancerului, în special în cancerul de col. Utilizarea pe scară din ce în ce mai largă a metodelor imagistice moderne, a scintigrafiei și ecografiei, pe lângă metodele radiologice curente, a oferit posibilități mult ameliorate de recunoaștere a cancerului într-o perioadă terapeutic utilă. Se aplică pe scară largă examenul endoscopic, completat de biopsie, ca și de punctia-biopsie, pentru diagnosticul timpuriu al tumorilor digestive, bronhopulmonare, prostatice, vezicale, limfatice.

În ce privește tratamentul, dacă cele mai concludente rezultate au fost obținute prin exerezele chirurgicale, inclusiv largi, în diferite localizări ale bolii, chiar în cazul tumorilor hepatice primitive sau secundare, succese din ce în ce mai consistente au fost obținute și prin asocierea sau utilizarea celorlalte metode. Astfel, un moment important a fost intrarea în funcțiune a serviciului de cobaltoterapie a serviciului oncologic din Tîrgu-Mureș care a obținut deja rezultate terapeutice apreciabile. Rezultate promițătoare au fost obținute și prin utilizarea de metode imunologice în tratamentul unor tumori, în special de aparat urinar.

În noiile condiții ale deschiderii medicinei românești spre Europa, spre lumea întreagă, posibilitatea utilizării unor metode din ce în ce mai perfecționate de diagnostic și tratament, microscopia electronică și anticorpii monoclonali, fibroscopul și tomografia computerizată, forme subtile de energie radiantă și citostatice de ultimă generație, metode selective de imunoterapie, interferoni și interleukine, va ameliora în continuare într-un mod radical rezultatele obținute în clinica tumorilor maligne. În acest sens, actualul număr al Revistei Medicale din Tîrgu-Mureș consemnează o etapă caracteristică.

I. Pascu, G. Simu

Disciplina de biologie-genetică, I.M.F. Tîrgu-Mureș

GENETICA CANCERULUI: ONCOGENE ȘI ANTIONCOGENE

Livia Chiorean

Se știe astăzi că celulele canceroase derivă din celule normale printr-o modificare care le permite să se dividă continuu, deoarece și-au pierdut capacitatea de a răspunde corect la diferite semnale care controlează diviziunea celulară normală.

Proprietățile celulelor canceroase se datoresc unor modificări persistente ale diferitelor gene din ADN-ul celular, asociate cu apariția și dezvoltarea cancerului.

În prima etapă a cercetărilor a fost posibilă izolarea unor gene dominante de tip „activator” denumite oncogene care prin producția de sinteză induc transformarea canceroasă a celulelor.

În ultimul timp eforturile se depun pentru izolarea de gene recesive ale căror produși specifici inhibă transformarea canceroasă, denumite „antioncogene”.

Virusuri tumorale ARN și oncogenele virale

Descoperirea și caracterizarea oncogenelor (onc) prezente în genomul virusurilor tumorale ARN (oncornavirusuri sau retrovirusuri) și recunoașterea prezenței lor lângă punctele de ruptură a cromozomilor (fragile sites) în diferitele translocății cromozomiale din unele tumori umane, a stat la baza explicării mecanismului genetic fundamental de cancerogeneză.

Studiul retrovirusurilor a relevat:

- recunoașterea existenței oncogenelor virale (v-onc) și a rolului lor în cancerogeneză;
- descoperirea în celulele neoplazice cât și normale ale vertebratelor, omului și a unor nevertebrate, a unor secvențe ADN identice sau foarte asemănătoare cu v-onc, denumite oncogene celulare sau proto-oncogene (c-onc);
- recunoașterea generală a cancerogenezei virale la om (leucemii, limfom, sarcom, cancer de sân, vezical etc.), prin virusuri similare pentru aceleași îmbolnăviri cu ale diferitelor vertebrate și după izolarea lor din leucemiile și limfoamele umane cu celule T.

Oncogenele sînt prezente și în genomul unor virusuri ADN (adenovirusuri) ca de ex. SV₄₀ — virusul simian 40; virusul Epstein-Barr; adenovirusul ELA etc.

Virusurile tumorale ARN pot exista ca virusuri endogene (provirus) incluse în genomul gazdei și se replică o dată cu acesta. Virusurile endogene se transmit vertical de la o generație la alta (transovular și transspermatic), sau orizontal prin infecții sau lapte ca virusuri exogene.

Provirusurile pot fi activate prin agenți chimici, fizici și/sau medicamentoși (14, 15).

Genomul virusurilor tumorale ARN este constituit din ARN monocatenar-70 S, format din două subunități identice de 35 S ARN, conținând trei gene necesare replicării lor. Prin convenție, genele se denumesc cu o abreviere de 3 litere, aranjate 5'-LTR-gag-pol-env-LTR-3' (1, 8, 23).

Gena „gag”, codifică antigenele specifice de grup (proteinele miezului); gena „pol” codifică reverstranscriptaza, iar gena „env” codifică glicoproteinele învelișului (anvelopa virală).

Unele oncornavirusuri tumorale poartă și gena „v-onc”, care codifică sinteza unor oncoproteine (proteine transformante).

Toate genomurile retrovirale poartă secvențe terminale necodante denumite:

- regiuni comune terminale redundante sau „R”
- regiuni unice (U⁵ — la extremitatea 5'; U³ — la extremitatea 3').

Regiunea U³ este o secvență nucleotidică în relație cu cutia — TATAAA — de la eucariote din componenta regiunii promotor.

Aceste regiuni necodante se duplică în timpul replicării și formării provirusului ADN, formând regiuni terminale lungi repatate la ambele extremități denumite LTR (long terminal repeats) (fig. nr. 1).

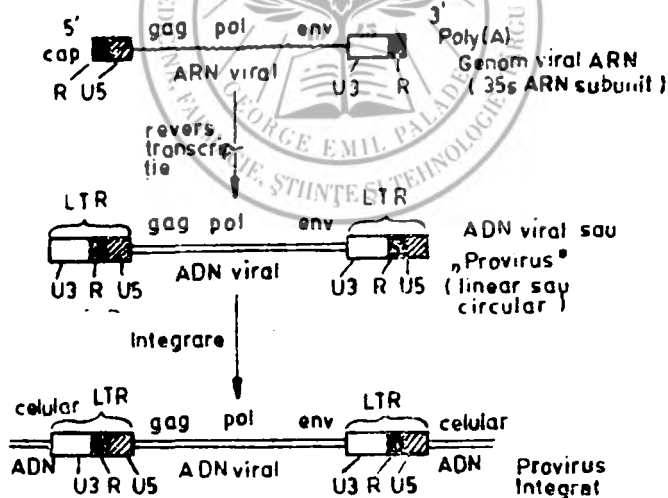


Fig. nr. 1: Genomul retrovirusurilor copiat prin reverstranscripție în ADN viral (provirus) pentru integrare în ADN-ul gazdei (după Hehlmann și colab. 1983 modificat)

Regiunile LTR asigură funcțiile de reglare și exprimare a genelor virale;

— au rol de promotori, asigură integrarea și excizia virusurilor în ADN prin echipament enzimatic propriu;

— asigură transpoziția genelor pe alt cromozom, prin flancarea genelor;

— se aseamănă structural cu fragmentele de inserție (IS) sau transpozonii (Tn) (Temin 1983).

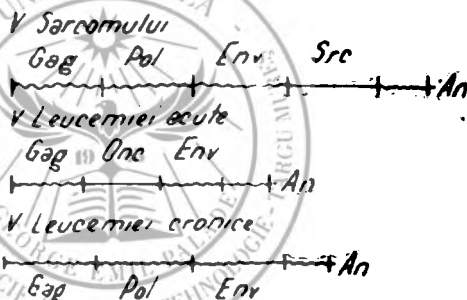
Oncogenicitate

Este capacitatea unor virusuri ARN de a provoca tumori (leucemii, sarcom, limfom, carcinom) la diferite specii animale (pui, șoareci, șobolani, cobai, pisici, porci, rumegătoare, maimuțe și om) și de a induce transformarea neoplazică în culturi celulare.

Virusurile cu oncogenă induc transformarea neoplazică, cele fără oncogenă induc transformarea neoplazică în luni sau ani de zile.

Virusurile rapid oncogene pot fi complete (5'-gag-pol-env-onc-3') sau defective (5'-pol-env-onc-3') care se pot replica numai în prezența unui virus ajutător competent sau „helper” (5'-gag-pol-env-3') (fig. nr. 2).

Fig. nr. 2: Structura schematică comparativă a genelor prezente în genomul retrovirusurilor aviare. Virusurile leucemiilor acute prezintă genele „gag” și „env” deletate parțial (segment scurtat); virusurile leucemiilor cronice sînt lipsite de v-onc cu posibilitatea de captare a proto-onc din celulele gazdei (după Bishop 1980, cit. Crișan M., 1984)



Oncogene (gene canceroase dominante)

Oncogenele sînt gene de origine celulară care pot fi integrate în genomul viral și vehiculate de retrovirusuri între gazde diferite, determinînd transformări celulare maligne „in vivo” și „in vitro”.

Oncogenele retrovirale (v-onc) sau celulare (c-onc) induc în stare de heterozigot neoplazii in vivo sau in vitro în condiții determinate.

Nomenclatura

Oncogenele se definesc printr-o abreviere de trei litere dintre care primele 2 litere semnifică specia animală, iar ultima literă tipul de tumoare, precedate de litera v (origine virală) sau c (origine celulară). Ex. c-sis este proto-oncogenă pentru „si” (simian) „s” (sarcom); c-rasHa sarcomul de șobolan (rat sarcom) de tip Harvey (vezi tabelul nr. 1). Pînă în prezent a fost determinată secvența nucleotidică completă a peste 50

oncogene diferite, precum și relațiile de secvențialitate între diferite familii sau tipuri de onc.

Numărul total al c-onc este necunoscut. Se presupune că în genotipul celulei ar exista pînă la 100 c-onc diferite.

La eucariote c-onc sînt gene discontinue, formate din exoni și introni, care prin integrare în genomul viral pierd intronii (fig. nr. 3).

Tabelul nr. 1

Oncogenele (după C. Maximilian, 1986)

Oncogena	Localizare cromozomială	Tumori induse	Activitate	Localizare
v-src	20	sarcom	PK(tyr)	membrană
v-yes	?	sarcom	PK(tyr)	?
v-ros	?	sarcom	PK(tyr)	?
v-myc	8q24	sarcom carcinom leucemie	legarea ADN-ului	?
N-myc	2p24	limfom Burkitt neuroblastom stadiul III-IV	?	?
v-erb	7q22	sarcom	?	?
v-B-lym	1p32	leucemie limfoma găinilor	proteină nucleară	?
v-myb	6q22	leucemie	?	nucleu
	6q24	mieloidă	?	
v-ets	11q23 11q24	leucemie	?	?
v-ski	1q12-qter	?	?	?
v-raf	3q25	?	?	?
v-mos	3q22	sarcom	?	?
v-int	12	?	?	?
v-abl	9q34 ter	leucemie limfoidă	PK(tyr)	membrana plas- matică
v-rasha	11p15 p14	sarcom eritroleucemie	PK(thr) legarea GTP	membrana plas- matică
v-raski	12p	sarcom		membrana plasmatică
v-fos		eritroleucemie	PK(thr)	
v-fes	13q25	sarcom	?	nucleu
	q26	sarcom	PK(tyr)	membrana plasmatică
v-fms	5q34	sarcom	?	membrana intracelulară
v-sis	22q	sarcom	inrudit cu fac- torul de creș- tere eliberat din trombocite	citoplasmă
N-ras	1p31	transfecții cu gene umane		citoplasmă

Legenda simbolurilor:

PK(tyr) — proteinchinaza care fosforilează tirozina

PK(thr) — proteinchinaza care fosforilează treonina

GTP — guanozin trifosfat

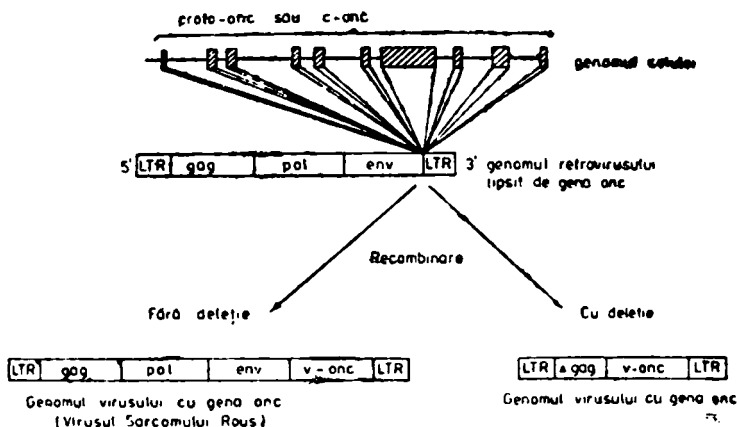


Fig. nr. 3: Captarea „proto-onc” formate din exoni (hașurat) și introni (linie) de către retrovirusuri lipsite de v-onc, prin eliminarea intronilor, asociată sau nu cu deleția apărțială sau totală a unor gene (delta-gag). (După Duesberg P. și Bishop M., 1983, cit. Crișan M., 1984)

Origine și rol biologic

Se consideră că „c-onc” sînt gene normale implicate în proliferarea și diferențierea celulară embrionară. Alterarea structurii lor prin factori fizici, chimici, anomalii structurale cromozomiale, ar duce la activare însoțită de o proliferare celulară anormală (cancer) (19). Oncogenele virale (v-onc) își au originea în c-onc din țesuturile normale ale diferitelor specii. Genele v-onc au fost posibil dobîndite (captate) de retrovirusuri la trecerea lor prin diferite animale, inclusiv primat și om (6, 19, 20).

Compararea secvenței nucleotidice codante între unele v-onc retrovirale și proto-oncogenele corespunzătoare (proto-onc), dovedește că toate v-onc sînt gene noi, recombinate între proto-onc și oncogenele virale (5).

Majoritatea v-onc, codifică proteine transformante noi (recombinat).

Oncogenele virale sînt gene hibride formate din proto-onc deletate (scurtate) recombinate cu elemente reglatoare virale și frecvent cu elemente codificatoare din genele virale deletate.

Aceste diferențe structurale de bază reprezintă motivul pentru care v-onc sînt gene inevitabil transformante iar proto-oncogenele gene ne-transformante, deși ele sînt prezente în toate celulele și active în cele mai multe celule normale.

Din punct de vedere al originii elementelor codificatoare, v-onc pot fi împărțite în 4 grupe;

1. v-onc cu domenii amino și carboxi terminale din genele virale (v-myb a virusului AMV sau mieloblastozei aviare).

2. v-onc cu domenii amino terminale din genele virale și domenii carboxiterminale din proto-oncogene. Ex. genele „delta-gag-myc“ (delta =deletate) ale virusului MC 29 sau virusul mielocitomatozei aviare sau virusurile sarcomului Fujinami și al leucemiei Abelson, cu aceeași structură „delta-gag-X“.

3. v-onc colineare cu cadrul de citire a proto-oncogenei ca genele „ras“ (rat sarcom Harvey), v-Bas (sarcomul murin Balb) și v-myc a virusului aviari MH2.

4. v-onc cu un domeniu amino terminal derivat din o proto-oncogenă și un domeniu carboxi terminal de la un virus. Exemplul tipic este gena v-src a virusului sarcomului Rous (RSV) (fig. nr. 4).

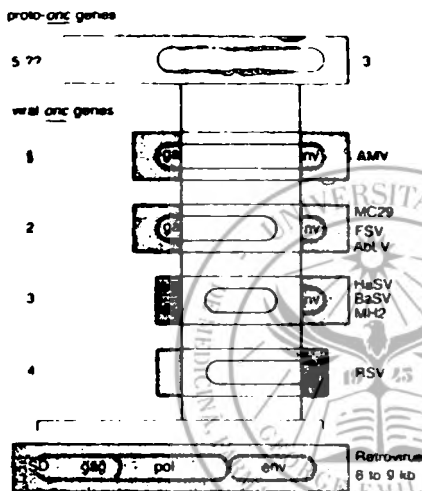


Fig. nr. 4: Structura recombinate a „v-onc“ (hașurat) cu „proto-onc“ (nehașurat). Toate v-onc cunoscute sînt hibrizi tripartiți ai unei secvențe centrale derivate din „proto-onc“, flancate de extremități 5' și 3' derivate din „v-onc“ sau mixte (v-onc și proto-onc). (După Duesberg P., 1987.)

Funcția transformantă a oncoproteinelor recombinate (grupa 1, 2 și 4) poate fi direct dedusă comparînd structura lor specifică cu aceea a produșilor sintetizați de proto-oncogene.

Funcția transformantă a v-onc din grupul al 3-lea, care codifică proteine colineare cu proto-oncogenele, nu poate fi explicată în acest mod. Toate v-onc ale acestui grup, sînt la capătul 5' lipsite de un exon al proto-oncogenei specifice. (Ex. „delta-gag-myc“ sau „ras“.)

Funcția transformată este generată posibil prin eliminarea supresoarelor transcriși sau netranscriși, sau eliminarea unui cistron de la capătul 5' și recombinația cu promotori virali.

Proto-oncogenele s-au conservat foarte bine în timpul evoluției. La *Drosophila melanogaster* au fost identificate 5 sau 6 secvențe ADN omoloage cu unele proto-onc umane. Conservarea în timp relevă o funcție importantă a lor în metabolismul celular normal.

Unele date sugerează participarea c-fos; c-abl; c-has; c-mos; c-fms în procesul normal de dezvoltare. la șoarece (prenatal și puțin după naș-

tere) în plus cel puțin 3 c-onc au produși de sinteză înrudiți structural cu factorii de creștere sau receptorii factorilor de creștere celulară (1, 8, 12, 14, 17, 21, 25).

Mecanismul de activare al oncogenelor

Mecanismele de activare ale oncogenelor au fost deduse prin:

1. Studii de transfecție cu ADN tumoral uman și animal sau cu oncogenele legate de secvența LTR, administrate în culturi primare de fibroblaste embrionare, au produs transformarea celulară „in vitro”. Prin injectarea de celule transformate din cultură la animale îndemne s-au dezvoltat tumori canceroase. După clonarea și caracterizarea acestor onc, multe au fost identice sau înrudite cu c-onc cunoscute, majoritatea din familia „ras”.

Astfel legarea in vitro a c-mos (sarcomul Moloney) sau c-ras de secvențe LTR viral, apoi introduse în cultură de celule normale de șoarece NIH3T3, realizează transformarea celulară prin transfecție.

Date experimentale de transfecție in vitro dovedesc că oncogenele active nu pot perturba funcția normală a celulelor stem (2).

2. Studii cu retrovirusuri lent transformante lipsite de v-onc.

Aceste virusuri cauzează cancer prin abilitatea lor de a se insera prin LTR în ADN-ul celular adiacent unei c-onc și de a induce expresia c-onc (4).

Prin injectarea virusului leucemiei aviare lipsit de v-onc la păsări, el s-a integrat lângă c-erb (gena eritroblastozei aviare), declanșind după 6 luni boala.

3. Studii comparative asupra gradului de expresie al c-onc în culturi de celule, tumori și țesuturi normale învecinate, au relevat că acesta a fost cu mult mai mare în tumoare.

4. Studii de cartare genică a cromozomilor umani au relevat asocierea recunoscută între anomaliile cromozomiale specifice și unele forme de cancer. A fost stabilit locusul cromozomial a c-onc umane descoperite. Translocațiile cromozomiale specifice apar frecvent la sau lângă locusul proto-onc (8; 14 cu c-myc în limfomul Burkitt; 9; 22 cu c-abl și c-sis în leucemia mieloidă cronică umană etc.). Deleția apare la bolnavii cu tumoare renală Wilms pe cromozomul 11p13 (asociată sau nu cu aniridie); retinoblastomul familial (tumoare oculară frecventă la copii), asociat cu deleție parțială 13q14.1-q 14.3 sau totală a cromozomului notată -(13) (5, 18).

5. Mutația genică (punctiformă)

Sint modificări spontane sau induse a proto-onc prin mutație punctiformă, observate în numeroase tumori umane (10, 15, 22).

Tipul tumorii	c-onc	Poziția aminoacidului schimbat
Cancer vezică	c-Ha-ras—1	glicină în valină (12)
Cancer plămîn	c-Ha-ras—1	glutamină în leucină (61)
Cancer plămîn	c-Ki-Ras—2	glicină în cistină (12)
Cancer colon	c-Ki-Ras—2	glicină în valină (12)
Neuroblastom	N-ras	glutamină în lizină (31)
Leucemie miel. acută	N-ras	glicină în valină (13)
		glicină în asparagină (13)
		glicină în asparagină (12)

6. Studii de amplificare genică

În transcrierea c-onc s-a observat existența unor exprimări genice cantitativ crescute prin formarea de copii multiple transcrise concomitent, oferind o sinteză cantitativ crescută cu alterarea funcțiilor celulare normale (1).

Gena c-myc a fost prima proto-oncogenă găsită a fi amplificată (de peste 20 de ori) în leucemia promielocitară umană; c-myb este amplificată în carcinomul de colon; c-erb-B în cancerul epidermic; c-abl în celule leucemice; N-myc în neuroblastome; c-erb B₂ (HER-2/ neu) în 25—30% din cancerele mamare; c-myc în cancerul pulmonar cu celule mici (1).

Tip tumorare	proto-oncogena	Nr. copii amplificate
Leuc. mieloplastică ac.	c-myb	5— 10
Cancer colon	c-myb	10
Leucemie promielocit. ac.	c-myc	30
Cancer colon	c-myc	30
Cancer pulmon cu cel. mici	c-myc	5— 10
Leucemie mieloidă cr.	c-abl	4— 8
Cancer colon	c-Ki-ras—2	5
Retinoblastom	N-myc	10—200
Neuroblastom	N-myc	5—300
Glioblastom	c-erb-B	6— 60

Amplificarea proto-onc este corelată cu stadiul de evoluție al bolii; lipsește în formele localizate (stadiul I și II) fiind prezentă la 50% din tumorile avansate (stadiul III și IV). Când este prezentă în stadiul II, tumoarea progresează rapid, nu răspunde la terapie și are un prognostic nefavorabil.

Oncoproteine (proteine de transformare)

Prođuși specifici de traducere ai c-onc descoperite au fost izolați și caracterizați. Sînt notați cu litera „p” (proteine) „gp” (glicoproteine) sau „pp” (fosfoproteine) și un număr care specifică greutatea moleculară în mii (p³⁰, gp⁷⁰ etc.) (3, 9).

Pină în prezent au fost identificate 3 tipuri de proteine transformante: tirozininkinaze; fosfoproteinkinaze; și proteine de legare la ADN-ul celular.

Tirozininkinaze (pp⁶⁰ src; p¹²⁰-v-abl); p⁸⁵ (v-fes); p¹⁰⁰ (v-yes) etc. Sînt proteine cu activitate enzimatică de transformare prin autofosforilare și fosforilare a proteinelor normale la nivelul unui fosfat de la ATP (GTP).

Alte c-onc guvernează sinteza structural anormală a unor factori de creștere celulară sau ai receptorilor lor specifici, inducînd o sinteză aberantă și un răspuns celular anormal, cu activitate de tirozininkinază ca: factorul de creștere a epidermului — EGF (Epidermal Growth Factor); factorul de creștere derivat din trombocite — PDGF (Platelet Derived Growth Factor) factorii de transformare a creșterii TGF (Transforming Growth Factor) în mare similari cu EGF; bombesina și peptidele cu activitate similară (bombesin-like) etc.

Factorii normali de creștere se leagă de receptorii lor specifici prezenți la nivelul membranei celulare, rezultînd un complex cu activitate de tirozininkinază, ce declanșează multiple reacții care culminează cu biosinteza ADN și proliferarea celulară.

De exemplu factorul de creștere derivat din trombocite (p²³) are unul din cele două lanțuri polipeptidice codificat de c-sis (cromozomul 22). Astfel proteina sintetizată este strins înrudită structural și funcțional cu un factor normal de creștere, avînd un efect de stimulare a proliferării celulare anormale; onco-proteina v-erb-B (eritroblastoză aviară) are o structură parțial similară cu factorul de creștere a epidermului uman (EGF) fiind lipsită de regiunea de legare a EGF la receptor, ca urmare va induce o proliferare celulară anarhică.

Fosfoproteinkinaze: sînt situate pe membrana celulară și produc autofosforilarea și fosforilarea proteinelor normale la nivelul treoninei sau serinei.

Proteine de legare la ADN celular: acționează în nucleu prin legarea de ADN genic declanșînd biosinteza acestuia, p¹¹⁰ (v-myc) și antigenul T și t (SV₄₀).

Antigenul T în celulele transformate se sintetizează continuu, se leagă preferențial de ADN-ul provirusului SV₄₀ declanșînd replicarea continuă a ADN, iar „t” întretine procesul de transformare celulară.

În rezumat: mecanismul oncogenezei prin oncornavirusuri implică:

1. Supraproducția (amplificarea) unei proteine celulare normale proto-onc care perturbă funcția celulară.
2. Blocarea sau inversarea diferențierii celulare;
3. Înhibarea funcțiilor normale prin cuplarea oncoproteinelor cu proteinele sau enzimele celulare.
4. Blocarea mecanismelor normale de reglare a activității celulare.
5. Inducerea sintezei unor substanțe modificate care imită structural și funcțional factorii de creștere sau receptorii acestora.
6. Genomul viral inserat în proximitatea proto-onc sau prin translocarea în alte regiuni din genom, subordonează genele reglatoare normale ale gazdei.
7. Activarea proto-onc în c-onc are loc și prin interacțiunea cu radiațiile, factori chimici și/sau medicamentoși sau virali.

S-a observat că factorii ambientali acționează similar cu virusurile cauzând mutații punctiforme, amplificări, interacțiuni cu LTR proviral sau alterarea genelor reglatoare ale proto-onc.

Antioncogene (gene canceroase recesive)

Cercetări recente au evidențiat un al 2-lea mecanism de cancerogeneză cauzat de „pierderea de gene” (deleții) sau mutații, mai puțin frecvent decât cel datorat oncogenelor.

În momentul fecundării, zigotul poate moșteni de la unul din genitori, fie o genă mutantă fie lipsa ei, alături de o genă normală.

Prezența alelei normale (heterozigot) inhibă expresia fenotipică a genei mutante.

Studiul cancerelor ereditare a evidențiat existența în patogeneza cancerului a unei noi clase de gene, net deosebite de „onc” denumite „antioncogene” (anti-onc). Când celula heterozigotă printr-o nouă mutație (sau deleție) devine homozigotă, dă naștere la o clonă care se multiplică progresiv cauzând moartea gazdei.

Se consideră că și celulele normale sînt capabile a suferi o mutație „de novo” devenind heterozigote cu posibilitatea ulterioară de homozigotare, prin a doua mutație.

Astfel în cazul „anti-onc” genotipul indivizilor poate fi: homozigot pentru genele normale (+/+), ar deveni canceros prin două mutații spontane somatice; heterozigot (+/—) ar dezvolta cancer printr-o singură mutație somatică și homozigot pentru genele mutante (—/—) cu evoluție spre letalitate.

Isolarea genelor supresoare ale cancerului a început cu aproximativ 3—4 ani în urmă, prin confirmarea existenței unor antioncogene în retinoblastom, tumoare oculară frecventă la copii mici; tumoarea renală Wilms (asociată sau nu cu aniridie), unele osteosarcoame și tumori hepatice, tumori embrionare, tumori vezicale, neurinom acustic.

Starea de heterozigot în cazul antioncogenelor se consideră ca pre-dispoziție ereditară la cancer (13, 25).

Evidențierea antioncogenelor a fost posibilă prin:

1. Studiul anomalilor cromozomiale în tumori a evidențiat rolul deleției și al altor rearanjamente cromozomiale. Deleția unui fragment al cromozomului 13 brațul lung (13 q 14.1-q14.3) cu pierderea genei, se asociază cu retinoblastomul și cu un deficit enzimatic de 50% al esterazei D. În retinoblastom putem însă întâlni și o mutație la nivelul antioncogenei fără deleție, cu nivel normal de esterază D. Originea maternă sau paternă a deleției poate fi indicată de polimorfismul esterazei D (EsD1/EsD1; EsD1/EsD2; EsD2/EsD2) (7, 11).

În cazul retinoblastomului gena normală (anti-onc) se notează cu 13 q+. Ea se poate pierde prin mutație (13qrb); deleție (13q—) sau prin lipsa cromozomului 13 prin nondisjunctie cromozomială, notată —(13).

Deleția cromozomului 22, precum și unele rearanjamente cromozomiale au fost de asemenea raportate în cazul tumorilor SNC (astrocitome, glioame, neurinom acustic) (10).

2. Tehnici de inginerie genetică

Prin tehnici de inginerie genetică s-a observat că în majoritatea cazurilor numai prin deleția antioncogenelor (anti-onc) nu se induce cancer. S-a demonstrat că gena retinoblastomului specifică o proteină reglatoare (G.M. 150000) prezentă în nucleu, fiind ținta predilectă a unui adenovirus cancerigen ce deține oncogenă E1A. Oncoproteina E1A (p-E1A) sintetizată de adenovirus este identică structural cu proteina genei 13q+ cu care se cuplează anulându-i capacitatea inhibitoare specifică.

Cu această ocazie s-a văzut că mecanismul de acțiune a p-E1A în celulele transformate de adenovirus constă în complexarea țintită cu unele proteine speciale ale gazdei pe care le inactivează (White H. P. și Horowitz J. 1988 cit. de 24).

Absența genei 13q+ sau existența unei activități anormale a proteinei 13qrb a fost descrisă și în dezvoltarea altor tumori după cum urmează: osteosarcom, fibrosarcom, histiocitomu fibros malign, leiomiomasarcom, liposarcom, rhabdomyosarcom, sarcom cu celule sinoviale și nediferențiat, melanom, tumori cerebrale, tumori epiteliale, carcinomul vezical, adenocarcinom renal, carcinomul mamar, neurosarcom, schwanom sau alte diferite tumori (7). Ca urmare a fost posibilă depistarea și stabilirea unei relații între activitatea genei 13qrb și riscul la anumite forme de cancer, în special în cancerul mamar, utile în diagnosticul precoce sau al unei posibile terapii genice. Mechler B. (1988) a putut preveni apariția tumorilor cerebrale la Drosophila prin administrarea genei normale.

În anii 1988—1989 s-au descoperit antioncogene din familia „ras” la Drosophila (Krev-1) și om (rap 1 A; rap 1 B; rap 2).

S-a demonstrat că antioncogenă Krev-1, prin produsul său de sinteză anihilează efectul genei v-ras-ki. Nu există nici o diferență între aceste gene la Drosophila și om.

Mecanismul de acțiune a acestei antioncogene este necunoscut. După unii autori ar intra în competiție cu oncogenă v-ras-Ki, pentru a se fixa pe o țintă, fie exercitând o reglare negativă asupra ciclului celular sau transducției de informații intercelulare prin membranele biologice, fiind asociate direct receptorilor transmembranari.

Antioncogenele umane au fost descoperite atât în fragmente de ADN normal, cât și în 20—40% din cazurile de cancer de colon, vezică urinară, renal, pulmonar și leucemii (24). În plus s-a demonstrat că administrarea antioncogenei Krev-1 în cultura de celule transformate malign, induce retransformarea lor în celule normale denumite și celule revertante (16).

Pe baza acestor descoperiri s-a emis ipoteza că: a) orice genă ar avea o antigenă a sa cu efect contrar, jocul reglării genice pozitive și negative constituind mecanismul de reglare genică; b) inducerea cancerului s-ar datora încetării acțiunii unor gene care inhibă activitatea oncogenelor.

Diferențele principale între „onc“ și „anti-onc“ sînt redatate succint mai jos:

Oncogene (c-onc)	Antioncogene (anti-onc)
rezultă prin activarea proto-onc	rezultă din inactivarea sau pierderea „anti-onc“
Mutația e neereditară (lipsă în F ₁)	Mutația este ereditară (F ₁ , F ₂ ...) și neereditară
Gene dominante active la heterozigoți	Gene recesive active la homozigoți
Heterozigotul este bolnav	Heterozigotul este sănătos (predispoziție la cancer)
Activează proliferarea proto-onc, reglează proliferarea cel. normale	Inhibă proliferarea, reglează proliferarea cel. normale
Amplificarea „proto-onc“ induce cancer	Reducția „anti-onc“ induce cancer
Prin transfecție induce cancer	Prin transfecție: celula canceroasă redevine normală (revertantă)
Translocații, mutații punctiforme, deleții	Deleții, mutații punctiforme

Bibliografie selectivă

1. Bishop N.: Cancer (1985), 53, 2329; 2. Boettiger D.: Bio Essays (1985), 106; 3. Brandt-Rauf P. W. și colab.: Occupational Medicine: State of the Art Reviews (1987), 2, 27,44; 4. Croce M. C., Klein G.: Sci. Am. (1985), 252,44; 5. Duesberg P. H.: Med. Oncol. Tumor Pharmacother. (1987), 4,163; 6. Fonatsch Crista: Blut (1988), 57,101; 7. Friend S. H. și colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1987), 84,9059; 8. Hehlmann R. și colab.: Klin. Wschr. (1983), 61,1217; 9. Hunter T.: Sci. Am. (1984), 251, 60; 10. Kaplan J. C. și colab.: Journal of Medical Genetics (1987), 24,65; 11. Knudson A. G. Jr.: Cancer Res. (1985), 45,1437; 12. Kurnit D. M. și colab.: Am. J. Hum. Genet. (1987), 41,979; 13. Lynch H. T. și colab.: Bull. Cancer (Paris) (1984), 71,1; 14. Macara I. G.: Am. J. Physiol. (1985), 248; 15. Masako Ochiai și colab.: Cancer Letters (1985), 29,119; 16. Noda M. și colab.: La recherche (1989), 20,404; 17. Pearson R. D.: Medical Hypothesis (1986), 12,7; 18. Pederson-Bjergaard și colab.: Scand. J. Hematol. (1986), 36,127; 19. Ptashne M.: Sci. Am. (1989), 41; 20. Slamon D. J.: New. Engl. J. Med. (1987), 317,955; 21. Slavkin H. C.: Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology (1985), 5,1; 22. Thakker R. V. și colab.: New Engl. J. Med. (1989), 321,218; 23. Varmus H. E.: Cancer (1985), 55,2324; 24. Weinberg R. A.: Sci. Am. (1988), 44; 25. Williams R. C. și colab.: The Amer. Journal of Medicine (1986), 80,1011

CERCETĂRI PRECLINICE PRIVIND ACȚIUNEA PROTECTOARE A TROFOPARULUI FAȚĂ DE UNELE EFECȚE SECUNDARE TOXICE ALE MEDICAȚIEI ANTICANCEROASE

Gh. Feszt, I. Jung, Romanța Lupșa, A. Biró

În zilele noastre când medicația citostatică câștigă o pondere tot mai mare în terapia anticancerasă, se acordă o atenție sporită și atenuării sau prevenirii efectelor secundare-toxice, foarte serioase, ale acestei medicații. În acest context ne-a trezit interesul preparatul Trofopar, un medicament original românesc, produs de extracție animală cu structură peptidică, care exercită efect protector față de diferite noxe hepatotoxice (Timar 1979, 1983). Uray și colab. (1986) au semnalat acțiunea hematoși hepatoprotectoare a Trofoparului la șobolani tratați cu ciclofosamidă sau iradiați cu doze subletale. Autorii au constatat că Trofoparul crește semnificativ încorporarea radiofierului în măduva osoasă a animalelor radio- sau chimiolezate și realizează o refacere aproape completă a țesutului hepatic distrofic.

Pornind de la aceste constatări, ne-am propus să cercetăm influența Trofoparului asupra toxicității hematologice și hepatice a trei citostatice având mecanism de acțiune diferit: daunorubicina, metotrexatul și ftorafurul. Primul este un antibiotic antineoplazic cu structură antracilinică, al doilea se cunoaște ca cel mai important antagonist de acid folic, al treilea fiind un antimetabolit pirimidinic, derivat de 5-fluoruracil.

În experiențele de față am urmărit modificările numărului leucocitelor și hematiilor în singele periferic, leziunile histopatologice ale ficatului, precum și mortalitatea animalelor de experiență. La cercetări am folosit 222 șoareci albinoși, masculi, adulți, proveniți de la Biobaza I.M.F. Tirgu-Mureș.

Materiale, metode și rezultatele experiențelor

1. *Experiențele cu daunorubicina (DNR)* au fost efectuate cu preparatul Cerubidine, pe 6 loturi a câte 10 șoareci. Dintre 2 loturi martore unul a fost injectat zilnic timp de 9 zile cu Trofopar în doză de 40 mg/kgc pe cale i.p., altul a primit placebo: 10 ml/kgc ser fiziologic i.p. Patru loturi au fost intoxicate cu DNR, administrată de 3 ori, în zilele a 3-a, 5-a și 7-a ale experienței, pe cale i.p., la câte 2 loturi în doză de 5 mg/kgc respectiv 7 mg/kgc. Dintre loturile injectate cu aceeași doză de DNR, unul a fost tratat zilnic cu 40 mg/kgc Trofopar i.p., iar celălalt cu placebo. În ziua a 10-a s-a efectuat numărătoarea leucocitelor și eritrocitelor în singele din virful cozii și s-au prelevat fragmente din ficat, fixate în formalină 10 %, pentru examen histopatologic.

Mortalitatea animalelor a fost de 15 % la doza de 5 mg/kgc și 35 % la doza de 7 mg/kgc DNR, sucombările repartizându-se în proporție aproximativ egală în loturile placebo și cele tratate cu Trofopar.

In *singele periferic* DNR in doză de 5 mg/kgc a produs o leucopenie marcată (media: 3066 ± 1402 leucocite/mm³), efect care a fost atenuat considerabil prin Trofopar (media: 6371 ± 664 leucocite/mm³). Efectul leucopenizant al dozei de 7 mg/kgc de DNR nu a fost modificat semnificativ de Trofopar (vezi fig. nr. 1).

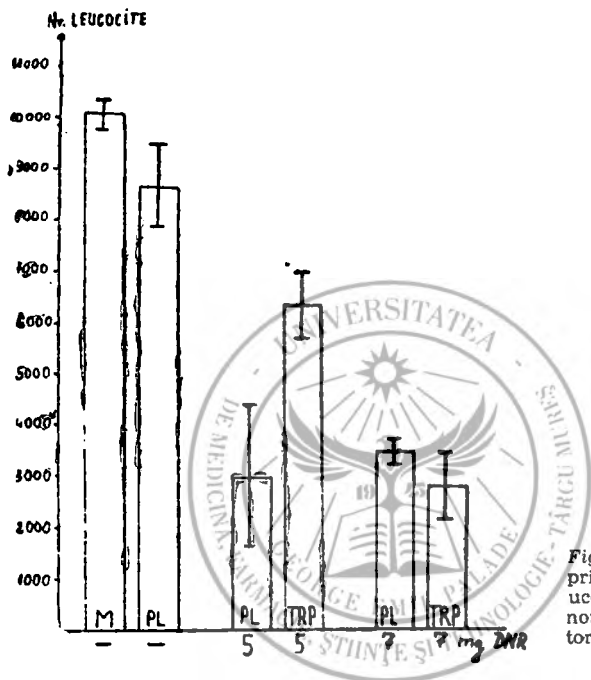


Fig. nr. 1: Influențarea prin Trofopar (TRP) a leucopeniei cauzate de daunorubicină (DNR); M=maritor, PL=placebo; medii \pm ES

Numărul eritrocitelor nu a prezentat o scădere semnificativă după DNR, influența Trofoparului fiind tot nesemnificativă.

La examenul histopatologic al ficatului pe secțiuni colorate cu hematoxilină-eozină și reacția PAS, s-au remarcat leziuni distrofice relativ moderate ale hepatocitelor, cu discarioză și uneori distrofie vacuolară a citoplasmei. Trofoparul asociat la DNR a determinat semne de regenerare evidentă, apărind multe hepatocite binucleate, nuclei măriți și nucleoli proeminenți, în timp ce leziunile distrofice erau discrete sau absente, iar conținutul de glicogen al celulelor hepatice a sporit.

2. *Experiențele cu metotrexat (MTX)* s-au efectuat în două serii, pe 18 loturi a câte 6 șoareci, din care 2 loturi martore. În prima serie experimentală MTX a fost administrat în doze mai mici decât DL 50, injectându-se 70, 80, 90 mg/kgc pe cale i.p. în ziua a 4-a a experienței. Aceleași doze au fost administrate la câte 2 loturi de animale, unul primind placebo, iar celălalt fiind tratat cu Trofopar 40 mg/kgc i.p., timp

de cite 3 zile înainte și după administrarea de MTX. În seria a doua schema de tratament a fost identică, dar dozele de MTX au fost mai mari: 70, 100, 130, 160, 190 mg/kgc. În ziua a 8-a s-a efectuat numărarea elementelor figurate ale sîngelui și s-a prelevat material pentru prelucrare histopatologică.

Mortalitatea: din 102 șoareci tratați au sucombat în total 47, majoritatea sucombărilor, anume 37, survenind în loturile tratate cu MTX în doze mari (100—190 mg/kgc). În acest contingent mortalitatea animalelor cu placebo a fost de 87,5% iar a celor protejate cu Trofopar a fost doar 66,6 %.

În singele periferic numărul eritrocitelor nu s-a modificat apreciaabil în nici unul din loturile experimentale. În schimb MTX deja în doze de 70—90 mg/kgc a produs o leucopenie marcată, valorile medii cifrînduse la 4566 ± 1049 , 3120 ± 786 , 2333 ± 733 leucocite/mm³. Trofoparul a atenuat considerabil efectul leucopenizant al dozelor de 70—80 mg/kgc MTX, dînd valori medii de 7800 ± 1591 și 5250 ± 1217 leucocite/mm³, dar a influențat în măsură mai mică efectul dozei de 90 mg/kgc (media: 4400 ± 2200 leucocite/mm³). Leucopenia provocată de MTX în doze de peste 100 mg/kgc nu a fost atenuată de Trofopar (vezi fig. nr. 2).

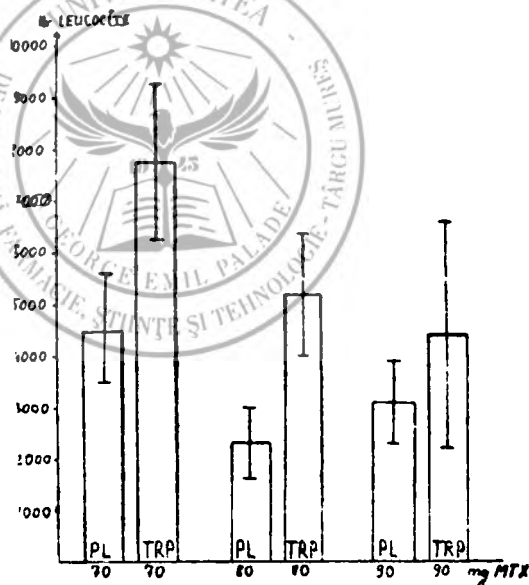


Fig. nr. 2: Influențarea prin Trofopar (TRP) a leucopeniei cauzate de metorexat (MTX); PL=placebo; medii \pm ES

În ficatul animalelor intoxicate cu doze mici de MTX s-au observat leziuni distrofice parenchimatose mai puțin exprimate; la grupele tratate cu 100—130 mg/kgc MTX și placebo se prezintă distrofie parenchimatoadă cu discarioză evidentă și rare necroze unicelulare; la doza de

160—190 mg/kgc distrofia este mai exprimată, iar necrozele au un caracter microfocal. La animalele tratate cu MTX și Trofopar apare distrofie hepatocitară și uneori necroze unicelulare, dar fenomenele de regenerare sînt mai evidente și cantitatea de glicogen în hepatocite este sporită.

3. *Experiențele cu Ftorafur (FTR)* s-au efectuat pe 9 loturi de cîte 6 șoareci, cu o durată de 11 zile. FTR a fost injectat în zilele a 4-a și 7-a pe cale i.p. în doze de 200, 300, 400, 500 mg/kgc la cîte 2 loturi. Dintre loturile tratate cu aceleași doze de FTR, unul a primit placebo, altul Trofopar 40 mg/kgc i.p. în zilele 1, 2, 3 respectiv 5, 6 și 8, 9, 10 ale experienței. Al 9-lea lot a servit ca martor absolut.

Mortalitatea nu a prezentat deosebiri în funcție de tratament, înregistrîndu-se cîte un deces după FTR în doză de 500 mg/kgc atît în lotul placebo cît și în cel tratat cu Trofopar.

Numărul eritrocitelor a scăzut după administrarea de FTR; Trofoparul a contracarat eritropenia provocată de FTR în doze de 200 și 300 mg/kgc, neîntreținînd însă efectul dozelor de 400 și 500 mg/kgc.

Numărul leucocitelor a scăzut nesemnificativ după 200 mg/kgc FTR, dozele mai mari producînd o leucopenie mai evidentă. Efectul leucopenizant al dozei de 300 mg/kgc (media 10.800 ± 1745 leucocite/mm³ față de 18600 ± 3108 leucocite/mm³) a fost atenuat prin Trofopar (media 13800 ± 1658 leucocite/mm³), dar nu s-a constatat efect protector la animalele tratate cu 400 și 500 mg/kgc FTR (vezi fig. nr. 3).

Examenul histopatologic a pus în evidență leziuni hepatice de gravitate dependentă de doza FTR și de tratamentul cu Trofopar. În doza de 400 și 500 mg/kgc FTR provoacă necroze izolate sau microfocale multiple, cu acumulare de macrofage și granulocite, discarioze evidente, distrofie parenchimatooasă-hidropică marcată a hepatocitelor. Sub tratamentul cu Trofopar necrozele hepatocitare izolate sînt mult mai reduse, rare și inconstante, modificările distrofice ale citoplasmei lipsesc, conținutul de glicogen al hepatocitelor este sporit. Totodată semnele de regenerare sînt evidente, observîndu-se multe hepatocite binucleate, celule cu nuclei mai voluminoși și nucleoli proeminenți.

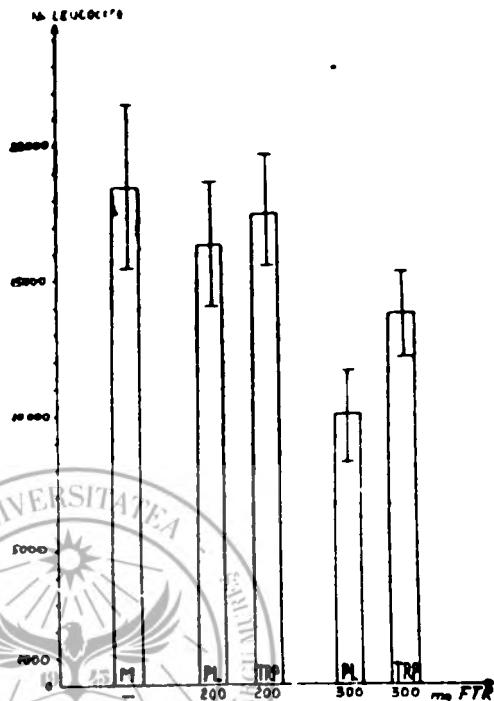
FTR în doza de 300 mg/kgc a produs necroză hepatocitară instantă, discarioză, distrofie parenchimatooasă și hidropică de grad diferit, remarcîndu-se și semne de regenerare a hepatocitelor. După asocierea de Trofopar necrozele izolate sînt mai rare, distrofiile lipsesc, iar semnele de regenerare sînt intense. Chiar și doza de 200 mg/kgc FTR produce necroze izolate și discarioză, în timp ce în urma asocierii de Trofopar necrozele lipsesc la toate animalele, glicogenul este sporit în hepatocite, iar semnele de regenerare sînt evidente.

Discuții și concluzii

După cum reiese din cele relatate, rezultatele experiențelor au fost în general concordante și concludente.

În legătură cu atenuarea efectelor leucopenizante și eritropenizante ale citostaticelor utilizate, menționăm în primul rînd că cifrele consem-

Fig. nr. 3: Influențarea prin Trofopar (TRP) a leucopeniei cauzate de Ftorafur (FTR); M=martor, PL=placebo; medii \pm ES



nate la număratoarea elementelor figurate ale singelui animalelor martore se încadrează în limitele normale publicate în literatura de specialitate (Soós și Lödi, 1954). Tulburările hematopoiezei reprezintă un corolar toxic obișnuit al chimioterapiei antineoplazice (Chiricuță, 1988; Pouillart, 1981; Calabresi și Parks, 1975). Datele obținute de noi pledează pentru acțiunea meduloprotectoare a Trofoparului, manifestată deopotrivă față de efectul leucopenizant al celor trei citostatice studiate, ca și față de efectul eritropenzant al Ftorafurului. Scăderea numărului de hematii în singele periferic sub acțiunea Ftorafurului poate fi corelată cu datele lui Fichtner și colab. (1981) care au descris o reticulocitopenie ca semn al tulburării de regenerare în eritropoeză. Astfel, observațiile noastre dovedesc influența protectoare a Trofoparului asupra hematopoiezei medulare atât la nivelul liniei leucocitare cit și a celei eritrocitare, cu condiția ca doza de citostatic să nu depășească o anumită limită.

În ce privește hepatotoxicitatea citostaticeilor studiate, leziunile histopatologice cele mai pronunțate le-am constatat în ficatul animalelor tratate cu Ftorafur, tot la acestea fiind cea mai spectaculoasă și efectul protector al Trofoparului. Merită să fie subliniat faptul că efectul hepatociv l-am constatat la doze de FTR inferioare valorii DL 50, la doze care au produs tulburări hematologice relativ slabe. Trofoparul se

pretează pentru a contracara acest efect, mai ales în cazul dozelor moderate de Ftorafur. În experiențele de față DNR a avut un efect hepatociv mai slab decât FTR, acțiunea Trofoparului manifestându-se în acest caz mai ales prin stimularea fenomenelor regenerative. Hepatotoxicitatea metotrexatului în dozele utilizate s-a situat ca gravitate între FTR și DNR, prezentînd deosebiri interindividuale mari.

Menționăm că efectul hepatociv este o acțiune secundară toxică relativ tardivă a chimioterapicelor anticancerose (*Galatár*, 1978, 1983; *Pommier și Lokiec*, 1981; *Pouillart*, 1981; *Young și colab.*, 1981). Unele deosebiri în privința gravității leziunilor hepatice provocate de citostaticele studiate s-ar putea explica eventual prin împrejurarea că durata de 8—11 zile a experiențelor noastre, ar putea fi o perioadă relativ scurtă pentru dezvoltarea deplină a tulburărilor histologice în țesutul hepatic. Totuși, rezultatele examenelor histopatologice pun în evidență eficacitatea Trofoparului împotriva acțiunii hepatocive a celor trei citostatice utilizate.

Cele mai mari deosebiri le-am observat în privința influenței Trofoparului asupra mortalității animalelor de experiență sub efectul citostaticele. Trofoparul a diminuat semnificativ mortalitatea indusă de dozele mari de metotrexat, constatîndu-se supraviețuirea a 33,4 % din cele 24 animale tratate cu Trofopar + MTX, în timp ce procentul de supraviețuire a fost de numai 12,5 % la un număr identic de animale tratate cu placebo + MTX. De notat că în această serie de experiențe dozele de metotrexat au fost superioare față de DL 50 a substanței, egală cu 94 mg/kgc (*Gyermek*, 1957). În celelalte experiențe, în care ordinea de mărime a dozelor a fost mai redusă și procentul de mortalitate a fost mic, nu s-a putut pune în evidență influența protectoare a Trofoparului. Astfel, menționăm că DL 50 a DNR este 5,5 mg/kgc pe cale i.p. la șoareci (*Dănilă și colab.*, 1984), iar a Ftorafurului se cifrează între 500—1000 mg/kgc (*Karev și colab.*, 1972; *Fichtner și colab.*, 1981).

În concluzie se poate afirma că experiențele de față atestă acțiunea hepato- și hematoprotectoare a Trofoparului față de citostaticele studiate, precizîndu-se totodată și faptul că această acțiune este eficientă pînă la anumite doze ale chimioterapicelor citotoxice administrate. Eficacitatea față de trei citostatice avînd mecanisme de acțiune diferite, sugerează posibilitatea utilizării pe scară mai largă a Trofoparului ca medicament protector față de efectele hepato- și medulotoxice ale medicației anticancerose.

Bibliografie

1. *Chiricuță I.* (red.): *Cancerologie*, vol. II. Editura Medicală, București, 1988;
2. *Calabresi P., Parks R. E.*: *Chemotherapy of neoplastic diseases*. În: *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 5th ed. Macmillan Publ., New York, 1975;
3. *Dănilă Gh., Cotrău M., Nechifor M.*: Ghid de date toxicologice. Editura Medicală, București, 1984;
4. *Fichtner J., Arnold W., Naundorf H.*: *Neoplasma* (1981), 28, 133;
5. *Gyermek L.*: *Toxicitási vizsgálatok*. În: *A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei* (Kovács A. red.) vol. III. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957, 854;
6. *Galatár N.*: *Modificări tisulare cauzate de citostatice*. În:

Cancerul, chimioterapie actuală (Chiricuță I. red.). Enciclopedia oncologică vol. 12, Cluj-Napoca, 1983, 506; 7. Karev M. I., Blokhina N. G., Vozniî E. K., Pershin M. P.: Neoplasma (1972), 19, 347; 8. Pouillart P.: Rev. Prat. (Paris), (1981), 31, 2999; 9. Pommier T., Lokiec F.: Rev. Prat. (Paris), (1981), 31, 3083; 10. Soós J., Soósné Lódi Irén: Kísérleti állatok biológiai és fiziológiai standard értékei. În: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei (Kovács A. red.) vol. I. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1954; 11. Timar M.: Bazele terapiei raționale a ficatului. Ed. C.I.M.C.C.L., București, 1983; 12. Uray Z., Bara A., László G., Maniu M. și colab.: Oncologia (Buc.), (1986), 25, 287; 13. Young R. C., Ozols R. F., Myers E.: N. Engl. J. Med. (1981), 305, 139; 14. xxx: Trofopar. Produs original românesc hepatoprotector. Ed. C.I.M.C.C.L., București, 1979.

Disciplina de medicină socială și biostatistică medicală, I.M.F. din Tirgu-Mureș

CITEVA DATE STATISTICE CORELATIVE PRIVIND DECESELE PRIN CANCER ÎN ȚĂRILE DEZVOLTATE ȘI ÎN ROMÂNIA

I. J. Farkas, Evelyn Farkas, Doina Cristea, Hariet Haldenvang-Ohsam,
E. Cs. Joanovics, Borbála Román, Réka Szász, I. Szilágyi,
F. Gy. Vincze

I. Obiectiv și ipoteză

Prezenta lucrare constituie un referat general, focalizat pe datele țărilor dezvoltate, pe perioada 1955—1985, așa cum au fost ele redată în Demographic Yearbook alé ONU, Annuaire de Statistiques Sanitaires Mondiales 1983 și în publicațiile Centrului de Calcul și Statistică Sanitară ale Ministerului Sănătății, pe perioada 1975—1988 (Popescu și Mesaroș, 1989) inclusiv literatura medicală internațională recentă.

Urmărim totodată informarea cititorului asupra incidenței, prevalenței, structurii și corelației deceselor prin cancer, cu rangul lor, în ordinea cronologică a mortalității specifice și cu localizările sale pe sisteme, organe și sexe.

Trebuie să mai subliniem faptul, că în RFG și Austria, a doua cauză de deces nu-l constituie cancerul, ci accidentele rutiere.

Datorită unor campanii de educație sanitară insistentă, SUA, este singura țară, în care în ultimii 10 ani — atât evoluția deceselor prin boli cardiovasculare, cât și prin cancer pulmonar — e foarte promițătoare.

II. Material și metodă

După culegerea datelor din sursele menționate mai sus, pentru o înțelegere mai ușoară și pentru a asigura o accesibilitate exhaustivă a colegilor, privind multitudinea informațiilor, am considerat ca fiind cea mai optimă, metoda reprezentării grafice.

III. Rezultate

1. Mortalitatea specifică prin tumori maligne în țările cele mai dezvoltate, în perioadele analizate pe grafice, arată o tendință de scădere relativă, datorită metodelor moderne de depistare precoce (Canada, SUA, Australia — graficul nr. 1). La cealaltă extremă, în perioada 1968—1974, la toate tumorile maligne, se situează Belgia, Austria, Ungaria și Spania.

2. Analizând pe organe, se constată că la *s t o m a c* în perioada 1979—1984, nivelul cel mai crescut îl prezintă Austria, Germania de Est, Ungaria și RFG, iar nivelele cele mai scăzute se constată în SUA, Canada, Brazilia și Australia. În cazul *c o l o n u l u i*, nivelele cele mai crescute s-au înregistrat în RFG, Belgia, Austria și Ungaria, iar cele mai scăzute în Brazilia, România și Spania (graficul nr. 2).

3. Între anii 1979—1984, în cazul *s î n u l u i*, frecvența cea mai ridicată a prezentat-o Olanda, RFG, Ungaria și Austria, iar cele mai scăzute valori s-au constatat în Brazilia, Franța, România și Polonia (graficul nr. 3). Cancerul *c o l u l u i u t e r i n a* înregistrat cea mai ridicată incidență în România, Ungaria, Germania de Est și Polonia, iar cele mai scăzute nivele s-au constatat în Franța, Canada, SUA și Brazilia (graficul nr. 3).

4. În cazul *r e c t u l u i*, în perioada 1979—1985, o mortalitate crescută se constată în Ungaria, Germania de Est, Austria și RFG, iar o incidență scăzută s-a înregistrat în Brazilia, SUA, România și Canada (graficul nr. 4). Mortalitatea specifică prin cancer *b r o n h o p u l m o n a r*, corelată desigur cu incidența fumatului, prezintă nivelele cele mai crescute în Belgia, Ungaria, Olanda și SUA iar cele mai scăzute Brazilia, Spania, România și Polonia (graficul nr. 4).

IV. Concluzii

1. În medicina preventivă a anului 2000, un rol determinant îl va juca *Modelul formării centrelor interdisciplinare*, compuse din: Chirurgie generală, chirurgie oncologică; Radiologie, terapie radiologică; Pediatrie oncologică; Obstetrică-ginecologie, ginecologie oncologică; Urologie, urologie oncologică; Medicină internă, chimioterapie, etc.

2. Indicele de mortalitate specifică prin cancer în țara noastră, între anii 1951—1962, crește de la 61,00 ‰ la 122,40 ‰ (graficul nr. 5).

3. Între anii 1980—1983 prezintă o plafonare, în cadrul căreia se constată o supramortalitate masculină, care în anul 1983 a fost de 144,80 ‰.

4. În structura urban-rurală se constată din nou o supramortalitate masculină la peste 50 de ani, atingând în 1983 valoarea medie de 505,90 ‰, care crește și mai mult în mediul urban la acest sex, atingând 614,00 ‰.

5. Analizând supramortalitatea pe sexe și pe organe, se constată: în anul 1983, la sexul masculin valoarea cea mai scăzută s-a înregistrat la laringe, 139,60 ‰, nivelul cel mai ridicat fiind de 213,70 ‰ în cazul intestinului gros.

6. Dinamica mortalității feminine prin cancerul sinului arată oscilație între 13,60 ‰ (1975) și 17,30 ‰ (1983), (graficul nr. 6).

TUMORI MALIGNE

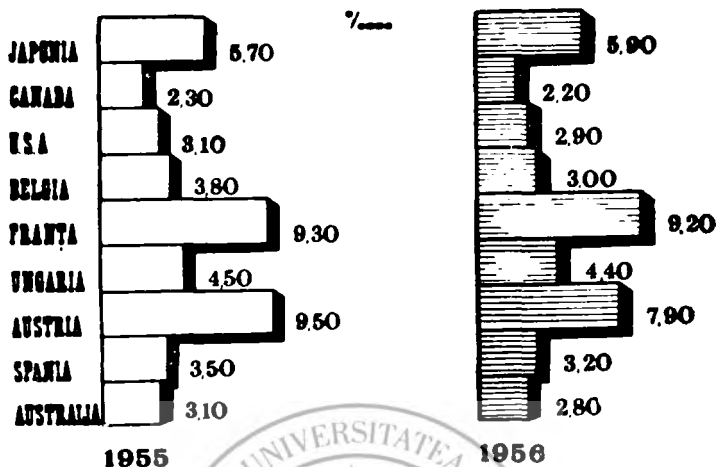


Fig. nr. 1: Mortalitatea prin cancer în unele țări din lume — tumori maligne — 1955, 1956

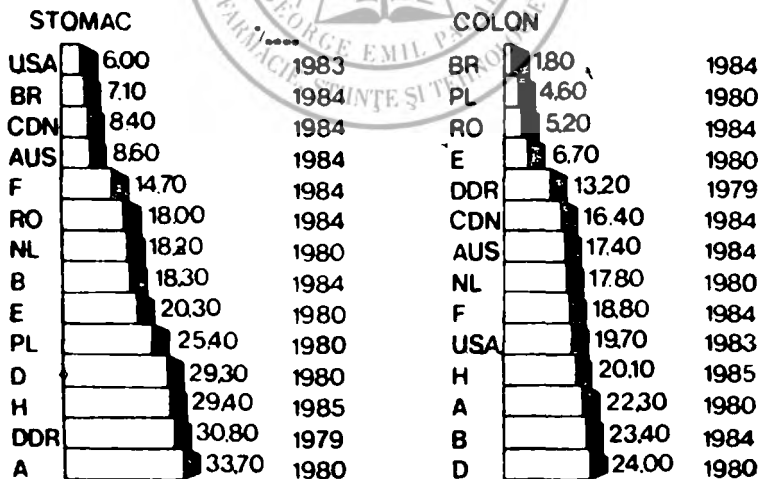


Fig. nr. 2: Mortalitatea prin cancer în unele țări din lume — stomac, colon — 1979—1984

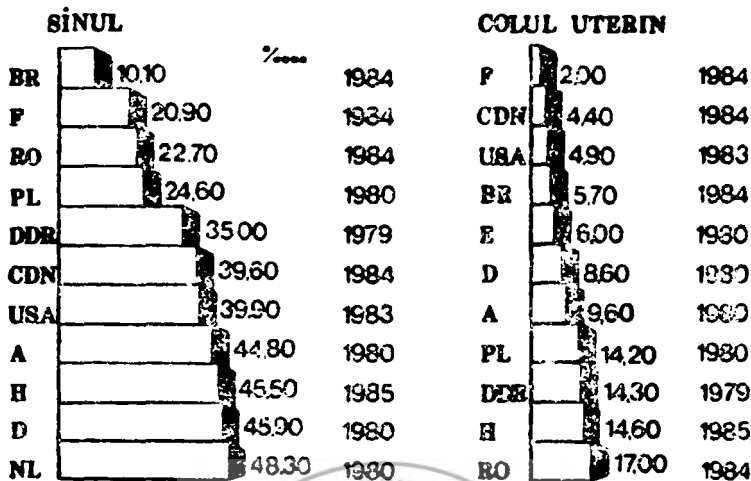


Fig. nr. 3: Mortalitatea prin cancer în unele țări din lume — sin, col uterin — 1979—1984

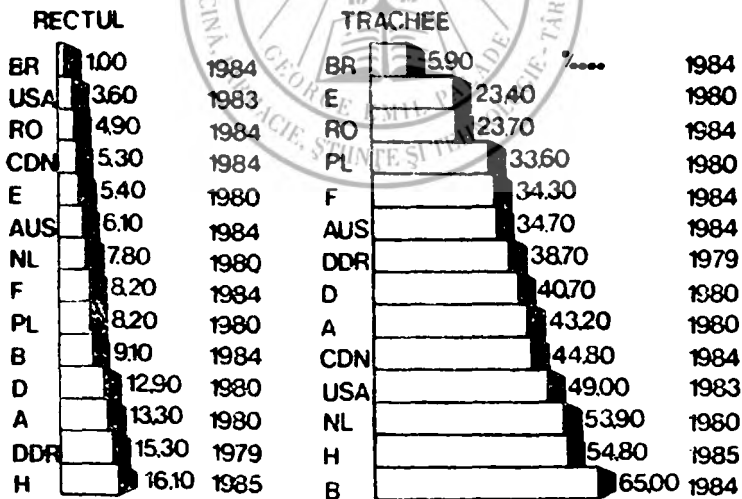


Fig. nr. 4: Mortalitatea prin cancer în unele țări din lume — rect, trahee — 1979—1985

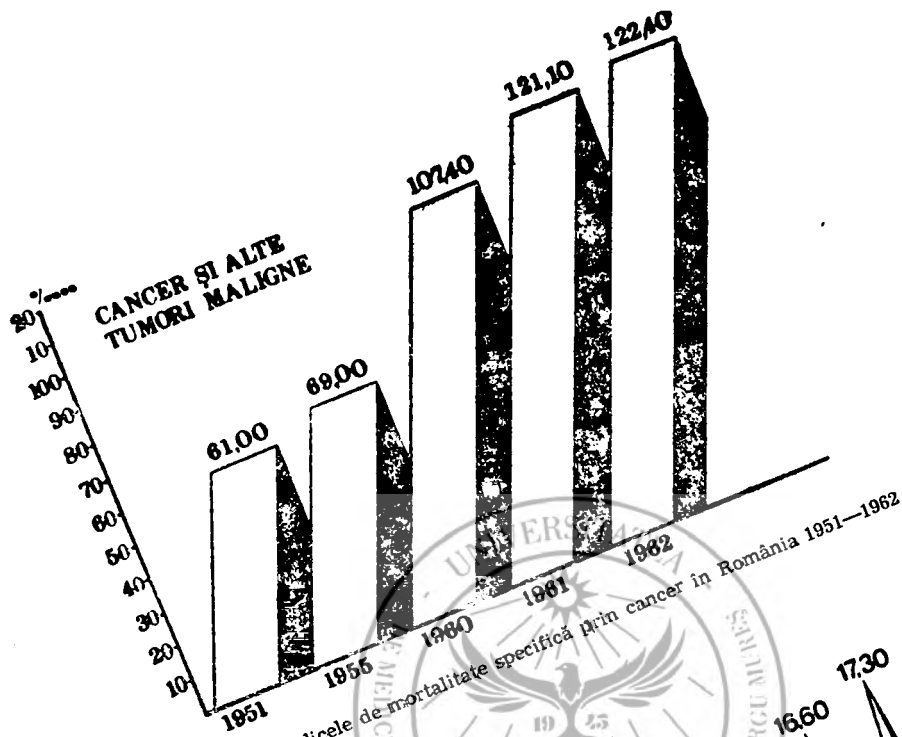


Fig. nr. 5: Indicele de mortalitate specifică prin cancer în România 1951—1982

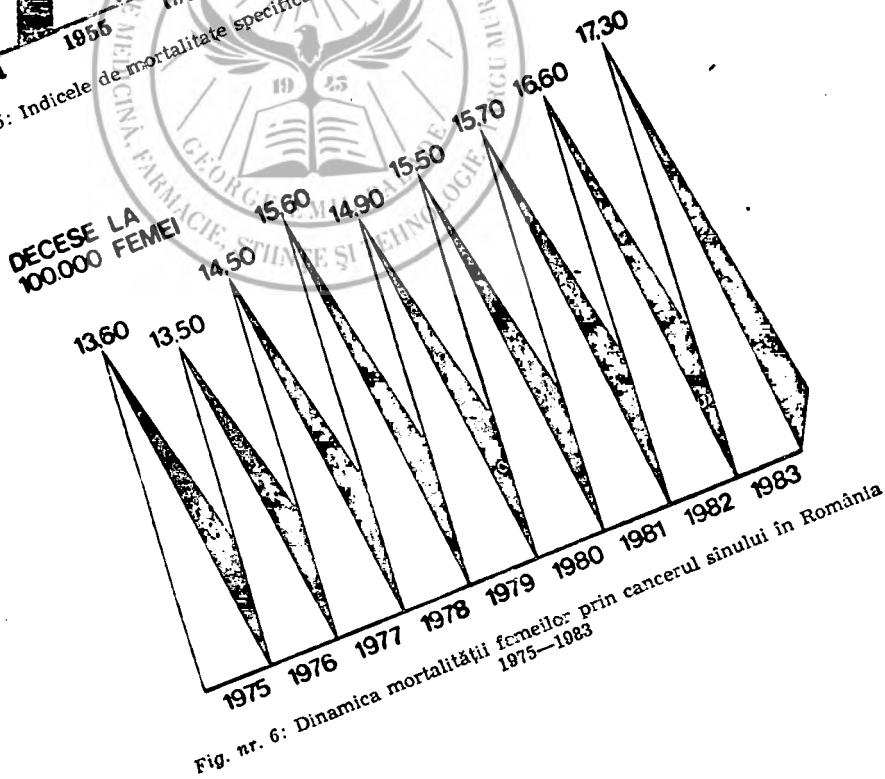


Fig. nr. 6: Dinamica mortalității femeilor prin cancerul sîinului în România 1975—1983

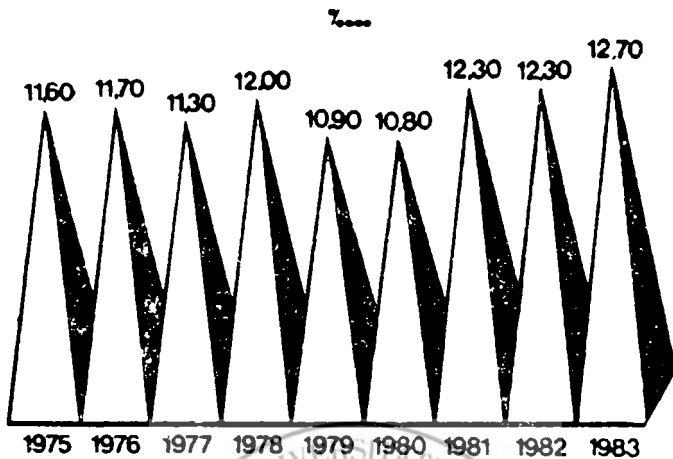


Fig. nr. 7: Mortalitatea prin cancerul colului uterin în România 1975—1983

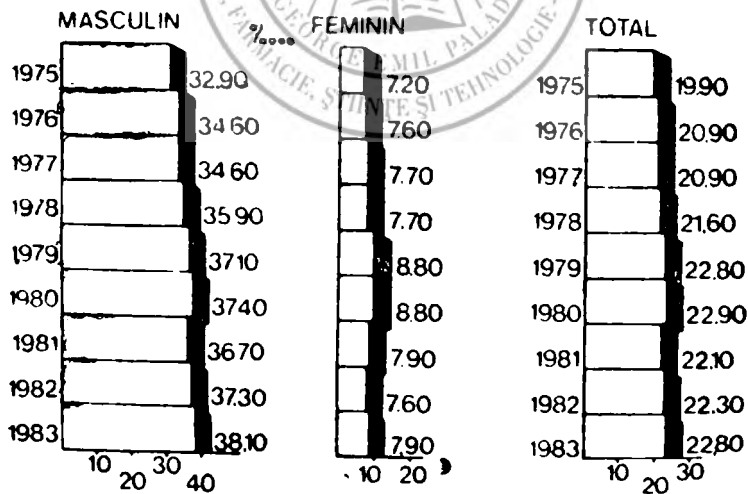


Fig. nr. 8: Dinamica mortalității populației prin cancerul traheo-bronho-pulmonar în România 1975—1983

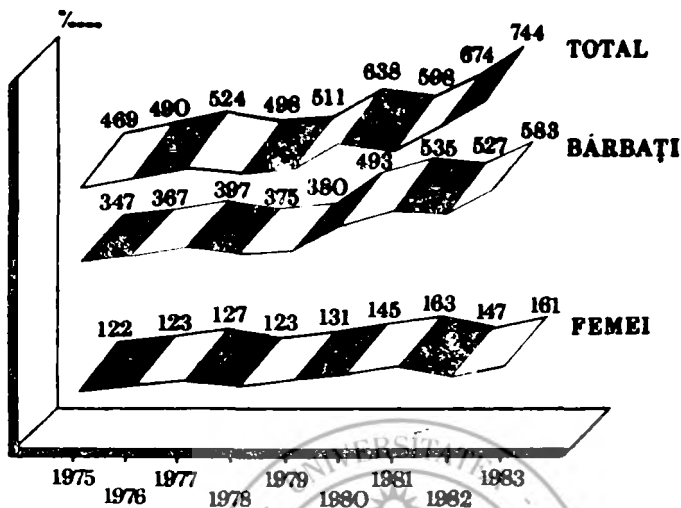


Fig. nr. 9: Decese prin cancerul cavității bucale și faringelui în România 1975—1983

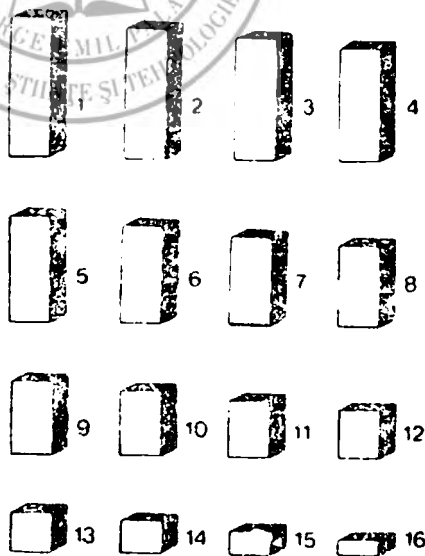


Fig. nr. 10: Repartizarea localizării cancerului pe categorii sociale 1983 (bărbați total). Rangul 1-trahee, bronhii, plămâni; 2-stomac; 3-alte tumori maligne ale aparatului digestiv; 4-prostata; 5-pancreas; 6-laringe; 7-vezică; 8-buză, cavitate bucală, faringe; 9-intestin gros; 10-rect-anus; 11-leucemie; 12-encefal; 13-esofag; 14-ficat; 15-rinichi, aparat urinar; 16-testicul

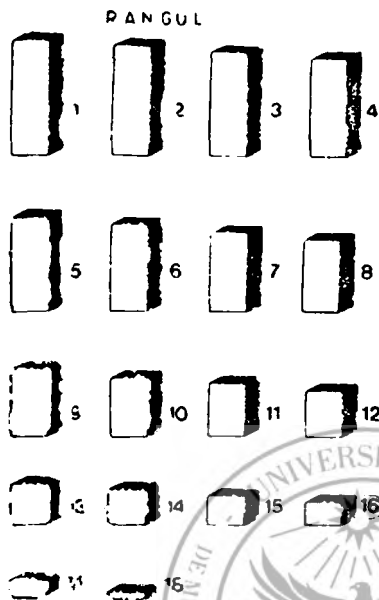


Fig. nr. 11: Repartizarea localizării cancerului pe categorii sociale 1983 (femei total). Rangul 1-sin; 2-stomac; 3-col uterin; 4-alte tumori maligne ale aparatului digestiv; 5-trahee, bronhii, plămîni; 6-uter; 7-ovar-a-nexe; 8-intestin gros; 9-rect-anus; 10-pancreas; 11-leucemie; 12-encefal; 13-vezică; 14-buză, cavitate bucală, faringe; 15-ficat; 16-rinichi, organe urinare; 17-esofag; 18-laringe

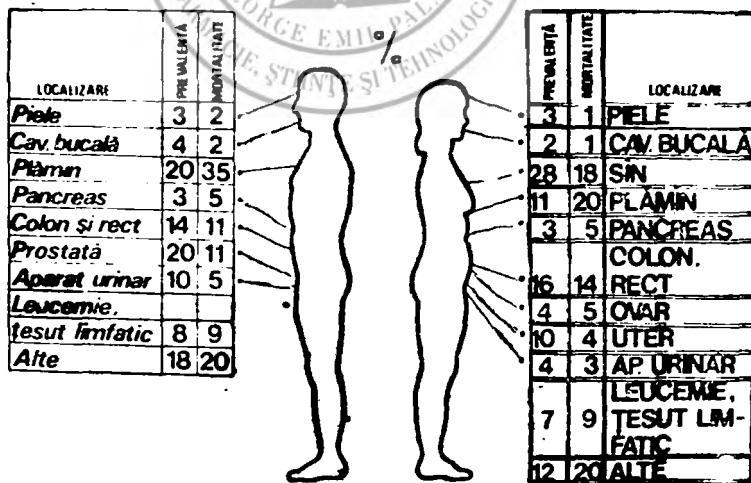


Fig. nr. 12: Incidența cancerului la nivelul organelor pe sexe — 1988

7. Dinamica mortalității prin cancerul stomacului arată o tendință de scădere la ambele sexe, între 31,00 ‰000 (1975) până la 24,60 ‰000 (1983). O deosebită atenție merită sexul feminin, unde incidența acestor tendințe scade și mai pronunțat, de la 18,40 ‰000 în 1975, la 12,90 ‰000 în 1983.

8. Colul uterin prezintă o mortalitate specifică ușor crescîndă: 11,60 ‰000 (1975) — 12,70 ‰000 (1983), (graficul nr. 7).

9. Incidența cancerului aparatului digestiv și a peritoneului stagnează: 10,60 ‰000 (1975) — 10,70 ‰000 (1983). Scăderea accentuată se constată la sexul feminin, atingînd 8,60 ‰000 (1983).

10. În cancerul bronhopulmonar, între anii 1975—1983, la ambele sexe apare o oscilație: 19,90—22,80 ‰000, în cadrul căreia se constată o supramortalitate a sexului masculin: 32,90 (1975) — 38,10 ‰000 (1983), legat nemijlocit de tabagism (graficul nr. 8).

11. Mortalitatea specifică prin cancerul uterin, între anii 1975—1983 scade de la 8,80 ‰000 la 6,60 ‰000. Cancerul prostatei în aceeași perioadă se plafonează: 9,30 ‰000 și 9,00 ‰000.

12. Decesele prin cancerul cavității bucale și ale faringelui oscilează în perioada 1975—1983 între 469 și 744 ‰000, unde predomină supramortalitatea masculină (graficul nr. 9).

13. Mortalitatea prin leucemie la bărbații peste 50 de ani, ajunge pînă la 15 ‰000, în schimb la femei între 50—65 ani, abia atinge 6 ‰000.

14. Privind categoria socială și rangul (incidența), tumorile maligne la bărbați pe primul loc se situează cancerul bronhopulmonar, urmat de stomac, aparat digestiv și prostată, iar ultimele locuri sînt ocupate de aparatul urinar și testicul (graficul nr. 10).

15. La bărbați, muncitori, situația este identică, iar la bărbați, țărani cooperatori, se constată o schimbare: prostata avansează pe locul 3.

16. În localizarea cancerului pe categorii sociale în 1983 la bărbați intelectualii, funcționari, pe primele patru locuri privind rangul (incidența), se situează cancerul bronhopulmonar, stomacul, aparatul digestiv, prostata iar pe ultimele trei locuri ficatul, esofagul și testiculul. La bărbați țărani cu gospodării individuale succesiunea rangului nu se schimbă.

17. Rangul pe categorii sociale la femei prezintă un alt tablou: pe primele patru locuri se situează sînul, stomacul, colul uterin și alte tumori maligne ale aparatului digestiv, uterul pe locul 6, iar ovarul pe locul 7. Pe ultimul loc (18) se situează cancerul laringelui (graficul nr. 11).

18. Privind rangul localizării cancerului în caz de deces la femeile muncitoare, nu apare o deosebire semnificativă, în schimb la țărănci cooperatoare pe primul loc se situează cancerul stomacului, urmat de colul uterin și de sîn.

19. La femei, categoriile sociale de intelectuali, funcționari și țărani cu gospodării individuale, nu se observă schimbări semnificative.

20. Supramortalitatea prin cancerul unor organe pe grupe de vîrstă, arată valori exagerat de mari: la bărbații între 50—64 ani în cazul cancerului bronhopulmonar 663 ‰000, între 50—64 ani în cazul laringelui 1400 ‰000 și între 65—70 ani în cazul cancerului laringelui 1621 ‰000.

21. Incidența la nivelul organelor pe sexe este redată în graficul nr. 12.

Bibliografie

1. *Alberto P.*: Hôpital Cantonal Universitaire, Ed. Universitaire, Geneva, 1989, 60—62;
2. *Barlow L.*: The Swedish Cancer Registry, Stockholm, 1984, 1986, 1989, Monografie anuală, 27—84;
3. *Berkel H.*: Alberta Cancer Board, Ed. Canadian Cancer Inst., Alberta, 1989;
4. *Buchhofer B.*: Hamburgischer Krebsregister, Ed. Gesundheit und Umwelt, Hamburg, 1987—89, 55—77;
5. *Garbe E.*: Institut Jean Godinot, Ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987, 284—313;
6. *Gutzwiller F.*: Institut für Sozial — und Präventivmedizin der Universität Zürich, 1989;
7. *Harnden D. G.*: Peterson Institute for Cancer Research, Manchester, Ed. Annual Report, 1988, 5—7;
8. *Harvey S.*: Cancer Registry of Norway Ed. Cancer Inst. of Norway, Oslo, 1989, 13—59;
9. *Keydar I.*: Institute for Cancer Research, Ed. I.C.R. Tel Aviv, 1987;
10. *Klassen D. J.*: Cancer Control Agency of British Columbia, Ed. Annual Report, Vancouver, 1988—89, 16—25;
11. *Lenner P.*: Oncologic Center University of Umea, Monografie anuală, 1989;
12. *Mayer M.*: Centre Léon Bérard, Monographie, Lyon, 1989, 18—21;
13. *Otter R.*: Integraal Kankercentrum Nord, Annual Report, Groningen, 1989, 149—154;
14. *Parnell E.*: Cancer Information Service, Professional Educational Publication, University of Texas, Houston, 1989—89, 6—8;
15. *Pellier D.*: Institut Curie, Journal trimestriel nr. 6, Paris, 1988, 38;
16. *Pujol H.*: Hôpitalisation I-II Consultations, Radio-thérapie, Montpellier, 1987, 31—36;
17. *Rutqvist L. E.*: Onkologiskt centrum, Monografie anuală, Stockholm, 1985, 1989, 17—38;
18. *Schlipkötter H. W.*: Medizinisches Institut für Umwelthygiene und des Instituts für Hygiene der Universität, Düsseldorf, 1986;
19. *Popescu O., Mesaroş E.*: Comunicare personală, Bucureşti, 1989;
20. *Stanley K.*: Cancer Unit, Int. J. Cancer, Geneva, 1984, 1986, 267—277;
21. *Swain C. M.*: Imperial Cancer Research Fund, Ed. Cancer Research Campaign, London, 1988, 51—65;
22. *Thürlimann B.*: Kantonsspital St. Gallen, Jahresmonographie, 1988;
23. *Voigt W.*: Klinikum der Universität Ulm, Jahresmonographie, 1984;
24. *Wahrendorf J.*: Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 1989;
25. *Watanabe S.*: National Cancer Center Research Institute, Ed. The University of Tokyo Press, Tokyo, 1989, 56—93;
26. *Zagnoli A.*: Institut Suisse de Recherches Expérimentales sur le cancer, Ed. Rapports sur l'activité scientifique des départements, Épalinges/Lausanne, 1988—89, 120—126;
27. *Page S. H.*: National Cancer Institut, Ed. Cancer Rates and Risks, Bethesda, Maryland, 1985, 1989, 6—16;
28. International Directory of Specialized Cancer Research and Treatment Establishments, UICC, Geneva, 1986

STUDIUL SENSIBILITĂȚII IN VITRO A CELULELOR TUMORALE FAȚĂ DE CITOSTATICE

I. László, M. Péter, L. Domokos, Sanda Piros, V. Filep, K. Boga

Folosirea celulelor primare tumorale pentru testarea substanțelor antineoplazice a fost raportată prima dată de *Hirschberg* (1) respectiv de *Biesele* (2) apoi de *Eagle* și *Foley* (3).

Datele bibliografice ale lui *Rose* și colab. (4) evidențiază o corelare a sensibilității in vivo-in vitro față de agenți citostatici în 40—80 %, iar a rezistenței în 90—100 %. *Sanfilippe* (5) ajunge la concluzia că aprecierea rezistenței este mai precisă, decît cea a sensibilității. După *Werner* sensibilitatea in vitro cu cea din vivo coincide în 50 % în cazul tumorilor ovariene. Aproape la aceleași concluzii ajung și alți autori, ca *Baker* și colab. (7) respectiv *Tanneberger* (8).

Scopul cercetărilor noastre a fost efectuarea oncobiogramei pe culturi de celule tumorale, obținute prin tripsinizarea fragmentelor tumorale, sau a celulelor canceroase obținute din lichid ascitic.

Material și metode

1. Fragmentele tumorale pînă la prelucrarea lor prin tripsinizare au fost menținute în templonul Dulbecco sau soluția Hanks. Tripsinizarea s-a efectuat după metodele uzuale. Pentru cultivarea celulelor neoplazice am folosit mediul M 199 (Inst. Cantacuzino), cu ser de vițel 10 %, penicilină 100 U/ml, streptomycină 10 μg/ml. În recipientele cu celule tumorale separat s-au introdus următoarele citostatice: vinblastine 10 μg/ml mediu, vincristina 2,5 μg/ml, cisplatin (sau Platidium) 0,2 μg/ml, adriblastina (farmorubicina) 0,2 μg/ml, ftorafur 6 μg/ml mediu. Flacoanele cu celule și citostatice au fost menținute timp de 24 ore la 37 °C, apoi cu ajutorul microscopului inverz s-a controlat multiplicarea, respectiv absența multiplicării celulelor. După 48 de ore celulele au fost centrifugate în vederea determinării viabilității lor cu colorantul albastru de tripan.

Rezultate

În ultimii cinci ani prin metodele prezentate s-a testat sensibilitatea celulelor tumorale față de citostatice la 50 de bolnave de la Clinica de Obstetrică și Ginecologie nr. 1.

Sensibilitatea celulelor față de citostatice a fost următoarea: față de adriblastină (farmorubicină) 86,6 %; vinblastină 68 %; vincristină 61 %; cisplatin (platidium) 70 %; ftorafur 18 %.

Dintre modificările morfologice ale celulelor tumorale aflate sub acțiunea citostaticelor domină alterarea membranei citoplasmice, vacuolizarea și granulația mai pronunțată a citoplasmei, uneori chiar cu apariția unor zone de necroze eozinofile.

Testarea viabilității celulelor tumorale cu albastru de tripan, urmată de studierea activității dehidrazice a celulelor în peste 97 % a cazurilor ne-a furnizat valori apreciabile. Dacă față de cultura martor (fără citostatice, la care celule vii sînt prezente peste 80 %) numărul celulelor nevii, care absorb colorantul, depășește 30 %, am considerat că citostaticul respectiv alterează funcțiile vitale ale celulelor canceroase.

Discutarea rezultatelor și concluzii

Oncobiograma efectuată de noi, în care ne-am orientat spre o determinare cît mai rapidă a sensibilității, s-a bazat pe studierea morfologică (multiplicare) a celulelor și pe studii biologice și biochimice. Față de *Hernádi* și colab. (9), care aplică metoda incubării tumorilor în prezența citostaticelor timp de 1 oră la 37 °C, iar după acest timp studiază creșterea tumorilor, noi am studiat modificările morfologice, respectiv viabilitatea celulelor numai după 24 ore sau chiar după 48 ore. În cercetările noastre din acest an, am urmărit viabilitatea celulelor după îndepărtarea citostaticelor, efectuînd și treceri succesive din culturile tratate cu citostatice.

Celulele rezistente își păstrează viabilitatea, ele formează frecvent microcolonii, iar cele care au fost sensibile față de un anumit citostatic nu se multiplică și nici nu prezintă activitate dehidrazică.

Părerea noastră privind determinarea viabilității celulelor tumorale supuse acțiunii citostaticelor, pot completa dar nu pot înlocui studierea, respectiv precizarea modificărilor morfologice.

Pe baza celor menționate mai sus, în cazul efectuării oncobiogramei — decît pentru precizarea sensibilității sau a rezistenței celulelor tumorale ce va urmări:

- modificările morfologice ale celulelor în prezența și în absența citostaticelor;
- determinarea viabilității celulelor prin albastru de tripan;
- urmărirea formării micro coloniilor prin treceri succesive în cazuri cînd rezistența nu a putut fi determinată (rezistență parțială);
- studiul acțiunii dehidrazice a celulelor tratate cu citostatice.

Din datele mai recente legate de oncobiogramă, menționăm cele ale lui *Nissen* și colab. (10) care ajung la concluzii similare cu cele menționate de noi.

Bibliografie

1. *Hirschberg E.*: Cancer Res. (1958), 18, 869; 2. *Biesele J. J.*: citat de *Tanneberger*; 3. *Eagle H., Foley G. E.*: Cancer Res. (1958), 18, 1017; 4. *Rose P. G.* și colab.: Amer. J. Obst. Gin. (1987), 156:3; 5. *Sanfilippe O.*: 14 th Internat. Cancer Congress. Budapest, vol. I, 252, Karger-Akadémiai Kiadó, Budapest, 1986; 6. *Werner A., Hamerich U., Krebs D.*: 14 th Internat. Cancer Congress Budapest, 1986, 406; 7. *Baker F.*: 14 Internat. Cancer Congress Budapest, 1986; 8. *Tanneberger St.*: Gewebekulturen und Zytostatika. Aktuelle Probleme der Zellzüchtung, VEB. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1971, 417; 9. *Hernádi Z.* și colab.: Magyar Onkológia (1958), 3, 175; 10. *Nissen E.*: Chemotherapy Symposium 1984, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984, 583.

Institutul Oncologic, Cluj-Napoca

AGRESIVITATE ȘI MODERAȚIE ÎN TRATAMENTELE ONCOLOGICE

S. Bologa

Invazia tumorală directă prin creșterea și progresiunea tumorii din aproape în aproape și anihilarea funcțională consecutivă a unor organe, alături de procesul de metastazare sînt principalii factori ai eșecului terapeutic în fața bolnavului canceros. Oncologia clinică a căutat de la începuturile dezvoltării sale să pună stavilă procesului distructiv, opunînd acestuia un element mecanic, îndepărtarea tumorii din organism. Așa a început să se dezvolte chirurgia de exereză a tumorilor, cu rezultate modeste la început. Pe măsură însă ce s-au adîncit cercetările în acest sens și știința a pătruns tot mai adînc în cunoașterea istoriei naturale a cancerului, pe lîngă dezvoltarea tehnicilor chirurgicale de exereză, s-a conturat necesitatea aplicării și a altor mijloace de combatere a cancerului. Descoperirea razelor X a deschis noi căi, nu numai în ceea ce privește diagnosticul, ci mai ales în ceea ce privește tratamentul cancerului. Asocierea radiochirurgicală a ajuns curînd să fie principalul concept terapeutic. Între timp s-au făcut noi evaluări ale rezultatelor obținute, dar ele erau departe de a fi mulțumitoare. Secolul al 19-lea a adus cu sine o dezvoltare impetuoasă a tehnicilor chirurgicale datorită în primul rînd perfecționării anesteziei, introducerii în practica chirurgicală a transfuziei de sînge și mai, la urmă, a antibioticelor. Resuscitarea intra- și postoperatorie, pusă pe baze noi, biologice, a permis lărgirea considerabilă a exerezelor chirurgicale și deschiderea de noi direcții de activitate chirurgilor. Este firesc ca oncologia clinică să fi fost prima care să beneficieze de pe urma dobîndirii acestor noi elemente de cunoaștere. Conceptul unei chirurgii largi, de organ, apoi de teritoriu nu a întîrziat să se impună. Către jumătatea acestui secol s-a impus la un moment dat gastrectomia totală „de principiu” în cancer, pancreatoduodenectomiile, pelvectomiile în cancerele genitale sau rectale, pneumonectomiile în cancerul pulmonar, hepatotomiile largi în tumorile ficatului și așa mai departe. Timpul a arătat însă că rezultatele obținute au fost și de data aceasta departe de speranțe. Descoperirea și introducerea în terapeutică a citostaticelelor a dezvelit o nouă orientare în tratamentul cancerului. Chimioterapia antitumorală s-a bazat de la început pe cunoașterea unor elemente de biologie celulară, găsindu-și imediat fundamentarea biologică. Dar practica clinică a arătat că ea își are limitele ei, eșecurile ei. Adîncirea permanentă a cunoașterii comportamentului celulei canceroase, studiile pe culturi de țesuturi și cele de cancer

experimental pe animale, descifrarea heterogenității populațiilor celulare canceroase și a mecanismelor intime ale procesului de metastazare, au favorizat și au permis explicarea pe baze biologice a limitelor tratamentului chimioterapic. S-au descoperit noi citostatice, s-a văzut beneficiul asocierii lor în cure precis stipulate ca doză și ritm de administrare, precum și momentul asocierii lor cu celelalte procedee de tratament. Rezultatele, dar și limitele și eșecurile nu au întârziat să se facă văzute și știute.

Imunologiei îi revine meritul de a fi arătat că organismul se apără și singur contra invaziei tumorale. S-au descifrat și se descifrează tot mai mult mecanismele și etapele de apărare imunologică antitumorală și s-au deschis și în acest sens noi perspective terapeutice. Dar, s-a văzut totodată că principalii factori de tratament în cancer se interferează cu reacțiile imunologice ale organismului. Actul operator, iradierile și chimioterapia antiblastică sînt toate cu efecte imuno-depresive. Iată deci pe de o parte beneficiul, aparent direct proporțional cu amplexarea gestului terapeutic, iar pe de altă parte efectele sale negative și nedorite, sigur și ele direct proporționale cu intensitatea gestului terapeutic.

Dar, în preocupările de oncologie clinică a mai apărut încă un element nou. Este vorba de preocupările legate nu numai de ameliorarea timpului de supraviețuire a bolnavului tratat, ci și de condițiile acestei supraviețuiri, de care depind în mare parte reinsertia familială și socială a bolnavilor. S-a conturat tot mai mult, atît din partea medicilor cît și a bolnavilor, noțiunea de „calitate“ a vieții, iar pentru unii „calitatea vieții“ a devenit un element mai important chiar decît acela al prelungirii timpului de supraviețuire. Or, sechelele mari și inerente ale unei intervenții chirurgicale lărgite sau supraîlărgite, ca de pildă tripla evidare ganglionară în cazul cancerelor mamare, purtarea unui anus contra-naturii definitiv în cancerele rectale, agastria cu toate fenomenele de digestie și de metabolism pe care le atrage cu sine, atiroidia după cancerele tiroidiene operate radical, sau radionecrozele și radiodistofiile cutanate după iradieri prea agresive, tulburările hematologice severe și imunodepresia gravă după curele intense cu citostatice, toate împreună au făcut ca noțiunea de „calitate a vieții“ pacientului canceros tratat să se contureze din ce în ce mai bine și să apară tot mai mult în prim plan. Or, tocmai acest fapt a făcut ca ideea agresivității terapeutice în cancer să fie trecută sub lupa unei evaluări mult mai precise și mult mai critice, iar pentru unele localizări să sufere modificări substanțiale, care apoi să ducă la o moderație terapeutică, fără ca să altereze semnificativ rezultatele în timp. Ne-am propus discutarea antitezei agresivitate-moderată terapeutică în cancer, cu speranța că experiența proprie dobîndită pînă acuma va putea contribui la formularea unor prime concluzii de atitudine mai fermă în fața bolnavului neoplazic.

Bolnavii canceroși pe care îi recepționăm în serviciile de specialitate se impart în 3 mari categorii, corespunzătoare în mare evoluției bolii canceroase. Ei se prezintă fie cu:

a) *Cancere localizate*, adesea greșit etichetate ca și *cancere în faze timpurii de evoluție*;

b) *Cancere evaluate loco-regionale*, cînd tumoarea a depășit organul gazdă, invadînd stațiile limfatice primare, sau invadînd direct organe de vecinătate prin penetrația tumorii primare;

c) *Cancerle metastazate*, cu evidență clinică a diseminării la distanță a tumorii primare.

Trecerea dintr-o formă în cealaltă este totdeauna premergătoare actului terapeutic, dar manifestarea clinică nu este totdeauna evidentă în momentul diagnosticării bolii. De aceea, mai ales la această categorie a cancerelor metastazate, un bilanț atent preterapeutic poate releva situația reală. Alteori, metastazele devin clinic evidente la diferite intervale de timp după tratamentul inițial al bolnavului, fapt care are atît o semnificație prognostică, cit și profunde implicații și explicații biologice, legate de diversitatea fazelor mecanismelor de metastazare. Or, aceste două ultime aspecte sub care ni se înfățișează bolnavii cu cancer metastazate, excluzîndu-i eficienței factorilor terapeutici pe cei care se prezintă de la început cu metastazele clinic manifeste, sînt cele care se pretează discuției dacă asupra lor trebuie focalizat un program terapeutic agresiv, înțelegînd prin aceasta atît agresivitatea locală a actului chirurgical, cit și pe cea a asocierii multimodale, sau dimpotrivă, obținem rezultate cu un plan terapeutic moderat, mult mai compatibil cu dezideratul menținerii „calității vieții” în perioada de supraviețuire după tratament.

În ceea ce privește *cancerle localizate* (grupa a) tratamentul local, de îndepărtare sau de distrugere a tumorii (cancerle viscerale, cancerle cutanate, mucoasa bucală și buze) ocupă locul primordial în planul terapeutic. Prin obținerea de relații suplimentare după examinarea histopatologică a piesei extirpate, stabilirea tipului histologic, gradul tumorilor, aspectul ganglionilor extirpați, evidențierea eventualei invazii tumorale vasculare, limfatice și tisulare peritumorale și la distanță de ea (exemplu, invazia mamelonului în cancerul mamar), determinarea receptorilor hormonal și celulari, vîrsta și condiția generală fizică a bolnavilor, mai ales asocierea cu alte stări patologice sau chiar fiziologice (concomitența sarcinei la femeile tinere), vor fi factorii determinanți în introducerea în planul terapeutic a unor tratamente adjuvante. Discuția referitoare la „agresivitate sau moderație” în tratamentele oncologice se pretează foarte bine și acestei categorii de bolnavi.

Din păcate însă, diagnosticarea bolnavilor în această fază lasă mult de dorit. Luată global, pe toate localizările, cancerle localizate ocupă un prea mic procent în rîndul bolnavilor canceroși. Este suficient să exemplificăm prin cancerul mamar, care în majoritatea statisticilor apare ca localizat în nu mai mult decît 40 % a cazurilor operabile cu tumori pînă la 4 cm diametru. Dar, cancerul gastric ne oferă relații mult mai proaste. Din totalitatea celor operabile, abia 10 % sînt localizate. Iată un indicator care ne explică de ce rezultatele terapeutice în timp sînt atît de slabe la 5 și 10 ani. Adîncirea cunoașterii procesului de metastazare ne dă explicații suficiente pentru a înțelege azi, de ce avem un procent relativ mare de diseminări în cancerle aflate cu adevărat în stadii precoce în momentul diagnosticului. Stabilirea unui bilanț preterapeutic cit mai amănunțit și mai exact este absolut necesar pentru o încadrare stădială corectă a cazului și pentru stabilirea unui plan terapeutic adec-

vat. Diversitatea schemelor de stadializare pentru unele localizări arată că aceasta nu este chiar atât de ușor de realizat și că ea este adeseori deficitară. Dacă tratamentul trebuie individualizat fiecărui caz în parte, iar prognosticul urmează să se formuleze în funcție de o multitudine de factori, atunci apare evident faptul că identificarea unor elemente de risc sporit pentru recurența locală și diseminarea la distanță a bolii este obligatorie. Or, pentru realizarea acestui deziderat, trebuie corelate toate datele examenului clinic, ale examinărilor imagistica, morfologice, biochimice și imunologice. După instituirea tratamentului și consumarea primei secvențe terapeutice, se va face de fiecare dată o nouă reevaluare a rezultatelor obținute, aducându-se corelațiile necesare schemei terapeutice inițiale. Doar în felul acesta putem decide în final și la fiecare caz în parte, până unde trebuie să împingem agresivitatea tratamentului și unde trebuie să renunțăm la moderație.

În cancerele localizate și în cele loco-regionale, chirurgiei îi revine locul central în schema terapeutică. În corelație însă cu momentul, amploarea și rezultatele intervenției chirurgicale, se vor începe și celelalte tratamente asociate. *Care sînt cerințele chirurgiei oncologice?*

În primul rînd, chirurgia nu mai este de mult unicul factor de tratament al cancerului. În decursul deceniilor de mijloc ale secolului nostru și mai ales în ultimii 20—25 de ani, aspectele tratamentului chirurgical s-au schimbat mult. Întreaga strategie a tratamentului în cancer s-a schimbat datorită dezvoltării terapiei alternante, multi-modale. Ca și o consecință a diversificării controlului evoluției bolii canceroase, amploarea și extensia actului chirurgical au putut fi restrînsse. În unele localizări, cum este de exemplu cancerul mamar, după o perioadă de agresivitate crescută chirurgicală, cînd s-a recurs la dubla și tripla evidare ganglionară, rezultatele obținute au fost reevaluate și agresivitatea actului operator a fost restrînsă. S-a renunțat la tripla și chiar la dubla evidare, ajungîndu-se în final la intervențiile conservatoare de organ. Dar aceasta nu a fost posibil decît datorită familiarizării chirurgului cu istoria naturală a cancerului și fundamentarea intervenției chirurgicale pe baze biologice. Asocierile cu terapia iradiantă, hormono-terapia și chimioterapia au permis dezvoltarea acestor noi tendințe. S-a văzut că în cazul terapiei conservatoare de organ în cancerul mamar, atunci cînd sînt respectate strict indicațiile acestei operații, iradierea postoperatorie se focalizează asupra sînului operat, iar doza optimă și eficiență este de 50 Gy. Cu acest procedeu, boala localizată poate fi bine stăpînită, iar cerința de „calitate a vieții“ este respectată prin păstrarea integrității cosmetice a sînului operat fără alterarea în timp a rezultatelor oncologice. În aceeași măsură au apărut tendințe noi de restrîngere a agresivității chirurgicale în cancerele rectale datorită în primul rînd perfecționării mijloacelor de explorare. Tot mai multe cercetări insistă asupra reducerii limitate subumorale de rezecție, permițînd restabilirea tranzitului intestinal pe cale naturală, evitînd anusul contra naturii la tumorile rectului mijlociu. Dar, aceasta obligă la diagnosticarea lor în faze timpurii. de mici dimensiuni ale tumorii, atunc cînd infiltrația tumorală parietală nu a depășit încă prea mult zona perilezională. În mod asemănător se pun azi probleme și în cancerul tiroidian și în parte în cel gonital la femei și cel testicular la bărbați.

Alegerea tipului de operație și a extensiei acesteia se face în primul rînd în funcție de gradul de întindere a tumorii, a diseminării regionale sau le distanță a ei, necesitatea restabilirii unei funcții întrerupte, a suprimării durerii sau în simplul scop de reducere a masei tumorale pentru a o face mai accesibilă terapiei adjuvante. După Steven A. Rosenberg rolul chirurgiei în tratamentul bolnavului canceros se orientează azi în 6 direcții:

1. *Chirurgia radicală* a cancerului primar cu selectarea amplorii agresivității actului operator și integrarea operației în celelalte modalități de tratament.

2. *Chirurgia reduțională* de masă tumorală, cu adresabilitate electrică cancerului de ovar și sarcomului Burkitt, favorizînd terapia adjuvantă.

3. *Ablația metastazelor unice*, cu intenție curativă, se adresează cancerelor diseminate, dar care prezintă condiția favorabilă a extirpării radicale a focarului secundar. Desigur că, pentru diseminarea subclinică existentă în marea majoritate a acestor cazuri se impune asocierea unei terapii adjuvante. Iată un exemplu de agresivitate terapeutică oncologică sporită, urmată adesea de rezultat de durată.

4. *Chirurgia pentru tratamentul unor urgente* de cauză oncologică ca: ocluzii intestinale prin compresiuni tumorale, hemoragii etc. Aici, chiar în condițiile unor degradări biologice ale organismului, consecutiv evoluției îndelungate a bolii de fond și a apariției complicației, agresivitatea terapeutică bine dozată și individualizată de la caz la caz, poate fi salvatoare pentru viața bolnavului.

5. *Chirurgia paliativă*, cu efect decompresiv sau cu efect clinic de încetinire a evoluției bolii sau de ameliorare a stării generale și de preîntîmpinare a unor complicații mecanice, ca de exemplu rezecția de rect tip Hartmann în cancerul rectal stenoizant la vîrstnici sau cu metastaze hepatice mici.

6. *Chirurgia reparatoare și reconstructivă*, care cu prețul unor agresiuni chirurgicale repetate pot îndepărta sechelele terapiei multimodale, ca de exemplu radiodistrofiile și radionecrozele sau repunerea anusului contra-naturii cu refacerea continuității digestive în cazul rezecțiilor Hartmann.

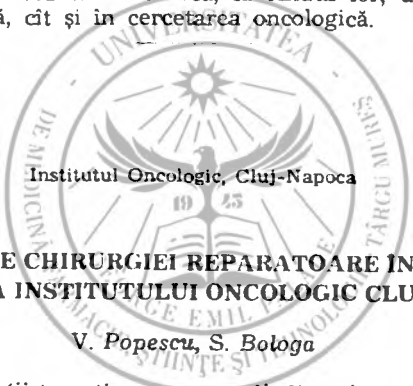
Chirurg oncolog se va putea numi numai acela care, dobîndind cunoștințele necesare de cinetică și de biologie moleculară a celulei canceroase, va înțelege întregul mecanism al procesului de metastazare și va cunoaște principiile generale ale acțiunii antiblastice a radiațiilor, efectele secundare ale acestora precum și ale medicației citostatice. El va ști să aleagă între cele 3 alternative care-i stau în față:

1. Selectarea bolnavilor care vor beneficia numai de actul chirurgical;

2. Alegerea tratamentelor locale care induc un echilibru optim între cura locală a tumorii și efectele morbide, sechelare ale actului chirurgical asupra calității vieții pacientului;

3. Va ști să colaboreze cu ceilalți specialiști în vederea formulării unui program terapeutic multimodal, care să exercite asupra bolnavului un control optim atât asupra tumorii primare, cît și asupra diseminării ei la distanță.

John Hunter — strălucitul chirurg al secolului XVIII spunea: „Chirurgia este ca un sălbatic înarmat care încearcă să realizeze prin forță ceea ce un om civilizât ar realiza prin stratagemă“. Stratagama civilizației contemporane în boala canceroasă vine de la cercetările de biologie moleculară și de cancer experimental, vine din laboratoarele de biochimie care au pus în evidență markerii tumorali, deschizători de noi perspective, mai ales în urmărirea postterapeutică a bolnavilor canceroși, vine din laboratoarele de hormonologie și din cele de imunologie, care ne oferă noi posibilități de tratament în viitor. Anatomia patologică rămâne însă în continuare principalul asociat al clinicianului și, în funcție de rezultatele acestuia, se va orienta în mare parte tratamentul complex postoperator cu agresivități crescute sau a unei moderații terapeutice, fără alterarea sau cu îmbunătățirea rezultatelor la distanță. Despre factorii generali care orientează tratamentul multimodal, mai ales al cancerelor localizate și regional diseminate, dar și al cancerelor cu metastaze apărute în perioada de urmărire postterapeutică, factori generali rezultați din cercetările fundamentale de biologie și de istorie naturală a cancerelor, vor trebui să vorbească, la rîndul lor, diverșii specialiști, activi atît în clinică, cît și în cercetarea oncologică.



Institutul Oncologic, Cluj-Napoca

REALIZARI ALE CHIRURGIEI REPARATOARE ÎN ONCOLOGIE EXPERIENȚA INSTITUTULUI ONCOLOGIC CLUJ-NAPOCA

V. Popescu, S. Bologa

I. *Conșiderații teoretice asupra radiodistrofiilor necrotice*

Maladie iatrogenă, radionecroza este relativ des întilnită în practica medicală datorită extinderii tratamentului cu radiații ionizante. Se caracterizează prin apariția unei ulcerații dureroase fără tendință de vindecare spontană, cu tendință distructivă expansivă, care uneori se poate canceriza. Termenul de radiodistrofie necrotică apare mai potrivit cînd se are în vedere predominanța distrofiei tisulare în raport cu extensiunea zonei de necroză.

Prezentul studiu este rezultatul observațiilor efectuate asupra a peste 300 bolnavi care au prezentat radiodistrofii cutanate cu diverse localizări (față, torace, membre, abdomen) necesitînd intervenții chirurgicale reparatoare. Aceste observații precizează unele aspecte particulare ale chirurgiei reparatoare pe țesuturi iradiate.

Condițiile de apariție a radiodistrofiilor necrotice sînt dependente de pragul de sensibilitate a țesuturilor față de iradiații, care variază de

la individ la individ și de diferența de sensibilitate la radiații a organelor aceluiași individ.

Morfologic, în cazul radiodistrofiei necrotice se disting două zone: zona centrală sau focarul de necroză și zona periferică și profundă de radiodistrofie.

a) Focarul de necroză este format din mase necrotice și de celule polimorfe cu nucleii distruși,

b) zona de radiodistrofie, alternează aspecte de regenerare cu cele de distrofie. Dermul poate fi transformat fibros, scleros sau hialinizat. Dermul atins de radiostrofie este sărac în elemente celulare ce persistă numai în jurul vaselor capilare care și ele sînt rare, au pereții îngroșați în totalitate, endoteliul hiperplaziat strîmtoarează lumenul, fără a-l obstrua complet. În jurul capilarelor apar focare reactive bogate în plasmocite, limfocite sau histiocite. Se observă uneori o nevrită radică.

Histochimic, se constată colagenizarea fibrelor conjunctive și depolimerizarea mucopolizaharidelor neutre, scăderea substanței argirofile și a grupărilor SH, diminuarea generală a fosfatazei alcaline; fosfataza acidă menținîndu-se apare mai pregnant în celulele endoteliilor hiperplaziate, în rest pare totuși mai scăzută.

Cercetările noastre de testare cu serum albumina marcată cu I^{131} radioactiv a circulației la nivelul unor leziuni de radionecroză, ne-au permis să constatăm următoarele:

1. Leziunile de radionecroză în comparație cu cea din zona mar-toră, anatomic simetrică, prezintă o vascularizație redusă. Aceste fapte se încadrează în cunoștințele bazate pe examinările clinice, histologice și microangiografice și din acest punct de vedere metoda nu face decît să confirme situația cunoscută.

2. Metoda se dovedește fidelă reproducînd starea clinică a leziunii; măsurătorile în centrul unei leziuni extinse sau învechite dau valori mult mai reduse, iar măsurătorile efectuate pe zona la care s-a efectuat extirparea țesutului radiodistrofic indică o radioactivitate mai intensă, reproducînd deci condițiile ameliorate de circulație.

3. Am apreciat că metodei i se poate atribui o valoare mai mare în urmărirea dinamică a succesului terapiei locale pentru a stabili momentul optim în care, ca urmare a exciziei lezionale și perilezionale, vascularizația este ameliorată în așa grad încît patul lezional excizat să ofere condiții optime de grefare.

Un criteriu fidel de recunoaștere a țesuturilor cu radiodistrofie este oferit de studiul biochimic (consumul în O_2 tisular și cromatografic) al țesuturilor suspecte. Cercetările noastre au arătat că determinările consumului O_2 din mușchiul atins de radiodistrofie în comparație cu mușchiul normal, arată o însemnată scădere a consumului de O_2 în mușchiul care a fost supus iradierii (consum O_2 în mușchiul iradiat este în medie de 413, O_2 pe gr țesut uscat) pe oră față de 1020, cifră ce reprezintă consumul a mușchiului normal. Tulburările de muscularizare ce deter-mină scăderea aportului de substanțe nutritive în zonele atinse de radiodistrofie pot fi recunoscute de asemenea prin măsurarea consumului de oxigen al mușchiului in vitro, în prezența și în absența glucozei în mediul de incubație. Prin adăos de glucoză nivelul consumului de oxigen

gen al mușchiului care a fost carentat în substraturi nutritive din cauza unei slabe vascularizări crește simțitor (după determinările noastre cu 50—120 %) probabil în funcție de gradul de alterare a vascularizării.

De asemenea determinările cromatografice ale aminoacizilor din hidrolizatul total de piele atinsă de radiodistrofia necrotică arată o ușoară creștere (față de normal) a lizinei (13,3 % față de 9 % cifra normală) și a grupeii arginină-histidină (9,7 % față de 6 % cifra normală).

Determinarea florei microbiene de la nivelul leziunilor ulcerative radiodistrofice ne-a arătat o deosebire netă față de flora microbiană întâlnită în plăgile suprainfectate obișnuite. În leziunile radiodistrofice predomină flora microbiană de suprafață, în special saprofiți (stafilococi nepatogeni, sarcine, coci tetragenii, unii bacili difteromorfi, bacili sporulați aerobi, coliformi și proteus de suprafață). După extirparea țesuturilor radiodistrofice țesuturile subiacente acestora își apropie caracteristicile biologice de țesuturile normale, fără însă a se identifica cu totul cu acestea și din punct de vedere bacteriologic. Se desprinde concluzia că chimio- și antibioterapia, aplicate pe cale generală din cauza barajului procesului radiodistrofic, nu au aceeași eficiență ca în plăgile supurate obișnuite decât în terapeuica postoperatorie, datorită îndepărtării țesuturilor necrotice și scleroase perilezionale.

Ireversibilitatea proceselor întâlnite în radiodistrofia necrotică s-ar putea explica prin inactivările enzimice survenite în zona iradiată. Lipsa fosfatazei alcaline sau reducerea ei, aduce modificări în transportul substanțelor nutritive din ser spre țesuturile tributare. Pe de altă parte fosfataza acidă ce apare crescută în endoteliul capilarelor, semnalează procese catabolice la acest nivel, endoteliul hiperplaziat duce la îngustarea lumenului și uneori la obstruarea lui. După *Boyd* (1963), acestea ar fi motivele principale ale vindecărilor incomplete sau chiar a imposibilității regenerării țesuturilor în zonele de radiodistrofie necrotică. Unii autori susțin că rolul cel mai important în apariția leziunii radionecrotice îl are scăderea permeabilității capilare, care nu mai permite un schimb normal de O_2 cu țesuturile normale.

Avem rezerve față de părerea autorilor care consideră primare, leziunile parenchimoase iar cele vasculare secundare. Ni se pare mai firească ipoteza primordială, vasculară, care antrenează în mod secundar leziunile parenchimoase.

Mecanismul ischemic permite până la un punct înțelegerea histogenezei leziunilor radiodistrofice, fără a le putea explica în toată complexitatea lor. Pare a fi tentată explicația histogenezei lor prin auto-agresiune, tradusă de apariția anticorpilor antitissulari, reacția antigen-anticorp, se ilustrează prin plasmocitoza și enzinofilia întâlnite în tablourile histologice ale radiodistrofiei necrotice. Această concepție ar permite explicarea caracterului întârziat, extinderea și autoîntreținerea leziunilor din radiodistrofia necrotică. Pentru sistematizarea tratamentului radiodistrofiei necrotice propunem următoarea clasificare:

Stadiul I: leziunea necrotică și radiodistrofia interesează epidermul și dermul superficial;

Stadiul II: cuprinde epidermul, dermul și hipodermul în totalitate, până la fascia musculară;

V. POPESCU, S. BOLOGA: REALIZĂRI ALE CHIRURGIEI REPARATOARE ÎN ONCOLOGIE...



Fig. nr. 2: Radionecroză frontală interesând și țâbla externă a osului frontal
Lambou tegumentar prin alunecare



Fig. nr. 3: Rezultat

V. POPESCU, S. BOLOGA: REALIZĂRI ALE CHIRURGIEI REPARATOARE ÎN ONCOLOGIE...



Fig. nr. 4: Radionecroză frontală reparată cu lambou Filatov

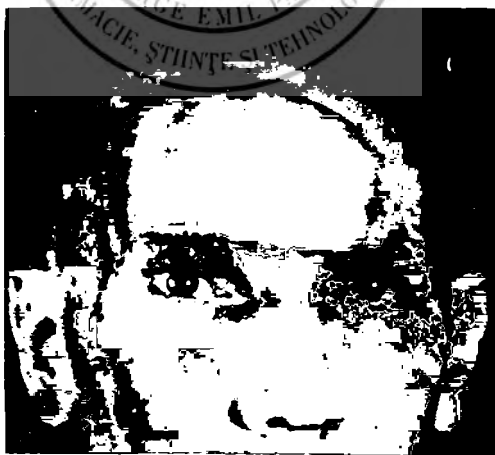


Fig. nr. 5: Rezultat



Fig. nr. 6: Faringostomie gigantă (cancer laringian operat și iradiat)



Fig. nr. 7: Închiderea faringostomiei cu lambou pediculat Dufourmentel



Fig. nr. 8: Cancer mamar iradiat. Mamectomie. Plastie cu epiploon pediculat și grefe de piele liberă



Fig. nr. 9: Cancer mamar iradiat. Mamectomie. Plastie cu epiploon și grefe de piele

Stadiul III: leziunea interesează epidermul, dermul și musculatura subiacentă.

Stadiul IV: leziunea interesează și organele subiacente peretului osteomusculocutanat.

Tratamentul medicamentos din stadiul II-IV înseamnă un efort inutil, pentru aceste stadii avansate numai tratamentul chirurgical rămâne valabil.

II. Principiile tratamentului chirurgical

1. Radiodistrofia necrotică se va extirpa larg, pînă în țesut sănătos, la fel ca și o tumoră malignă.

2. Grefarea imediată sau secundară a plăgii restante.

Lăsarea pe loc a unei zone atinse de radiodistrofie va întîrzia cicatrizarea spontană, nepermițînd grefajul imediat sau secundar. Cum recunoaștem că am ajuns cu extirparea pînă în țesut nou, normal?

Un prim criteriu ne este oferit de modul de sîngerare a patului plăgii restante. Practica a arătat existența a trei zone cu tipuri diferite de vascularizație în regiunea interesată (fig. nr. 1):

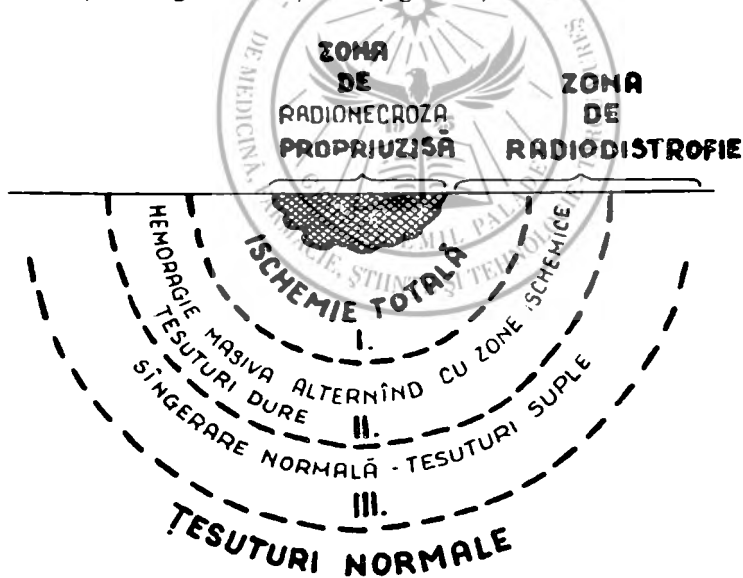


Fig. nr. 1: Schema radiodistrofiei necrotice

— zona superficială în vecinătatea focarului de necroză se caracterizează printr-o ischemie marcată, consecința obliterării vaselor;

— zona profundă, dură la palpare, caracterizată prin zone extinse, slab vascularizate ce alterează cu altele hipervascularizate. Sîngerarea este maximă cînd incizia trece prin această zonă cu arterele rămase be-

ante, prin existența țesutului rigid de scleroză din jurul pereților vasculari;

— zona a III-a mai profundă și suplă la palpare, singurează moderat (la fel cu țesuturile normale incizate); este zona țesuturilor quasi-normale, mărghinașe distrofiei de iradiere.

Pentru a fi eficientă excizia trebuie să ajungă în această zonă profundă, pe care chirurgical experimentat îl recunoaște imediat, după modul de sîngerare și aspectul palpator.

Cercetările biochimice și testarea vascularizației cu radioizotopi ne arată că pot exista criterii precise care să ne arate pînă unde să împingem exereza țesuturilor radiodistrofice, pentru a asigura prinderea grefelor cutanate.

În ce privește tratamentul chirurgical al radiodistrofiilor în funcție de localizare în radiodistrofiile necrotice situate la nivelul scalpului, condiția terapeutică variază în funcție de profunzime, sediul și întinderea radiodistrofiei. Lamboul pediculat este cea mai indicată metodă pentru acoperirea defectelor mici și mijlocii. Poate fi aplicat și autotransplantul de piele liberă în situații speciale mai ales utilizînd metoda grefării întîrziată la cazurile la care nu este asociată și o radiodistrofie osoasă. În cazurile la care aceasta este prezentă, o dată cu extirparea radionecrozei se extirpă și tăblia externă a osului, fără să se ajungă însă la diploc. În aceste situații se recomandă de asemenea grefarea întîrziată (fig. nr. 2, 3).

În radiodistrofiile necrotice mici ale feței, se poate încerca grefa insulară cu pedicul vascular de tip Esser. La nivelul regiunii temporale se poate folosi plastia prin alunecare. De asemenea se poate folosi autotransplantul de piele liberă despîcată (grefă întîrziată), după 5—7 zile de la extirpare. Cînd se impune acoperirea unor eminente osoase, este necesară utilizarea lamboului Filatov sau Filatov acut (fig. nr. 4, 5). Lambourile monopedicate sau în vizieră ale lui Dufourmentel sînt metode de recomandat pentru acoperirea radiodistrofiilor feței.

În radiodistrofiile buzelor, deși sînt imaginate încă din 1907 peste 94 de tehnici diferite, procentul de insuccese în cheiloplastie este destul de mare. Pentru refacerea parțială a buzei inferioare, ne-au dat satisfacție în special procedeele Ganzel, Jakob și Abbe-Estlander. Acesta din urmă poate servi atît pentru refacerea parțială a buzei inferioare, cît și pentru buza superioară. Pentru refacerea în întregime a buzei inferioare, noi nu am obținut un rezultat satisfăcător cu ajutorul lamboului tubular Filatov.

În radiodistrofiile nasului, indiferent de sediu, întinderea sau profunzimea leziunilor, ele pot fi reparate numai cu ajutorul lambourilor pediculate. Lamboul tubular este indispensabil pentru refacerea unor radiodistrofii penetrante la care se impune și refacerea porțiunii mucoasei narinare.

Obișnum să refacem mucoasa narină căptușind lamboul pediculat cu autotransplante de piele liberă. Pentru radiodistrofii mici pînă la 2 cm folosim lambouri monopedicate tubulate, recoltate din vecinătate. Această manieră ne-a dat posibilitatea ca în unele cazuri cînd lamboul transplantat ne-a necrozat parțial, capătul liber al acestuia să-l reinplantăm în vecinătatea defectului.

Formarea de conexiuni vasculare ale lamboului la locul de transplantare este mai lentă decât când această metodă este utilizată pe țesuturi normale. De aceea secțiunea pediculului nutritiv va fi făcută după antrenamente repetate. Reconstrucția radiodistrofiilor situate la nivelul nasului se va tenta după 6 luni de la terminarea tratamentului radiologic.

Pentru acoperirea radiodistrofiilor gâtului se folosesc lambouri pediculate recoltate din vecinătate (fig. nr. 6) fie lambouri pediculate în vizieră de tip Dufourmentel, fie lambouri pediculate tubulate de tip Filatov. În mod cu totul excepțional, unele radiodistrofii situate latero-cervical, pot fi acoperite cu ajutorul autotransplantelor de piele liberă (grefă întârziată). Pentru închiderea faringostomiilor lamboul bipediculat în vizieră de tip Dufourmentel reprezintă o soluție ușoară și sigură (fig. nr. 6, 7).

O nouă metodă de închidere a faringostomiilor este reprezentată de procedeul Chiricuță care folosește epiploonul pediculizat și transportat subtegumentar până la nivelul faringostomiei, peste care se aplică autotransplante de piele liberă. Metoda este ușoară, sigură și reprezintă un progres în rezolvarea acestor grave complicații. Pentru radiodistrofiile mici ale peretelui toracic, după extirparea leziunii, grefa secundară cu autotransplante de piele liberă, reprezintă metoda de ales.

Când radiodistrofia interesează și grilajul costal, se impune extirparea coastei sau a coastelor și acoperirea defectului cu lambou pediculat sau autotransplante de piele liberă. În radiodistrofiile mari, extirparea largă a leziunii, plombatul plăcii cu epiploon pediculizat, peste care se aplică autotransplante de piele liberă (procedeul Chiricuță) reprezintă metoda sigură și uneori singura posibilitate de rezolvare a acestor situații. Acest procedeu a permis chiar și închiderea unor fistule bronșice ce se găseau în craterul unei radiodistrofii necrotice (fig. nr. 8, 9).

Pentru radiodistrofiile necrotice situate la nivelul coloanei vertebrale lamboul de rotație, recoltat din vecinătate, reprezintă o metodă ușoară. Când leziunile sînt situate în regiuni cu mase musculare bogate (regiunea lombară sau fesieră), după extirparea largă a radionecrozei, autoplastia cu transplantate libere reprezintă metoda de ales.

În radiodistrofiile necrotice axilare, după extirparea economică a leziunii în suprafață și nu în profunzime, acoperirea defectului se poate face cu lambou pediculat din vecinătate dacă situația o permite sau cu ajutorul epiploonului pediculat după metoda amintită, care pe lângă faptul că acoperă sigur defectul are și avantajul de a combate limfedemul cronic al membrului superior, uneori asociat acestor leziuni.

Pentru acoperirea defectelor rezultate din excizia radiodistrofiilor peretelui abdominal, folosim un lambou pediculat cu baza mult în afara câmpului de iradiere, când leziunea este situată în fosele iliace.

Pentru radiodistrofiile pubiene tehnica lui Merestin, folosită pentru lipectomie ne-a dat satisfacție. Orice tentativă de refacere a radiodistrofiei tegumentare apărută în urma terapiei cu energii înalte, va fi precedată de explorarea foarte atentă a leziunilor organelor interne, care pot contraindica intervenția reparatoare din cauza leziunilor grave asociate ale organelor interne.

Pentru acoperirea radiodistrofiilor situate la nivelul membrelor folosim:

— lambourile pediculate uni sau bipediculate, cilindrice sau în manșon (pentru membrul superior), recoltate de la distanță;

— autotransplantele de piele liberă despicată cînd patul rezultat după excizia radiodistrofiei este suficient de bine irigat (regiuni musculare);

— în mod cu totul excepțional pentru acoperirea defectelor situate la nivelul gambelor pot fi folosite autotransplante libere și anume, pe fața posterioară a gambei în cele 2/3 superioare. Utilizarea lambourii pediculate Filatov ne-a dat deplină satisfacție mai ales în cazurile în care radiodistrofia a interesat și tibia. Pentru radiodistrofiile situate pe fața externă în unele cazuri în care am folosit grefarea secundară cu autotransplante de piele liberă, pentru o mai bună pregătire a zonei receptoare, am fost obligați uneori să executăm rezecții parțiale de peroneu.

Cu toate succesele obținute în numeroase cazuri, prin artificii tehnice greu de expus succint, radiodistrofia necrotică rămîne o problemă greu de soluționat, care impune cunoașterea particularităților biologiei acestui țesut, o tehnică chirurgicală îngrijită și îngrijiri postoperatorii în unele cazuri mult deosebite față de metodele chirurgiei clasice, utilizate pe țesuturi neiradiate.



CONTRIBUȚII ȘI DIFICULTĂȚI ALE INVESTIGAȚIILOR RADIOLOGICE LA DIAGNOSTICUL CANCERULUI BRONHOPUMONAR ȘI GASTRIC

G. Stanciu

Vom exprima în mod succint cîteva opinii asupra acestor cancere atît de frecvente la sexul masculin, avînd în vedere faptul că detalii se cunosc fiind mult dezbătute în numeroase scrieri și manifestări științifice dar cu modeste rezultate terapeutice.

Ceea ce spunea Marius *Nasta* încă în 1961, este valabil și astăzi: „Tumorile bronhopulmonare formează un grup de neoplazii benigne și maligne, primitive și secundare cu localizare bronhică și pulmonară. Cele mai importante prin numărul lor (peste 90% din totalul tumorilor bronhopulmonare) prin dificultățile de diagnostic pozitiv și diferențial, relativa rapiditate a evoluției, modestele mijloace terapeutice, sînt carcinoamele care în accepțiunea generală debutează mai ales bronhic și se extind pulmonar“. Vîrsta interesată pe primul loc este 55—70 ani.

Diagnosticarea tardivă a cancerului bronhopulmonar se datorează bolnavului care neglijează unele simptome, medicului care are primul

contact și-l interpretează ca altceva (afecțiune banală) și nesensizarea unor aspecte incipiente și discrete chiar de către specialist sau insuficienta cunoaștere a modului de „demascare” timpurie a acestuia. Pentru radiologi și credem că și pentru fiziologi este aplicabilă indicația: orice modificări bronhopulmonare care nu se pot încadra într-o afecțiune bine conturată, ne obligă să ne gândim la neoplazie și să solicităm fără nici un fel de tergiversare, investigații suplimentare și apoi să îndrumăm la servicii de chirurgie toracică sau la cele de oncologie, avînd în vedere că unele forme evoluate, cu ajutorul citostaticeelor se pot converti în operabile. Avem în evidența noastră 4 cazuri cu metastaze pulmonare solitare, cancerul primar cu localizare uterină și larigiană, a-junse la dimensiuni macronodulare, cînd nu erau citostatice de mare eficacitate, la care nu s-a mai făcut nimic deși unii susțineau — poate justificat — că rezolvîndu-se tumoarea primară, cea secundară dacă este unică și în loc abordabil, se poate forța ablația.

Cînd s-a extins rețeaua de diagnostic în masă în scop de profilaxie și diagnosticul prin M.R.F., au fost entuziaști care au crezut că depistînd precoce cancerul bronhopulmonar vom ajunge chiar la eradicarea lui dar acest optimism considerat de unii exagerat încă la enunțarea lui, ulterior s-a infirmat; bronhoscopia metodă bună, apreciată mult timp, considerată agresivă, se poate înlocui prin computer tomografie și rezonanță magnetică nucleară dar aceste metode neputîndu-se extinde și în scop de profilaxie, stabilesc de cele mai multe ori diagnosticul tardiv, doar confirmă investigațiile clasice. Regret, dar trebuie să fim sinceri și să recunoaștem că acest cancer cît privesc diagnosticul și tratamentul, atît de modeste ca rezultate, poate fi mai bine combătut încercînd să înlăturăm unii factori favorizanți dintre care — prin activitatea noastră de educație sanitară — *recomandarea de a renunța la fumat*. Toate cazurile pe care le-am diagnosticat, aparțineau în exclusivitate fumătorilor, mai ales a „fumătorilor notorii” și în acest sens s-ar putea să obținem mai mult, atenționînd pe cei care au unele leziuni bronhice și pulmonare (fiind rugați și de aparținători) că s-ar putea să se agraveze boala, deci prin eliminarea unui factor deosebit de favorizant, decît ne-am strădui să diagnosticăm în stadii precoce radiologic care de cele mai multe ori sînt declarate inoperabile. În cele ce urmează prezentăm iconografia a 3 cazuri, bărbați între 60—70 ani, cunoscuți de noi de 25 ani, fumători de minimum 2 pachete de țigarete pe zi, medici, fără antecedente eredocolaterale de cancer bronhopulmonar.

Obs. 1: 61 ani, bărbat, mare fumător, debut clinic și control radiologic cu aspectul din fig. nr. 1 a și b, de neoplasm pulmonar stîng în lingula; inoperabil; evoluție cu moderate remisiuni, de 8 luni; fig. nr. 2 aspectul ante finem; opacitatea neoplazică și atelectazia prin compresiune bronșică, fiind extinsă atît în lingula cît și lobul superior stg. cu pachet masiv limfomodular hilar;

Obs. 2: 65 ani, bărbat, mare fumător, avînd dispnee de efort este tratat cu cardiopatie ischemică dar la un examen radiolog (fig. nr. 3) constatăm aspect de proces tumoral în segmentul dorsal superior drept. Este spitalizat la Spitalul Filaret din București și după o cură de citos-

tative se ameliorează, reia activitatea pentru ca să aibă o „cădere“ bruscă și să decedeze după 6 luni de la descoperirea afecțiunii;

Obs. 3: 68 ani, bărbat, foarte mare fumător; la sesizarea unor simptome caracteristice pentru neoplasm, i se fac investigații radiologice și se constată opacitate densă, omogenă în segmentul apical drept și hilar stîng (fig. nr. 4); se confirmă diagnosticul de neoplasm cu localizare bilaterală, se face segmentectomie apicală dreaptă (la insistența familiei) cu administrare de citostatice, prezentînd ameliorare evidentă dar decedează după 5 luni de la stabilirea diagnosticului.

Dintre 216 cazuri de cancer bronhopulmonar pe care le-am diagnosticat și urmărit în timp de o activitate radiologică de 30 ani, un singur caz supraviețuiește din 1974, care a avut localizare periferică, formă rotundă, bine delimitat și a fost posibilă o lobectomie, neasociindu-se cu radioterapie sau citostatice (bolnavul a refuzat), forma de fibrosarcom la examenul histopatologic (caracterizat prin evoluție mult timp locală, iar capacitatea de metastazare redusă), mult mai rar întîlnit ca și carcinomul; 75% declarate inoperabile prin aspectul radiologic sau după toracotomie exploratorie; 15% supraviețuire între 3—5 ani după pneumectomie dreaptă sau stîngă; 10% supraviețuire pînă la 2 ani. Citostaticele la unele cazuri inoperabile, prelungesc supraviețuirea chiar pînă la 2 ani, însă nu rezolvă complet, deci nu vindecă, ceea ce poate susține și de radioterapie.

În 1975 *Bernandes* susținea: „Actualmente cancerul gastric este unul dintre cancerele digestive cu prognosticul cel mai infaust deoarece supraviețuirea la 5 ani este încă de 10% a cazurilor. Una dintre principalele cauze este prezentarea tardivă a bolnavilor la medic și erorile de diagnostic clinic și paraclinic în legătură cu recunoașterea neoplasmului gastric în perioade timpurii. Ambele cauze duc la un stadiu cu extensie loco-regională și metastatică generală, precum și la un act chirurgical nesatisfăcător sau chiar inpracticabil“.

Ne asociem chiar și azi de cele susținute de *Bernandes* în 1975 și am completa că în privința frecvenței, cancerul gastric, față de toate celelalte, se situează pe primul loc la sexul masculin — de cele mai multe ori — alternînd în acest sens cu cel bronhopulmonar.

Sînt multiple semne și aspecte radiologice ale cancerului gastric în funcție de localizare, stadiul de evoluție, forma anatomo-patologică etc. asupra cărora nu ne oprim, considerîndu-le bine cunoscute și întîlnite în orice curs, tratat și publicații de specialitate, apreciînd că este un mare contrast între ceea ce se știe și ce se obține...

Teoria lui *Guttman* (mare gastrolog, de renume mondial) asupra formei ulcerante, respectiv a nișei maligne care ar avea o evoluție medie de 11 ani, după două decenii de credit acordat de mulți radiologi, nu mai este crezută, ulterior infirmîndu-se; posibilitatea malignizării unui ulcer gastric cu nișă mare nu este convingătoare (dar un ulcer gastric complicat și neinfluențat la tratament, oricum are indicație chirurgicală); pentru a confirma semnele radiologice ale unui cancer gastric acestea trebuie să se mențină pe toate secvențele seriograficilor de asemenea nu mai este o lege a specialității noastre (semne și aspecte izolate — prinse doar pe o secvență — trebuie să ne atragă atenția dar să nu uităm autoplastica stomacului care presupune schimbarea arhitec-

G. STANCIU: CONTRIBUȚII ȘI DIFICULTĂȚI ALE INVESTIGAȚIILOR
RADIOLOGICE LA DIAGNOSTICUL CANCERULUI...



A

B

Fig. nr. 1



Fig. nr. 2

**G. STANCIU: CONTRIBUȚII ȘI DIFICULTĂȚI ALE INVESTIGAȚIILOR
RADIOLOGICE LA DIAGNOSTICUL CANCERULUI...**



Fig. nr. 4



Fig. nr. 5



Fig. nr. 6

**G. STANCIU: CONTRIBUȚII ȘI DIFICULTĂȚI ALE INVESTIGAȚIILOR
RADIOLOGICE LA DIAGNOSTICUL CANCERULUI...**



Fig. nr. 8

tonicii de la un moment la altul) deci modificările radiologice trebuie să se coroboreze cu cele clinice, de laborator și endoscopice, încît cînd nu ne putem pronunța cu certitudine uneori, să apelăm la completarea investigațiilor noastre sau să rechemăm la control dar nu peste lung timp; relieful gastric în general hipertrofiat „monstruos” în ambianța tumorii maligne poate fi la o parte din cazuri, suplu și cu pliuri paralele, ceea ce adăugat la cele de mai sus, deducem marea responsabilitate ce ne revine asupra fiecărui examen și seriozitatea cu care să facem interpretarea; să nu supraestimăm partea radiologică și să ne situăm doar ca o varigă în contextul factorilor de stabilire a diagnosticului.

Am confruntat un număr de 187 cazuri prin rezultatele obținute radiologic și endoscopic în timp de 4 ani și acolo unde au fost neconcordanțe, de 26 ori intraoperator a avut dreptate endoscopia la cele mai multe, explicația constînd în faptul — mai ales — că investigațiile radiologice s-au efectuat de 11 medici pe cînd celelalte de o singură persoană cu prestigiu și experiență în acest domeniu. Examinările tubului digestiv și în special cele gastroduodenale, captivează pe radiologi dar acest lucru nu înseamnă neapărat competență; cadrele tinere, în curs de specializare, uneori nu solicită părerea celor vîrstnici; este mult mai condamnabil să greșești stăpînit de ambiția de a nu mai consulta opinia unui coleg, decît invers.

Vom prezenta iconografia a 3 cazuri:

Obs. 1: bărbat de 42 ani, cu semne clinice evidente de neoplasm gastric, confirmat radiologic (fig. nr. 5: în poziția Trendelenburg imagine lacunară, extinsă); se confirmă intraoperator și se efectuează gastrectomie parțială cu anastomoză tip Péan-Billroth I, hemicolecomie și splenectomie (fig. nr. 6), cu supraviețuire din 1973.

Obs. 2: sex feminin, 61 ani, cu semne clinice evidente iar radiologic lacună pe corpul gastric, spre marea curbură, rotundă, diametrul 4 cm, cu pliurile dinspre mica curbură neîngroșate, suple, paralele (fig. nr. 7a); se practică gastrectomie totală cu eso-jejunostomie terminolaterală și anastomoză Braun (fig. nr. 7b), cu supraviețuire de 5 luni.

Obs. 3: bărbat de 63 ani, la care s-a efectuat cu 13 ani în urmă rezecție gastrică pentru ulcer duodenal; simptomatologia fiind caracteristică de neoplasm, se trimite și la investigații radiologice și se pune în evidență cancer gastric cu localizare eso-cardio-tuberozitară (fig. nr. 8), aspect deosebit de tipic pentru cancerul primar de bont gastric după rezecția pentru ulcer benign (criterii de autenticitate: leziunea pentru care s-a făcut rezecția să fi fost benignă, apariția neoplasmului după minimum 5 ani de la operație, localizarea procesului cit mai departe de gura de anastomoză spre a se exclude recidivă canceroasă).

Nici în privința cancerului gastric nu ne putem lăuda că am pus în evidență un număr însemnat de cazuri „in situ” și cu supraviețuire îndelungată. Sînt prea puține cele cu supraviețuire de peste 5 ani spre a mai enumera vreo statistică. Deși avem foarte multe cazuri în evidență unii bolnavi care se simt mai bine nu revin la controale sau se adresează gastroenterologilor și examenul radiologic nu se face întotdeauna de medicul care a pus diagnosticul preoperator. Subliniem că și cancerul gastric are deosebit de mare importanță, referindu-ne la frecvență dar

cel primar, după rezecția pentru ulcer benign (gastric sau duodenal) este cel mai malign, fapt recunoscut în unanimitate de chirurgii și radiologii, interesați ceea ce însă nu trebuie să influențeze abținerea față de rezecțiile gastrice indicate pentru ulcerul gastric și duodenal (după constatarea noastră, cancerul primar gastric prin rezecția pentru ulcer benign, este de aproximativ de 5 ori mai rar decât cel gastric (pe stomac indemn anterior, deci neoperat), dar acest aspect al tematicii, intrînd în preocuparea multor chirurghi și radiologi, trebuie să prezinte o prezentare separată, cu mai multe implicații.

Concluzii

Cancerul gastric și cancerul bronhopulmonar sînt cele mai frecvente și grave tumori maligne ale sexului masculin vîrstnic, situîndu-se alternativ pe primul loc.

Atît din neglijența bolnavului cit a dificultății și insuficienței investigațiilor, diagnosticul la cele mai multe cazuri se stabilește în faze tardive, fapt pentru care supraviețuirile de lungă durată se consideră rare. În acest sens, observațiile noastre asociate cu iconografie, credem că sînt edificatoare iar ceea ce susținem reprezintă o preocupare teoretică și practică de aproximativ 30 ani.

Se poate susține totuși că mai ales cancerul bronhopulmonar — într-o oarecare măsură — se poate preveni prin înlăturarea unor factori favorizanți bine cunoscuți.

Intervențiile radicale, chiar mutilante, efectuate pentru cancerul gastric, nu sînt de mare eficiență decît în timp limitat, relativ scurt (în medie 1 an și 2 luni la cazistica noastră) și cu perioadă de confort redus.

De asemenea asocierea tratamentului chirurgical cu radiații și citostatice, rîmîn în majoritatea cazurilor de ordin paliativ, intrînd în discuție ca favorabilă inducerea unei tumori primare din inoperabilă în operabilă.

Clinica de Radioterapie-Oncologie din Tirgu-Mures

OBSERVAȚII CLINICE DUPĂ ADMINISTRAREA CIS- PLATINUMULUI ÎN DIVERSE COMBINAȚII ÎN TERAPIA ANTINEOPLAZICĂ

C. Stoica, Clara Olosz, Petronela Bueșteanu, C. Stoica jr.,
D. Dobreanu

Chimioterapia ultimelor decenii s-a impus ca metodă terapeutică în oncologie (singulară) sau asociată tratamentului radiochirurgical, prin acțiunea sa sistemică cu efecte atît asupra *tumorii primare* cit și a diseminărilor peritumorale sau la distanță.

Eforturile din ultimele decenii au dus la dezvoltarea unei chimioterapii mai eficiente atât prin descoperirea de noi agenți chimici, cât și prin modificarea modului de administrare (polichimioterapie intermitentă).

Se pot administra astăzi citostatice în doze agresive în cicluri separate de intervale de 3—4 săptămâni, necesare refacerii organismului în special al măduvei hematofomatoare. Acestea s-au datorat sintetizării de noi citostatice (adriblastină, actinomycină, bleomicină) cât și asocieri mai bune în combinații de polichimioterapie.

Un progres evident a fost descoperirea și introducerea în terapia antitumorală a *Cis-platinumului*, agent chimic cu spectru larg cu mare eficiență. *Chimioterapia* are un impact masiv cu diversele aparate și sisteme ale organismului, lezând în primul rând sistemele celulare cu creștere rapidă (hematopoetic, digestiv, hormonal etc.) dar și organe parenchimatoase ca rinichi, ficat și sistemul nervos.

Tratamentul cu citostatice presupune doze mari, singurele eficiente dar care sînt aproape de dozele toxice. *Citostaticele clinic* utilizate în prezent nu au calitatea de a leza selectiv celulele tumorale, fără a leza celulele normale din organism.

Toate fenomenele care apar în organismul bolnavilor tratați cu citostatice ca rezultat al agresiunii acestor substanțe se constituie „boala citostatică“.

Cis-platinul se înscrie și el în rîndul citostaticelor care agresează diversele sisteme și organe. Este mielotoxic, provoacă reacții adverse, digestive, neuropatii periferice, dar mai ales are o acțiune toxică prin deteriorare structurală și funcțională a celulelor renale.

Medicamentul a fost experimentat clinic din 1971, dovedindu-se eficient în tratamentul tumorilor testiculare, ovariene, O.R.L., apoi indicația s-a extins în prezent beneficiind de acțiunea sa benefică aproape majoritatea localizărilor neoplazice cunoscute.

Cis-platinul este un compus de metal greu fiind unic prin mecanismul de acțiune și spectrul efectelor biologice.

Cis-diamino-diclor platina se descompune în mediu apoi prin ionizarea lentă a celor 2 atomi de clor; se formează concomitent un nou complex hidratat cu sarcină pozitivă. Acest nou complex este capabil să interacționeze cu porțiunile nucleofile de ARN și ADN sau proteinelor, formînd legături covalente bifuncționale analoage celor rezultînd din reacțiile de alchilare. Legăturile preferate se fac la poziția 7 a guaninei și poziția 1 a citozinei.

Absența aproape completă a rezistenței încrucișate cu compuși alchilanți, precum și relativa independență de ciclul celular (sensibil în G_1 și întîrziere de trecere în faza S), sugerează și existența altor mecanisme posibile. Atacul ADN-ului prin *cis-platin* are drept consecință unele schimbări în conformația ADN-ului, precum și inhibiția sintezei de ADN.

Cis-platinul produce prin cumulare efecte toxice mai ales nefrotoxice care sînt potențate de antibiotice (aminoglicozidele).

Material și metodă

În cursul anilor 1936—1939 (1 VIII) cis-platinul a fost folosit în Clinica de Oncologie-Radioterapie din Tirgu-Mureș, în chimioterapia celor mai variate localizări neoplazice la un număr de 45 bolnavi cu: tumori testiculare, ovariene, O.R.L., osoase, vezicale etc.

Nr.	Localizare neoplazică	Schema	Nr. bolnavi	Nr. ciclu/bolnav
1	Tu testiculare	VAB VI. Einhorn (VBL+BLEOM+CISPLAT)	6	3
2	Tu. ovariene	PAC	18	4
3	Tu. laringiene	FFO+CISPLAT	6	4
4	Limbă	FFO+CISPLAT	3	4
	Epifaringiene	FFO+CISPLAT	2	3
5	Osteosarcom	PAC	2	4
	Tu. vezicale	(CPA, CISPLAT.)	2	3
6	Tu. uterină recid.	PAC	1	2
7	Altele		2	

Doza a fost de 100 mg/m² cu unele excepții. Administrarea s-a făcut după o prealabilă hidratare de 4—6 ore realizată cu 1l. sol. de ser fiziologic și 1l. de glucoză 5%+30—50 g Manitol. După administrarea Cis-platinului 100 mg/m², se continuă hidratarea cu aceleași cantități de lichide. În câteva cazuri au recurs la administrarea în 5 zile cu doze de 20 mg m² cu hidratare mai redusă.

Înainte de administrare s-a determinat pe lângă celelalte constante, ureea și creatinina și s-au efectuat urografiile (până în 1988). Au fost excluși bolnavii cu nefropatii în antecedente (pielonefrită, insuficiență renală) ca și cei cu *mielopatii* și *neuropatii periferice*, *medulopatii* și *tulburări auditive*. De asemenea s-a dozat ionograma și au procedat la repetarea ureei și creatininei înaintea fiecărei serii. Intervalul dintre serii a fost de 3—4 săptămâni.

Rezultate

Tratamentul a fost în general bine tolerat. Efectele toxice ale Cis-platinului sînt de 3 categorii: digestive, renale, neurotoxice periferice (auditiv), cel mai nociv fiind nefrotoxicitatea. De asemeni mielosupresia și reacțiile alergice se pot adăuga efectelor nedorite.

Reacțiile digestive au fost prezente la toți bolnavii care au primit Cis-platinum, în diferite grade dar au cedat la tratamentul cu: metoclopramid, emetiral, torecan, plegomazin, droperidol.

Simptomul	Nr. bolnavi	Slabe	Moderate	Intense
Grețuri	45	—	45	—
Vărsături	45	5	36	4
Anorexie	35	30	5	—
Salivație	33	28	5	—

Tratamentul a fost preventiv (acuzelor digestive) și s-a făcut în unele cazuri înainte de administrarea Cis-platinului apoi în timpul perfuziei și 24 ore după terminarea periuziei. Nu am avut în nici un caz fenomene atât de intense încât să merite întreruperea tratamentului sau contraindicarea seriilor următoare. În situațiile în care administrarea s-a făcut în 5 zile cu doze de 20 mg/m² simptomele au fost de intensitate redusă. Tratament profilactic nu s-a administrat în aceste cazuri.

Combaterea nefrotoxicității a constituit o preocupare constantă. Controlul funcției renale a fost făcut la toți bolnavii (uree, creatinină) iar la 3 clearance. La 15 bolnavi s-a făcut și urografie în 1989, apoi din motive tehnice nu s-a făcut. Nu s-a administrat Cis-platinum la bolnavi cu uree peste 50 mg¹⁰⁰ și creatinină 2 mg¹⁰⁰. După o prealabilă hidratare s-a administrat Cis-platinumul apoi s-a continuat rehidratarea. Post-chimioterapie s-a măsurat diureza 48 ore și la o săptămână s-a controlat ureea și creatinina.

Nr. bolnavi	Diurează pe 24 ore		
	2500—3000	3000—4000	4000—5000
45	12	23	5
Nr. bolnavi	Creatinina (inceput de tratament)		
	pină la 1,5‰	peste 1,5‰	Obs.
45	43	2	
Nr. bolnavi	Creatinina (după tratament)		
	pină la 2 mg‰	peste 2 mg‰	Obs.
45	37	8	

Cifra creatininei a revenit în limite normale la 5—3 zile de la terminarea tratamentului.

Discuții

Acuzele care survin la pacienții care primesc Cis-platinum în principal (grețuri, vărsături) nu pot fi prevenite în totalitate cu agenții antiemetici cunoscuți pînă în prezent. Mecanismul fiziopatologic prin care apar greșurile și vărsăturile nu este bine cunoscut. Se pare că citostaticele produc voma direct sau indirect acționind asupra centrilor sensibili din organism ca: zonele chemoreceptoare din creierul mijlociu sau

alți centri neidentificați, cortexul cerebral sau tractul digestiv. Centrii profunzi din măduva spinării care coordonează actul vomismentului sînt și ei antrenați fiind sensibili la stimulii chimici. Aceste date au fost obținute pe animalul de experiență (1).

Cis-platinumul care are o penetrație redusă în creier poate produce voma prin excitarea centrilor periferici. Rolul centrilor corticali par să fie în anticiparea grețurilor și vărsăturilor după administrarea repetată a chimioterapiei.

Nefrotoxicitatea se manifestă după doze cumulative mari limită. Au fost însă citate cazuri cînd insuficiența renală acută a apărut la 28—30% din pacienți chiar după doza de 50 mg·m². A apărut în a doua săptămîină după perfuzie și s-a manifestat prin creșterea creatininei și a acidului uric, ca și scăderea clearancelui la creatinină. Toxicitatea renală severă apare după doze și cure prelungite (leziuni ale epiteliului tubular) mecanismul de producere fiind tubular. Severitatea sau chiar prevenirea fenomenelor renale se poate realiza printr-o hidratare masivă.

Sprange-Dawlewey (1989, cit. 12) a demonstrat experimental pe animal că *Cis-platinumul* duce la o recuperare a fosforilării oxidative mitocondriale renale (*Weiberg*, cit. 12), prin aceasta alterînd producerea energetică celulară. În plus s-a observat în medulară o deficiență de acumulare a substanțelor dizolvate, avînd ca rezultat o descreștere a capacității de concentrare (*Gordon*, 1981; cit. 12). De asemenea la ciini s-a pus în evidență o necroză tubulară acută. La om se pare că leziunile descrise pe animalul de experiență sînt asemănătoare. La bolnavii decedați cu insuficiență renală acută după *Cis-platinum*, s-au găsit următoarele leziuni: îngrosarea corticalei, congestie medulară, necroză cu coagularea focală a tuburilor contorți, celule epiteliale atipice cu nucleii sincitiali și degenerare hialină și granulară (*Gonales-Vitale*, 1977; cit. 12).

Ototoxicitatea poate să apară la 30% din pacienți (scăderea acuității la înaltă și joasă frecvență). *Mielosupresia* apare în 25—30% și se manifestă prin leucopenie, trombocitopenie și anemie. Nu am avut în lotul nostru depresii medulare severe. Dintre modificările electrolitice întîlnite notăm: hiponatremie, hipokalemie și alterarea secundară a funcției renale. Prevenirea lor se face prin perfuzii cu soluții electrolitice (*Ringer*). Hiperuricemia crește în caz de creșterea creatininei după cîteva zile și cedează spontan în 6—7 zile. Nu am întîlnit accidente neurotoxice, modificări ale gustului etc.

Jaffe (2) studiînd toxicitatea dozelor cumulative de *Cis-platinum* la copii cu osteosarcom a constatat că semnele toxicității renale au apărut de la doza de 450 mg·m² și s-au manifestat prin creșterea progresivă a clearancelui la creatinină și a excreției de metotrexat pentru ca la doza de 1050 mg·m² insuficiența renală să fie instalată.

Tratament: așa cum am notat mai sus mecanismul emezei citostatice nu este bine clarificat. Este demonstrat că antiemeticele cunoscute blochează unul sau doi dintre receptorii periferici (dopaminic, histaminic și adrenergic) neurotransmițători în creier.

Kessler (1986) (cit. 12) utilizează o combinație de 5 agenți medicamentoși: metoclopramidă (reglan) tiothy-perazină (torecan) difenhidra-

mină (antihistaminic de sinteză) dexametazonă și diazepam, obținind un control complet în 45% și 72% reducerea importantă a fenomenelor la pacienți care au primit acest tratament înainte de administrarea citostaticelelor.

Sridhar (1988) (15) au experimentat un cocktail cu: metoclopramidă până la 2 mg/Kgcorp; difenhidramină 50 mg, dexametazon 10 mg, droperidol 1 mg, administrat înaintea începerii perfuziei cu Cis-platin și după terminarea perfuziei (conform unei scheme personale) și au obținut profilaxia vomiei în 79% din cazuri. Carr (1987) (6) utilizează cu rezultate bune procloperazina. Doze mari de metoclopramidă, lorazepam, dexametazon singure sau în diverse combinații au experimentat Kriss (1987) (6), On Grud (4), Griffin (1987) (3) cu rezultate bune.

Sleifer (1987) (14) consideră că scăderea fluxului plasmatic renal și a fracției filtrate cu modificarea filtrării glomerulare, produce tubularizarea funcției renale cu posibilitatea ca sistemul renino-angiotensină să aibă un rol inițial, scăderea fluxului plasmatic renal.

Sleifer (utilizează verapamilul și cimetidina pentru reducerea nefrotoxicității, iar Greenberg (1987) (8) a demonstrat că se pot crește dozele de 5 Flu+Cisplatin, dacă se administrează Verapamil doze de 900 mg/zi 7 zile înainte de administrarea citostaticelelor în 7 zile după terminarea perfuziilor.

Concluzii

1. Cis-platinumul a intrat în tratamentul neoplasmelor celor mai diverse ca citostatic clasic.

2. Cis-platinumul se poate administra în multiple combinații cu anti-metaboliți, antraciline, alkilanți și antimitotice.

3. Toleranța Cis-platinumulului este limitată de efectele negative asupra aparatului digestiv, urinar și sistemului nervos periferic.

4. Tratamentul efectelor asupra aparatului digestiv (greturi și vărsături) sînt multiple și cu rezultate eficiente în 70% din cazuri (metoclopramid, droperidol, difenhidramină, dexametazon).

5. Nefrotoxicitatea se manifestă prin apariția simptomelor insuficienței renale acute, primele semne (creșterea ureei și creatininei) apărînd după doza de 450 mg·m² (2) și cu instalarea întregului tablou clinic după 1050 mg/m².

6. Prevenirea nefrotoxicității se face prin hiperhidratare, diuretice (Manitol) ca și soluții electrolitice.

7. O acțiune de protecție asupra rinichiului par a avea verapamilul, cimetidina și ălopurinolul dar studiile și evaluările sînt în curs.

8. Utilizarea în practică a derivaților Cis-platinumulului mai bine tolerați (carboplatinul) sau sintetizarea altor produși rămîne o necesitate care sperăm să fie rezolvată în viitorul apropiat.

9. Administrarea Cis-platinumulului pe materialul nostru clinic arată că deși au apărut efectele notate mai sus ele au fost stăpînite de tratamentele clasice neînregistrîndu-se cazuri de întreruperea tratamentului sau insuficiențe renale grave, cele apărute au fost temporare.

Bibliografie

1. Davilă E., Carder B. L.: *Cancer* (1987), 6, 161;
2. Norman J., Kieffer R., Robertson R.: *Cancer* (1987), 59, 1557;
3. Griffin Th. W.: *Cancer* (1987), 60, 2150;
4. Onsrud M.: *Cancer* (1988), 61;
5. Kriss M. G., Gralla R. J., Clarck R. A.: *Cancer* (1987), 60, 2816;
6. Carr B. I., Blayney D. W., Goldberg D. A.: *Cancer* (1987), 60;
7. Walter Ph. W., Rosstch E., Bullard E. D.: *Cancer* (1987), 60, 217;
8. Greeberg B., Ahmann F.: *Cancer* (1987), 59, 1860;
9. Stroescu V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. Med. București, 1986, 483;
10. Badiu Gh., Teodorescu-Ezarcu I.: *Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos*, Ed. Med. București 1986, 689;
11. Chiricuță I.: *Cancerologie*. Ed. Med. București 1983, vol. II., 117, 181, 191, 238, 246;
12. Chiricuță I.: *Cancerul-chimioterapie actuală*. Caiete oncologice. Inst. Oncologic Cluj-Napoca, 1978, 80, 135;
13. De Vita V. T.: *Cancer-principals and praotice of oncology*. Lipincott, 1935, 309;
14. Sleifer Th.: *Cancer* (1987), 60, 2823;
15. Sridhar K., Dennelly E.: *Cancer* (1988), 61, 1508.

Clinica de Urologie din Tirgu-Mures

EXPERIENȚA DE UN DECENIU A CLINICII UROLOGICE DIN TIRGU-MUREȘ, ÎN TUMORILE UROTELIALE SUPERIOARE (T.U.S.)

D. Nicolescu, R. Boja, I. Mărtha, I. Balos, V. Oșan, I. Kész
L. Schwartz, D. Singeorzan, C. Cantâr, C. Catarig

Tumorile uroteliate superioare reprezintă aproximativ 8 % din tumorile renale. Incidența lor a crescut în ultimele decenii, afectând mai frecvent vîrstele tinere, sub 50 de ani. Evoluția lor este silențioasă, paucisimptomatică motiv pentru care sînt descoperite relativ tardiv, cu tot arsenalul metodelor moderne de investigație (ecotomografia, ureteroscopia, tomografia computerizată, rezonanța nucleară magnetică). Gravitatea lor evolutivă este atestată prin faptul că 25% din bolnavi mor în primul an de la descoperirea tumorii (1).

Material și metodă

Într-o perioadă de 10 ani (1979—1988) au fost internați în clinică 29 de bolnavi cu tumori pielocaliceale și ureterale (22 bărbați și 7 femei), cu un interval de vîrstă cuprins între 27—82 ani. Vîrsta medie a fost de 66,3 ani. Decada a 5-a de vîrstă a fost cea mai afectată (9 bolnavi). Localizarea a fost unilaterală la toți bolnavii. 21 dintre bolnavi au avut tumori unice în timp ce la 8 bolnavi localizarea a fost multicentrică.

Anamneza și examenul clinic oferă date sărace și mai puțin concludente. Semnalăm un singur bolnav în anamneza căruia am găsit un consum excesiv de analgetice și 2 care au fost expuși la noxe profesionale (industria vopselelor). La 22 dintre bolnavi hematuria izolată a fost singurul simptom iar hematuria asociată cu durere la 7 bolnavi, 2 bolnavi au fost internați pentru tumoare palpabilă în flanc.

Dintre investigațiile paraclinice, urografia (UIV) s-a efectuat la toți bolnavii. Ea a fost sugestivă la 6 bolnavi. În 12 cazuri a fost neconcludentă, decelând doar dilatații, amputație, dezorganizarea și umplerea incompletă a sistemului pielocaliceal, sugerând mai degrabă o tumoare renală. 11 bolnavi au avut rinichi mut urografic și pe clișeele tardive.

Examenul citologic din urina emisă spontan s-a efectuat la toți bolnavii, înaintea oricărei manevre endoscopice, cu rezultate fals-negative la toți bolnavii, chiar repetat.

Toți bolnavii au fost explorați cistoscopic. Nefroragia de aceeași parte cu leziunea a fost evidențiată la 13 bolnavi; la 5 cazuri tumorile au fost unice sau multiple concomitente; 2 bolnavi au avut tumori ureterale joase care prolăbău prin orificiul ureteral.

Ureteropielografia (UPR) s-a efectuat la 21 bolnavi. La 10 bolnavi ea a fost precedată de lavajul căilor excretorii cu ser fiziologic pentru examen citologic. UPR a fost concludentă, pledând pentru o tumoare pielocaliceală sau ureterală la 16 bolnavi, în 5 cazuri aspectul radiologic a pledat pentru o tumoare renală (*Grawitz*).

Examenul citologic după lavaj a fost pozitiv la 3/10 bolnavi. În alte 3 cazuri, periajul cu sonda brush a oferit două rezultate pozitive și unul fals-negativ.

Acolo unde UPR nu dă relații suficiente, sau nu poate fi practică din diverse motive, PUD prin puncție percutanată ecoghidată permite o bună opacifiere a sistemului pielocaliceal, oferind uneori aspecte mai clare, cu minim de risc pentru bolnav.

Ecografia s-a practicat de rutină în ultimii 5 ani la 16 bolnavi. Ea a semnalat existența tumorii bazinetale la 3/16 din bolnavi, toți având tumori obstructive cu hidronefroza consecutivă. În schimb, la 3/5 dintre bolnavi cu UIV și/sau UPR sugestive pentru o tumoare renală, ecografia a înfirmat diagnosticul orientându-se spre o tumoare pielocaliceală. Într-un caz diagnosticul a putut fi precizat numai prin examen CT. La 2 bolnavi ecografia a evidențiat prezența unei adenopatii perihilare renale.

Nu am avut bolnavi cu metastaze la distanță decelabile prin posibilitățile de investigație amintite.

La 4 din cei 9 bolnavi cu tumori ureterale, diagnosticul de certitudine s-a stabilit prin ureteroscopia retrogradă, sau anterogradă care permite vizualizarea directă a tumorii, sediul, dimensiunile și caracterul ei sesil sau pediculat. În plus, permite prelevarea de fragmente biotice la vedere.

Nefroscintigrafia efectuată la 3 dintre bolnavi nu ne-a furnizat date utile pentru stabilirea diagnosticului pozitiv.

A fost conservator la 4 cazuri. La 2 bolnavi care au prezentat tumoare ureterală cu localizare pelvină s-a realizat extirparea segmentară a ureterului cu reimplantare antireflux. La celelalte 2 cazuri cu tumoare ureterală localizată intramural (verificată ureteroscopic), s-a efectuat doar un TUR al segmentului afectat, cu aplicarea unei sonde autostatice tip pig-tail pentru 4 săptămâni. La 25 de bolnavi tratamentul a fost radical. Considerăm că nefroureterectomia totală (NUT) cu cistectomie perimeatică rămîne și astăzi tratamentul de bază al TUS. Am folosit următoarele tehnici:

I. NUT cu dublă incizie parietală și extirparea coleretului vezical la 23 bolnavi.

Variante:

a) fie prin deschiderea vezicii la 14 bolnavi. Cornul vezical preparat în timpul diseccției ureterale este secționat la 1—2 cm spre vezică, iar breșa vezicală se închide în 1—2 straturi cu fire resorbabile; sutura este facilitată prin aplicarea unor fire de reper pe versanții plăgii vezicale (3);

b) fie fără deschiderea vezicii la 4 bolnavi, care după opinia noastră este o tehnică simplă și elegantă. Pe cornul vezical tracționat se aplică o pensă în unghi drept (O'Shognessy); cornul vezical se secționează apoi deasupra sa. Sutura de închidere a vezicii se realizează pe pensă cu fir resorbabil tip Surget, după care pensa se retrage, iar sutura inițială va fi întărită prin alte câteva fire separate (3, 4);

c) Tehnica Howeston: ureterectomie pe cale intravezicală cu invaginația transmeatică pe sondă Chevassu a bontului ureteral și electroresecția tumorilor vezicale coexistente (5 bolnavi) (5).

II. NUT cu o incizie parietală singulară după tehnica Abercrombie modificată (2 bolnavi). Extragerea bontului ureteral se face după tehnica Howeston, iar cornul vezical împreună cu ureterul este extirpat prin rezecție transuretrală. Sonda uretrovezicală a demore, menținută timp de 14 zile, a asigurat vindecarea breșei vezicale fără complicații (1, 5).

Rezultate

Evoluția postoperatorie imediată a fost favorabilă, nu am avut nici un deces.

21 de bolnavi au avut o tumoare unică, localizată în bazinet sau calice (12 cazuri) și în ureter la 9 bolnavi (ureterul superior 5 cazuri, și inferior 4 cazuri). 8 bolnavi au avut tumori cu localizări multiple: 3 cu tumori în bazinet și ureter; 4 bolnavi au avut tumori localizate în ureter și vezică; la un bolnav tumorile au fost localizate în bazinet și vezică. Postoperator stadierea a fost următoarea: $pT_1=6$, $pT_2=5$, $pT_3=16$, $pT_4=2$.

La 25 dintre bolnavi examenul histopatologic a evidențiat un carcinom tranzițional, în 4 cazuri am întâlnit un carcinom epidermoid. Gradualitatea histologică a tumorilor a fost $G_1=10$ bolnavi, $G_2=13$ bolnavi, $G_3=6$ bolnavi.

Repartiția bolnavilor în funcție de T și G este redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

G	T				Total
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
G ₁	6	2	2	—	10
G ₂	—	3	10	—	13
G ₃	—	—	4	2	6
Total	6	5	16	2	29

Nu am făcut limfadenectomii terapeutice. La cei 2 bolnavi cu adenopatie perihilară evidențiată ecografic, examenul histopatologic al piesei a evidențiat într-un caz invazia neoplazică, în celălalt o adenopatie inflamatorie reactivă. La primul bolnav s-a indicat radioterapie. Controalele periodice s-au efectuat la 3 luni în primul an, la 6 luni în al doilea an și o dată pe an la bolnavii care au supraviețuit peste 3 ani. Bolnavii au fost investigați cistoscopic, ecografic și urografic. În pofida rezultatelor fals-negative la toți bolnavii noștri, nu am renunțat la ci-tologia exfoliativă nici în perioada postoperatorie.

În prezent deținem informații despre 16 dintre bolnavii operați. 13 bolnavi nu au răspuns la solicitările noastre fiind probabil decedați. Supraviețuirea celor 16 bolnavi este redată în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani
4	6	3	1	2

Remarcăm că 6 din bolnavii care au supraviețuit la 3 și peste 3 ani, 5 au avut în momentul operației tumori în stadiul T₁₋₂ și G₁ iar unul, cu supraviețuire la 5 ani a avut o tumoare T₃G₂ cu adenopatie perihilară inflamatorie.

5 dintre bolnavii cu supraviețuire peste 1 an au dezvoltat ulterior tumori vezicale, descoperite la controalele endoscopice de rutină. Reținem că acești bolnavi au avut tumori uroteliale superioare intermediar sau slab diferențiate (G₂, G₃) în momentul intervenției. Tumorile au fost rezecate transuretral. La 2 bolnavi am administrat citostatice local, iar la ceilalți 3 bolnavi vaccin BCG. Am constatat apariția în timp a altor tumori vezicale la toți acești bolnavi.

Discuții

Diagnosticul pozitiv al tumorilor pielocaliceale și ureterale este dificil în fazele inițiale ale bolii, când se suprapune de fapt cu diagnosticul unei hematurii totale (1, 2). În această etapă, identificarea sediului hematuriei și a celulelor tumorale în urină au valoare orientativă certă, impunând investigații țintite (ureterosopia retrogradă, examenul CT sau

RMN), care pot surprinde tumori mici de obicei neidentificabile prin investigațiile de rutină (1, 7).

Din experiența noastră și din literatura de specialitate rezultă că diagnosticul pozitiv preoperator poate fi realizat în marea majoritate a cazurilor. Ori de câte ori UIV și ecografia nu sînt concludente considerăm oportună explorarea bolnavului prin UPR sau PUD, fiecare cu avantajele și dezavantajele sale. Biopsia brush țintită (din zona suspectă) este de asemenea o investigație de mare ajutor.

Ureterorenoscopia retrogradă sau anterogradă trebuie să facă parte din arsenalul actual al metodelor de investigație al TUS, dar rămîne o explorare de excepție. Ele nu sînt lipsite de riscuri, iar URSS nu este întotdeauna practicabilă. Avantajul metodelor endoscopice constă în vizualizarea directă a leziunii, cu posibilitatea prelevării unui fragment biptic.

În ceea ce privește ecografia, nu ne permitem să tragem concluzii, deoarece în clinica noastră ea este efectuată de către urolog și nu de către un specialist. În cazuistica noastră ea a fost sugestivă doar în tumorile bazinetale mari însoțite de stază și hidronefroză. În 2 cazuri ne-a fost de folos crearea unei staze artificiale cu destinderea cavităților excretorii prin administrare de Furosemid i.v. La fel, în experiența noastră, ecografia nu a putut decela decît mase ganglionare voluminoase.

Într-un număr foarte mic de cazuri, cu toate progresele imagisticii și a metodelor moderne de exploatare, diagnosticul pozitiv poate fi făcut numai intraoperator sau pe piesa operatorie.

Referitor la diagnosticul citologic, adoptarea unei metodologii adecvate de către histopatolog ar fi în măsură să ducă la îmbunătățirea rezultatelor acestei metode deosebit de utilă în alte centre.

Evoluția rapidă, cu invazia printr-un perete ureteral sau bazinetal mult mai subțire decît cel vezical, reclamă un diagnostic în fază precoce și instituirea promptă a tratamentului medical. Fiind vorba de o carcinogeneză multicentrică, de o adevărată diateză neoplazică policronotropă, devine necesară o urmărire cit mai riguroasă a bolnavilor în perioada postoperatorie, cunoscută fiind ineficiența radioterapiei și chimioterapiei în aceste tumori. Surprinderea în faza precoce a tumorilor de apariție ulterioară este un deziderat major avînd în vedere agresivitatea crescută a acestora față de cele descoperite inițial.

Tratamentul TUS rămîne și în continuare cel chirurgical radical: NUT cu cistectomia perimeatică (1, 2, 3, 6). Un progres tehnic, cu avantaje certe pentru bolnav o constituie posibilitatea de realizare a acestei intervenții cu o singură incizie lombară, bontul ureteral putînd fi extirpat endoscopic. Tehnica lui Howeston pare a fi o variantă bună atunci cînd sînt prezente tumori vezicale concomitente, care pot fi rezecate transvezical o dată cu extirparea bontului ureteral, sau permite efectuarea unor intervenții vezicale de mai mare anvergură: cistectomie parțială sau totală.

Tumorile vezicale apărute după NUT au fost rezolvate transuretral la toți bolnavii. Remarcăm o incidență la fel de crescută de tumori vezicale recidivate în pofida tratamentului topic cu citostatice sau BCG. Nici unul din bolnavii noștri nu a necesitat cistectomia totală.

Linfadenectomia s-a practicat exclusiv în scop diagnostic.

Considerăm oportun tratamentul chirurgical conservator doar în tumorile pielocaliceale și ureterale papilare, pediculate, cînd tumoarea poate fi rezolvată fie deschis, fie pe cale endoscopică. Atitudinea conservatoare poate fi impusă de necesitate; în cazul bolnavilor cu TUS pe rinichi unic chirurgical, congenital sau funcțional.

Pentru tumorile ureterale cu localizare intramurală, cu condiția absenței altor localizări, verificată prin toate metodele chiar prin ureteroscopie, rezecția transuretrală cu protezare temporară pielovezicală este o metodă fiabilă.

Concluzii

1. În fazele precoce diagnosticul pozitiv al tumorilor uroteliale superioare este dificil.
2. Tratamentul radical vizează îndepărtarea radicală a uroteliului de partea afectată fiind vorba de o carcinogeneză multicentrică.
3. Radioterapia și chimioterapia sînt metode terapeutice mai puțin eficiente în tumorile uroteliale superioare.
4. Supraviețuirea bolnavului depinde de stadiul și de gradualitatea tumorii inițiale.
5. Tumorile de apariție ulterioară sînt în general mai agresive față de cele inițiale, printr-un grad mai ridicat de anaplazie.

Bibliografie

1. Proca E.: *Tratat de patologie chirurgicală*, Editura Medicală, București, 1985, vol. VIII; 2. Campbell R. B.: *Urology*. Ed. Saunders, 1978; 3. Archimbaud J. P., Vignier M., Paulhac J. P.: *Encicl. Med.-Chir.* (Paris), 41120, 6, 1989, 1-8; 4. Hetherington J. W., Ewing R., Philip N. H.: *Br. J. Urol.* (1986), 53, 368; 5. Howeston L. W., Lich R. Jr., Goode L. S., Amin M.: *J. Urol.* (1970), 104, 817; 6. Abercrombie C. F., Bardley I., Payne S. R., Walmsley B. H., Vinnicombe J.: *Brit. J. Urol.* (1988), 61, 198; 7. Von Vahlensieck W. Jr.: *Z. Urol. Nephrol.* (1989), 82, 181.

Clinica Chirurgicală nr. 2 și Clinica de Oncologie din Tîrgu-Mureș

EVOLUȚIA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ȘI COMPLEX AL CANCERULUI DE SÎN ÎN CLINICA CHIRURGICALĂ Nr. 2 ȘI CLINICA ONCOLOGICĂ DIN TÎRGU-MUREȘ

T. Georgescu, C. Stoica, Z. Naftali, G. Simu, C. Crăciun, A. Boțianu,
V. Nistor, P. Ilniczky, A. Hintea, V. Sommer, I. Maior

În cazul neoplasmelor mamare este foarte greu să se legitimeze amploarea intervenției chirurgicale de ales, deoarece evoluția bolii depinde

mai puțin de felul operației, de cât de diferiți factori biologici ai tumorii și ai gazdei, în care parte puțin cunoscuți.

La limita dintre cele două veacuri, a fost pusă la punct operația Halsted-Meyer-Kocher: extirparea în bloc a sinului, a mușchilor pectorali și evidarea axilei, cu intenția iluzorie de radicalitate. Din cauza rezultatelor nu tocmai satisfăcătoare au apărut apoi operațiile supraradicale, cu îndepărtarea limfonodurilor supraclaviculare, retrosternali și mediastinali.

Operația Halsted și cele supraradicale se bazează pe concluziile cercetărilor oncologice din prima jumătate a secolului nostru, care se pot rezuma astfel:

1. Metastazele la distanță sînt relativ tardive.
2. Metastazarea primară se petrece pe cale limfatică, cea hematogenă fiind secundară.
3. Metastazarea limfogenă se propagă din aproape în aproape în ordinea anatomică a vaselor limfatice și a limfonodurilor locoregionali.
4. Limfonodulii regionali au funcție de barieră, de filtru a celulelor tumorale; dar transformate neoplazic ele reprezintă punctul de plecare a diseminării tumorale.
5. Procesul tumoral poate fi interceptat prin extirparea în bloc a căilor și ganglionilor limfatici locoregionali.

Pînă cînd operațiile supraradicale au avut viață efemeră, fiind respinse de bunul simț al majorității chirurgilor, operația Halsted a dominat autoritar practica chirurgicală timp de mai mult de o jumătate de secol, fiind efectuată chiar și astăzi pe scară largă, cu toate că atît chirurgii cît și bolnavii erau nemulțumiți de rezultatele obținute, respectiv de aspectul mutilant al operației.

Operațiile conservatoare (sectorectomie, extirparea numai a tumorii) urmate de radiu- sau röntgenterapie au apărut destul de timpuriu; *Winterlangen* (1920), *Hirsch* (1927), *Pfahler* (1932), *Keynes* (1938), *Peters* (1939), *Mustagallo* (1940), *McWrither* (1948).

Aceste procedee au început să fie practicate din nou începînd cu deceniul 5 și 6, dar nu au fost adoptate de majoritatea chirurgilor de la noi, cu toate că rezultatele publicate erau cel puțin egale cu cele obținute prin operația Halsted. În anii 50 articolele metodologice publicate de Institutul Oncologic din București, după ce relatează despre procedeele chirurgicale conservatoare, recomandă să nu se renunțe la operația Halsted în condițiile noastre de efectuare a tratamentului complex în cancerul de sîn.

Atitudinea chirurgicală mai conservatoare, care tinde să se generalizeze în ultimii 20—30 de ani este motivată de:

1. Progresele radio- și chimioterapiei cancerului de sîn.
2. Rezultatele cercetărilor biologice și oncologice din ultimii 30 de ani, care în privința cancerului de sîn au ajuns la concluzii diametral opuse celor care condiționau operațiile radicale. Aceste concluzii se pot rezuma astfel:

a) Evoluția tumorii este determinată de starea imunologică a organismului gazdă, de forma citologică a tumorii, de rata de dedublare a celulelor tumorale și de chinetica lor celulară, care condiționează tendința ei de diseminare și gradul de malignitate.

b) Metastazele nedecelabile încă sînt deja prezente în faza preclinică a tumorii, în momentul diagnosticului, cancerul de sîm fiind deja o boală sistemică.

c) Diseminarea hematogenă este primară, iar cea limfogenă este secundară, ambele făcîndu-se printr-un mecanism de embolizare.

d) Limfonodulii loco-regionali nu sînt bariere eficiente în fața diseminării tumorale. Ele exprimă procesul de metastazare în acțiune, activitatea biologică agresivă a tumorii și relația nefavorabilă între gazdă și tumoare.

Posibilitatea stabilirii unui prognostic valabil în cancerul mamar care să ajute la alegerea unui procedeu chirurgical este foarte restrînsă. Contrar bolnavilor cu cancer gastric sau al colonului, care după 5—10 ani de supraviețuire practic pot fi considerate în afară de pericol, cancerele mamar pot face recidive locale sau metastaze manifeste chiar după 20 ani.

Pentru a reduce amploarea intervenției chirurgicale și a evita deformarea mutilantă a peretului toracic, am renunțat la operația Halsted începînd din anul 1966. În cazuri de tumori mamare incipiente am procedat la o mastectomie simplă după Winterlangen Mc.Wirther sau Patey completată cu evidare axilară, indiferent dacă se palpau sau nu limfonodulii axilari măriți (procedeu Auchincloss, 1972).

Operația a fost efectuată la început sporadic, apoi din ce în ce mai frecvent și în cazuri mai avansate, fiind încurajați de articolele lui Patey și Madden apărute în anul 1972, care au confirmat atitudinea adoptată de noi. De atunci practicăm aproape în toate cazurile această operație, de cele mai multe ori din incizie orizontală eliptică dusă la distanță suficientă de pielea axilei. Mai rar efectuăm mastectomia folosind incizia oblică Meyer-Rotter.

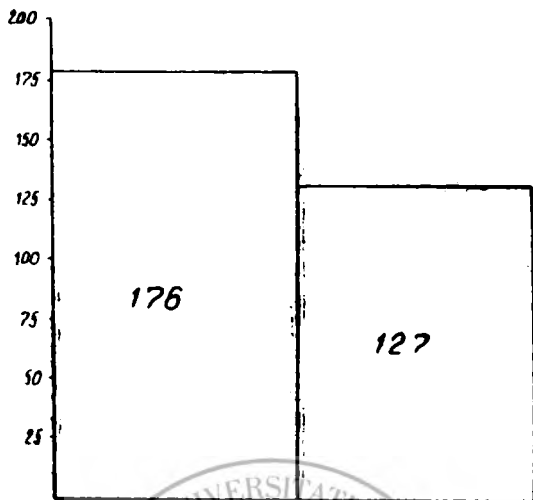
De obicei îndepărtăm și fascia pectoralului mare apoi procedăm la evidarea axilei. Cînd tumoarea aderă de mușchiul pectoralului mare, îndepărtăm larg și partea afectată a mușchiului, păstrînd tendonul său.

Nu am practicat îndepărtarea prin sectorectomie a tumorii, din cauza posibilității multicentricității ei pe care Gallagher și Martin (cit. *Urban*) l-au constatat în 55—66% a sînilor îndepărtați pentru cancer.

Nemulțumiți de rezultatele terapiei localiste (chirurgie+radioterapie) într-o boală atît de metastazantă, toată lumea s-a îndreptat spre o terapeutică care se adresează întregului organism: imunoterapia, chimioterapia+iradiere.

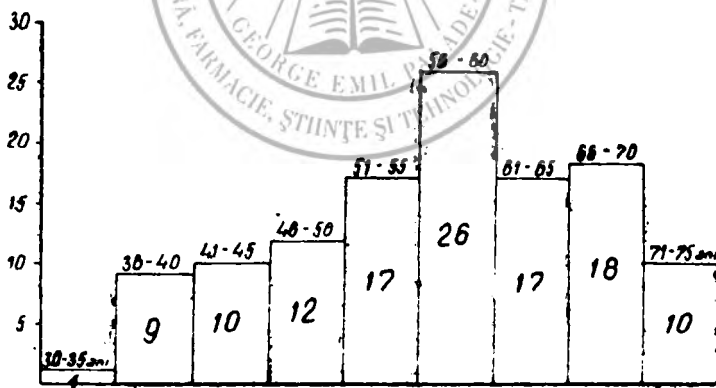
Postoperator s-a instituit polichimioterapia adjuvantă în regim CMF (ciclofosamidă 600 mg/m² în ziua 1 și 8, antifolan 40 mg/m² în ziua 1 și 8 și FFO 600 mg/m² în ziua 1 și 8), FEC (farmarubicină 70 mg/m² în ziua 1, ciclofosamidă 500 mg/m² în ziua 1 și ftoarafur 500 mg/m² în ziua 1 și 8) dar și alte combinații ca: Ciclofosfamida+FFO+VBL, sau COOPER (CMF+VBL+Prednison).

Pînă în 1987 s-au administrat 12 cicluri din CMF (la 3—4 săptămîni) apoi numai 6 cicluri. Regimul FFC s-a administrat în VI cicluri pînă la doza totală de 1000 mg/m² Farmarubicină. Tratamentul a fost în general bine tolerat. În unele cazuri a apărut leucopenie, anemie, trombocitopenie care au fost corectate.



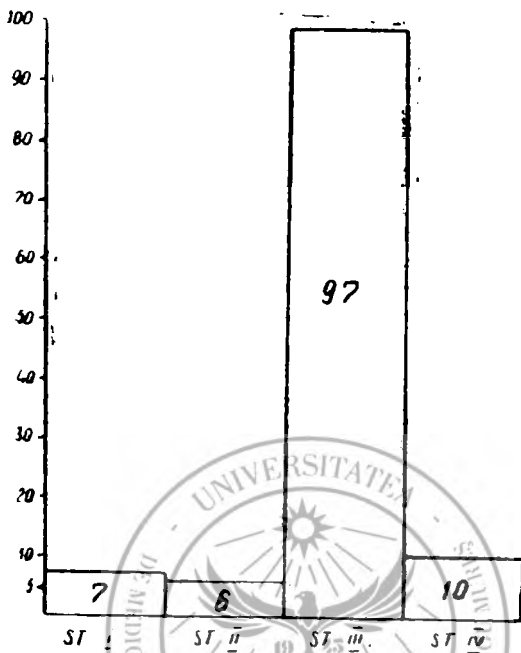
Nr. BOLNAVILOR OPERATI Nr. BOLNAVILOR IRAZIATI LA CL. ONCOLOGICA
 176 127
 16 MURES

Fig. nr. 1



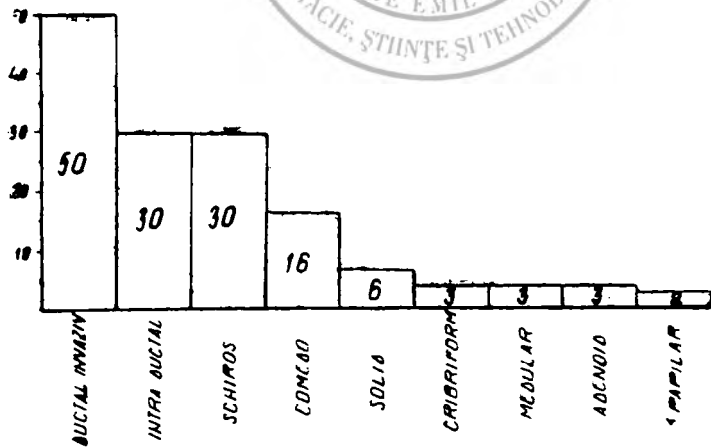
VIRSTA BOLNAVILOR TRATATI LA ONCOLOGIE

Fig. nr. 2



Nr. CAZURILOR LA FIECARE STADIU

Fig. nr. 3



FORMELE HISTOPATOLOGICE ALE CARCINOMELOR

Fig. nr. 4

Manipularea hormonală a constat în inhibiție radiologică ovariană (12—14 Gy) (în premenopauză) profilactică la bolnave cu mai mult de 3 ganglioni axilari pozitivi sau terapeutică la cele cu metastaze la distanță (oss., pleurale etc.). După menopauză sau administrat Tamoxifon 2×1 pe zi, timp de 2 ani, sau derivate progesteronice (MEGACE, PROVERA, FARLUTAL) în raport cu particularitățile fiecărui caz.

Radioterapia (Cobaltoterapia) s-a început imediat postoperator. Până în februarie 1988 s-a făcut radioterapie convențională (250 KW). S-au iradiat: peretele toracic în două cimpuri tangențial (4—5000 r în 4—6 săptămâni). Ariile ganglionare (axilar, supraclavicular) și în doze de 3—4000 r pe cimp. În localizările centrale și interne, s-au iradiat și ganglioni mamari interni.

Cobaltoterapia a complectat tratamentul chirurgical, administrându-se 50 Gy (în 5 săptămâni pe peretele toracic (tangențial) și cu 45,50 Gy (5 săptămâni pe ariile ganglionare cu precizările de mai sus).

Din 1988 tratamentul adjuvant chimic și radioterapia s-au practicat în regim alternant. S-a dat prioritate tratamentului sistemic (chimioterapie) aplicându-se imediat postoperator 3 cicluri apoi radioterapia, urmată de alte 3 cicluri de polichimioterapie.

Concluzii

1. În momentul diagnosticului, cancerul de sân este deja o boală sistemică.
2. Operația oricât de amplă ar fi nu poate înlătura boala de bază. Operația trebuie să se execute cât mai precoce, să fie economică dar să îndepărteze masa tumorală și limfonodulii loco-regionali.
3. Noi preconizăm începând din anul 1966 mastectomia simplă cu evidare axilară.
4. Nu practicăm excizia prin sectorectomie din cauza multicentricității tumorilor, posibilă în proporție de 55—66% a cazurilor.
5. Tratamentul complex (chirurgie, chimioterapie, hormonoterapie +iradiere și imunologic) a îmbunătățit simțitor prognosticul bolii, făcând posibile și operațiile mai economice.

Bibliografia

1. Beller F. K., Schnepfer S.: Dtsch. med. Wschr. (1981), 106, 329;
2. Brinkley D., Haybettle J. L.: Lancet (1975), II, 95;
3. Bugyi I., Tóth Cs.: Orvosi Hetilap (1976), 117, 13, 763;
4. Cant E. L. M. și colab.: Lancet (1975), I, 7914, 995;
5. Crile G. jr.: Amer. Surg. (1965), 4, 400;
6. Crile G. jr.: Amer. Surg. (1975), 1, 26;
7. Hoxley J. H. și colab.: IAMA (1980), 244, 797;
8. Krisida E.: Orvosi Hetilap (1988), 129, 52, 2787;
9. Madden J. L. și colab.: Ann. Surg. (1972), 175, 624;
10. Otto R. V.: Schw. med. Wschr. (1979), 109, 752;
11. Varga L. și colab.: Orvosi Hetilap (1984), 125, 39, 2365;
12. Urban J. A. IAMA (1980), 244, 800.

PUNCTE DE VEDERE ÎN PROBLEMA TRATAMENTULUI CANCERULUI DE OVAR, FORMULATE PE BAZA EXPERIENŢEI CÎŞTIGATE ÎN 434 DE CAZURI

K. Boga, L. Arros, Violanda Grigorescu, I. László,
Ildikó Veiszenbacher

Într-o lucrare anterioară am publicat sinteza constatărilor și concluziilor la care am ajuns pe baza analizei datelor a 394 bolnave suferind de malignoame ovariene, observate și tratate într-o perioadă de 24 ani (1962—1985). Între 1. 01. 1986 și 31. 10. 1989 am avut prilejul să mai înregistrăm datele a 40 bolnave internate și operate în clinica noastră. Astfel dispunem de o experiență cîștigată pe un total de 434 bolnave cu malignoame ovariene, material destul de vast ca să ne simțim îndreptățiți de a formula câteva concluzii care exprimă punctul nostru de vedere în problema atât de dificilă și mult discutată a tratamentului cancerului ovarian.

1. Succesul oricărui tratament depinde în primul rînd de stadiabilitatea procesului canceros în momentul depistării, respectiv al începerii terapiei. Concret, insuccesul tratamentului cancerului de ovar, înregistrat în marea majoritate a cazurilor este dat de faptul că această majoritate a cazurilor este reprezentată de stadiile avansate, practic incurabile. Cu toate eforturile, această situație nu s-a ameliorat în ultimul deceniu nici pe plan mondial, nici la noi. Materialul nostru evidențiază în mod clar acest fapt. Boala a fost depistată în stadiile III-IV în perioada anilor 1962—1980 (272 cazuri) în 59,7%, în anii 1981—1985 (122 bolnave) în 53,5%, iar în ultimii patru ani (40 bolnave) în 75%!

2. Analiza momentului stabilirii diagnosticului este importantă și semnificativă. Un diagnostic de certitudine sau cel puțin de mare probabilitate pus preoperator, se bazează — din nefericire — în majoritate pe semnele clinice caracteristice și evidente ale cancerului de ovar ajuns în stadiu avansat (ascită, status pelvin sugestiv etc.). Cu mult mai puține sînt bolnavele care sînt depistate preoperator prin folosirea acelor metode paraclinice și de laborator moderne, care permit diagnosticul în stadii precoce (I-II a-b) cu șanse reale de vindecare prin terapie complexă. Aceste metode de investigație sînt: ecografia, laparoscopia, citologia prin aspirație sau lavaj peritoneal, biopsii prin ac, depistarea markerilor tumorali, TC, metode care necesită categoric o condiție sine qua non: depistarea suspectelor pe baza simptomatologiei clinice de obicei șterse, uneori absente. În acest fel metodele de diagnostic vor fi folosite în funcție de flerul și erudiția ginecologului, iar șansa reprezintă un factor considerabil în acest sens.

Diagnosticul a fost stabilit preoperator în majoritatea covârșitoare a cazurilor pe baza semnelor clinice evidente, caracteristice stadiilor avansate în 48,7% a cazurilor în materialul nostru de 24 ani (394 cazuri) și în 47,5% în materialul din ultimii patru ani (40 cazuri) deci situația

a rămas neschimbată. Diagnosticul a fost pus pe baza statusului abdomino-pelvin, în 34,8⁰/₀, respectiv 40,0⁰/₀ intraoperator, iar postoperator, constituind o surpriză histopatologică, în 16,5⁰/₀, respectiv 12,5⁰/₀ în ultimii patru ani.

Aceste ultime date confirmă veridicitatea cifrelor deprimante prezentate la punctul 1, privind stadialitatea cancerului în momentul depistării bolii.

3. În principiu tratamentul cancerului de ovar, indiferent de stadialitatea procesului, nu poate fi decât complex, prin combinarea metodelor chirurgicale (obligatorii), chimioterapeutice (de asemenea obligatorii, fiind în funcție de condițiile de disponibilitate a agenților citostatici, cel puțin aici la Tirgu-Mureș), radiologice (mai puțin solicitate) și în fine a celor adjuvante, în primul rînd imunologice (cu anticorpi monoclonali, interferoni, imunotoxine, radioimunoterapie), metode dintre care multe sînt încă în fază mai mult experimentală decît practică și care nu pot fi folosite încă aici în centrul nostru universitar, cu excepția tratamentelor cu Polidin și Levamisol, administrate în scopul stimulării capacității de apărare imunologică a organismului.

Excepția de la această regulă ar putea-o constitui cazurile care sînt cu certitudine în stadiul I. a 1, stadiu în care teoretic chirurgia în sine ar putea să vindece procesul malign. Dar știind că și în asemenea cazuri aparent incipiente pot exista metastaze îndepărtate (de obicei subdiafragmatice) care practic nu pot fi identificate cu certitudine nici în cursul intervenției chirurgicale, folosirea terapiei complexe se impune și în stadiile incipiente.

4. Tratamentul chirurgical este baza terapiei, indispensabil în fiecare caz, indiferent de stadialitate.

Termenul de „operabilitate” și implicit cel de „inoperabilitate” are un înțeles aparte în cazul cancerului ovarian. „Operabilitatea” în sensul celor arătate mai înainte înseamnă în acest caz posibilitatea de a extirpa uterul, anexele și parțial sau total epiplonul mare, deci o condiție tehnică și nu faptul că procesul malign poate fi vindecat numai prin metode chirurgicale.

„Inoperabilitate” în schimb nu există în sensul inoperabilității de exemplu a cancerului de col uterin, cînd eradicarea țesuturilor canceroase este imposibilă, intervenția neavînd rost, sau nefiînd executabilă tehnic. În cancerul de ovar o intervenție va fi indicată și în stadii avansate, deci la bolnave care prin metode chirurgicale în sine nu pot fi vindecate. În aceste situații intervenția va fi efectuată în scop citoreductiv, pentru a micșora pînă la limita posibilului masa tumorală, prin tehnici chirurgicale agresive care nu respectă granițele viscerale pentru a facilita sarcina de loc ușoară a tratamentului chimic, actinoterapic etc.

În literatura de specialitate apare de altfel opinia aproape unanimă, că nu volumul total al masei tumorale restante după operație este important, ci diametrul maxim al tumorii reziduale cele mai voluminoase. Deci — practic și teoretic — se poate afirma că nu există caz de cancer ovarian în care folosirea unor metode chirurgicale, radicale sau paliative să nu fie justificată, în același timp practic nu există bolnavă care va fi tratată și vindecată numai prin metode chirurgicale, fără asocierea altor procedee terapeutice.

5. Folosirea unei chirurgii regionale, cum este denumită tehnica operațiilor citoreductive, are următoarele justificări:

— favorizează eficacitatea metodelor terapeutice chimice, actinoterapeutice, eventual imunologice care urmează operației primare;

— prelungeste perioada de supraviețuire;

— chiar dacă nu prelungeste perioada supraviețuirii în fiecare caz, îmbunătățește considerabil „calitatea vieții” în cursul remisiunii, deci în perioada dintre operația primară și deces;

— materialul obținut prin tehnicile citoreductive face posibilă efectuarea unor analize histopatologice precise, stabilirea gradului de malignitate a țesutului tumoral și aprecierea in vitro prin culturi de celule a sensibilității celulei canceroase față de diferiți agenți citostatici (oncocitobiogramă).

6. Chirurgia regională citoreductivă trebuie însă să fie efectuată între limitele rezonabilității. O chirurgie de o agresivitate exagerată, tendința la extirparea masei tumorale pînă la limita teoretică a posibilului, „cu orice preț”, deci cu rezecții intestinale largi, care necesită apoi chiar anastomoze ileorectale sau anusuri contranaturii definitive, cresc pe de o parte considerabil mortalitatea primară a intervențiilor, iar pe de altă parte nu servesc de loc scopului suprem, îmbunătățirii calității vieții.

7. Terapia citostatică, chimică înregistrează în ultimii ani rezultate tot mai bune, mai ales după ce Cisplatinul și Adriblastina (Farmarubicina) sînt disponibile, pe lîngă Ciclofosfamida, considerată pe bună dreptate ca fiind agentul chimic de bază. Tratamentul chimic ghidat pe baza oncocitobiogramei, metodă folosită pe scară largă la noi în Tîrgu-Mureș, inițiată și introdusă de domnul prof. László Ioan, își dovedește pe zi ce trece eficacitatea sa, aplicabilitatea sa practică.

Chimioterapia regională, aplicarea unor agenți citostatici pe cale intraperitoneală, este o metodă de tratament valoroasă și aproape obligatorie în perioada postoperatorie, prin tubul de dren polietilen lăsat în cavitatea peritoneală. Prin această metodă citostaticul acționează direct pe masa tumorală restantă în doze netoxice, dar cu o concentrație locală crescută și cu efecte secundare sistemice scăzute. Noi folosim în acest scop de obicei Giostanul în doze de 50—60 mg, injectate intraperitoneal, maximum 2—3 ori la 2 zile începînd din ziua a 2-a, 3-a postoperator, în funcție de reacția peritoneală și de stadialitatea procesului canceros.

8. Problema tumorilor ovariene „la limită”, între malignitate și benignitate („borderline tumors”) denumite în ultimul timp și tumori cu potențial malign redus („low malignant potential”) este mult discutată în literatura de specialitate. Aceste tumori, cu unele caracteristici histologice maligne, dar cu un potențial invaziv și metastatizant redus, trebuie privite ori tratate ca și cele maligne. Această părere a noastră este în concordanță cu cea a majorității autorilor.

9. Utilitatea și necesitatea reintervențiilor „second-look” și chiar „third-look” este astăzi unanim recunoscută. Aceste reintervenții se impun atît în acele cazuri în care operația primară a fost radicală, a fost urmată de o chimioterapie adecvată și reintervenția va fi o simplă relaparotomie pentru controlul statusului intraperitoneal, pentru depistarea

unor eventuale focare de recidivă, nedecelabile cu alte metode, cît și în acele cazuri în care operația primară a fost numai paliativă, citoreductivă, iar reintervenția va avea sarcina să completeze operația primară spre radicalitate, în situația nouă, favorizată de un tratament citostatic prealabil și eficient. Intervenția „second-look“ poate fi urmată și de o a doua relaparotomie („third-look“) în caz dacă aceasta se impune pe baza statusului constat la prima reintervenție, urmată de o serie nouă de tratament chimic.

10. Aprecieri valabile și definitive asupra rezultatelor tratamentului complex aplicat de noi în cancerul de ovar, din nefericire, nu sînt încă posibile în primul rînd din cauza lipsei datelor urmării oncologice a cazurilor. Experiența noastră personală dovedește însă că bolnavele depistate în stadii incipiente (I-II/a) prezintă o rată de supraviețuire de peste 5 ani, după operația primară în jur de 80%, și — chiar cele depistate în stadii avansate — supraviețuiesc în jur cu 3—4 ani începutul tratamentului, dacă acesta este un tratament complex, adecvat, administrat sistematic și consecvent.

Bibliografie selectivă

1. Barber R. K. H.: Amer. J. Obst. Gynec. (1984), 8, 91; 2. Barnhill D. și colab: Obst. and Gynec. (1985), 65, 1, 53; 3. Boga K., Huzsár E., Rădulescu C. și colab: Rev. med. (Tirgu-Mureș) (1987), 33, 1, 37; 4. Copeland L. J. și colab.: Clinical Obst. and Gyn (1985), 28, 4, 816; 5. Copeland L. J. și colab.: Gynec. Oncology (1983), 15, 145; 6. Hacker N. F. și colab.: Obst. and Gynec. (1983), 61, 4, 413; 7. Wharton J. T. și colab.: Clinical Obst. and Gyn (1985), 28, 4, 800.

Clinica Chirurgică nr. 2 din Tirgu-Mureș

TRATAMENTUL CHIRURGICAL COMPLEX AL TUMORILOR TORACICE MALIGNE ÎN CLINICA CHIRURGICALĂ Nr. 2

A. Boțianu, T. Georgescu, G. Simu, Z. Naftali, V. Nistor, C. Crăciun,
Mártha Kész, Caterina Gliga

Prin tumori toracice maligne înțelegem acele tumori maligne care aparțin plămînilui, pleurei, peretelui toracic și mediastinului. Marea majoritate a acestor tumori sînt cancere bronhopulmonare, dar celelalte localizări (pleură, perete, mediastin), care în urmă cu 10—15 ani aveau un caracter de raritate sînt din ce în ce mai frecvente. La fel, trebuie subliniată creșterea marcată a morbidității și mortalității prin cancer bronhopulmonar în ultimii 10 ani, care la bărbați a trecut pe primul loc în multe țări puternic industrializate precum și în țara noastră începînd

din 1981. Unele aspecte întâlnite în evoluția cancerului pulmonar din țările industrializate se întâlnesc și în țara noastră:

1. Apariția cancerului pulmonar și a celorlalte tumori toracice maligne la vârste din ce în ce mai tinere, uneori sub 30 de ani, iar mai nou, în cazuri izolate și sub 20 de ani, vîrstă la care în urmă cu numai 7—8 ani medicul care se afla în fața unei opacități toracice excludea malignitatea numai pe criteriul vârstei tinere.

2. Virajul histopatologic de la formele cu malignitate mică (cancerul epidermoid), spre cele cu malignitate mare, cu extindere și metastazare rapidă (cancerul microcelular). Astfel, acesta din urmă a crescut de la 5,9⁰/₀ în anul 1975 la 20⁰/₀ în anul 1979 în timp ce frecvența cancerului epidermoid a scăzut de la 51,7⁰/₀ în anul 1975 la 42,4⁰/₀ în anul 1979.

În Tirgu-Mureș într-un studiu efectuat de conf. dr. G. Simu, pe un număr de 192 de cancere diagnosticate între anii 1982—1987, în care au fost incluse și o parte din cazurile operate în Clinica Chirurgicală nr. 2, incidența tipurilor histopatologice de cancer bronhopulmonar a fost:

	Nr. cazuri	%
— cancer epidermoid	132	69,27
— cancer microcelular	46	23,95
— adenocarcinom	8	4,16
— macrocelular	1	0,52
— adenoscuamos	1	0,52
— carcinoid	2	1,04
— cancer al glandelor bronșice	2	1,04
TOTAL:	192	100,00 %

3. Predominanța sexului masculin este bine cunoscută, dar în ultimii ani frecvența cancerului pulmonar la femei a crescut rapid tinzînd să egalizeze pe cea a bărbaților, ceea ce corespunde răspîndirii fumatului în rîndul femeilor în urmă cu 20 de ani.

4. Cu toate măsurile de depistare precoce, aplicate populației cum ar fi: examenul radiografic, coroborat sau nu cu examenul citologic al sputei, în cadrul unor examene și controale periodice, cancerul bronhopulmonar este de cele mai multe ori descoperit într-o fază avansată, cu un diagnostic anatomo-patologic precizat. Metodele de investigație existente pentru depistarea cazurilor într-o fază incipientă, eventual chiar înaintea semnelor radiologice, sînt ineficace, imprecise și neeconomice.

5. Pînă în anii 1975—1978, indicația chirurgicală de elecție în cancerul pulmonar operabil a fost pneumonectomia sau chiar, în dorința unei radicalități extreme, pneumonectomiile lărgite de tip Kahane. După 1975—1978, tactica chirurgicală s-a dirijat spre părăsirea pneumonectomiilor

radicale de principiu în favoarea rezecțiilor limitate: lobare, segmentare, atipice sau chiar tumorectomiilor și a intervențiilor economice de tipul rezecție-bronhoanastomozelor.

După trecerea unei perioade de aproximativ 10 ani, atit studiile efectuate în țări cu tradiție de chirurgie toracică, cât și în țara noastră (prof. dr. C. Coman în 1935), au constatat că supraviețuirile care depășeau 5 ani fuseseră egale pentru bolnavii cu pneumonectomia de principiu ca și pentru cei cu lobectomii sau chiar rezecții limitate; aceștia din urmă avînd o supraviețuire la 5 ani de multe ori cu 5—7 % mai mare datorită mortalității postoperatorii imediate mai scăzute, precum și asocierii cobaltoterapiei și chimioterapiei. De asemenea s-a îmbunătățit mult indicele de operabilitate scăzînd numărul toracotomiilor exploratorii.

6. În actuala strategie a luptei împotriva cancerului bronhopulmonar, tratamentul chirurgical asociat sau nu, dă cele mai bune rezultate. Celelalte tratamente: chimioterapia, cobaltoterapia, imunoterapia au o eficiență crescută numai completînd o rezecție pulmonară. Precizăm că Școala românească de chirurgie toracică este împotriva iradierii preoperatorii a cancerelor pulmonare datorită frecvenței crescute a unor grave complicații postoperatorii: fistule bronșice, esofagiene etc.

7. În actualele condiții de explorare și diagnostic existente în țara noastră, numai prin toracotomie se poate constata dacă un caz este sau nu operabil, cu excepția cazurilor cu contraindicație operatorie absolută: lezională, biologică, funcțională și bronșică.

8. Un alt aspect este problema intervenției sau nu în formele histopatologice cu prognostic sumbru cum ar fi cancerule microcelulare la care, după unele școli de chirurgie indicația chirurgicală n-ar avea sens, rezultatele nejustificînd sacrificiile anatomice și riscurile operatorii. Școala românească de chirurgie toracică consideră că indicația operatorie își păstrează valabilitatea deoarece: a) diagnosticul histopatologic preoperator nu se poate pune în condițiile de dotare existente la noi; b) supraviețuirile obținute sînt mai scurte, dar la aproximativ 20—25 % din cazuri sînt surprinzător de lungi, mai ales acolo unde s-a asociat polichimioterapia precoce postoperatorie; c) gesturile chirurgicale efectuate pentru asigurarea confortului de supraviețuire chiar la cazuri toracotomizate și constatate ca inoperabile, completează argumentele în favoarea indicației operatorii.

În Clinica Chirurgicală nr. 2, în perioada I III 1985 — I XII 1989 au fost internați pentru tumori maligne toracice un număr de 62 de bolnavi dintre care 8 bolnavi au avut contraindicații operatorii majore cum ar fi: probele respiratorii ce contraindică toracotomia (4 cazuri), infarctul miocardic recent în antecedente (1 caz), precum și metastazele ganglionare supraclaviculare (3 cazuri).

În continuare, luăm în studiu cei 54 de bolnavi operați. Ținem să subliniem de la început că nu am fost partizanii concepției selecționării cazurilor, care ar trebui să aibă următoarea indicație ideală:

- tumoare mai mică de 3 cm în diametru;
- fără afectarea stării generale biologice și funcționale a bolnavilor;
- fără semnătura histopatologică preoperatorie;
- asimptomatică sau cu simptome minime;

— în general bolnavii depistați prin examene în masă.

Aceste condiții le-am întâlnit la numai 6 cazuri; din acest motiv, modestul nostru studiu nu poate face deosebirea netă dintre cazurile operate cu intenție de radicalitate și cele rezecabile. Considerăm că marea majoritate a fost de fapt numai rezecabilă. Dintre bolnavii aflați în viață, cea mai mare parte sînt cei „rezecabili” și nu dintre cei operați cu intenție de radicalitate.

Repartiția pe sexe a fost următoarea:

— bărbați: 48; media de vîrstă: 50, 77 ani

— femei: 6; media de vîrstă: 45, 16 ani

Repartiția pe grupe de vîrstă:

0—19 ani: 1

21—30 ani: 0

31—40 ani: 6

41—50 ani: 16

51—60 ani: 26

61—70 ani: 5

Total: 54

Din tabloul clinic al celor 54 de bolnavi operați reținem:

— astenia: 28 de bolnavi;

— scăderea în greutate: 22 de bolnavi;

— apetitul scăzut: 33 de bolnavi;

— febra: 14 bolnavi, dintre care 11 — cancer microcelular, la care după rezecție febra a dispărut;

— tusea: 51 de bolnavi;

— expectorația mucopurulentă sau purulentă: 36 de bolnavi;

— sputele hemoptoice: 8 bolnavi;

— durerile toracice: 19 bolnavi;

— dispneea: 21 bolnavi;

— disfonia: 8 bolnavi.

Sindroamele paraneoplazice:

a) osteoarticulare: — de tip Pierre Marie-Bamberger: 24 cazuri;

— proliferări periostale tibiale:

1 caz;

— sindroame reumatismale: 9 cazuri;

b) sindroame endocrine:

— hipercorticism paraneoplazic:

2 cazuri;

— ginecomastii: 5 cazuri;

c) sindroame hematologice:

— poliglobulie: 1 caz;

d) sindroame vasculare:

— sindrom de ischemie periferică:

2 cazuri.

Nu am întâlnit sindroame psihice.

Metodele de investigație folosite au fost:

— radiografiile și radiosopia toracică: 54 cazuri;

- bronhoscopia cu bronhoscop rigid: 48 cazuri; fiind pozitivă la 45 de cazuri;
- fibrobronhoscopia, la 5 cazuri, dintre care pozitivă la 5 cazuri;
- s-a efectuat toracotomie fără bronhoscopie la un caz;
- probele funcționale respiratorii s-au efectuat la toate cazurile;
- tomografia a fost utilizată la 8 cazuri;
- angiopneumoscintigrafia cu aur radioactiv s-a efectuat la 4 cazuri.

Examenul histopatologic a evidențiat următoarele:

- cancer bronhopulmonar: 44 cazuri;
 - epidermoid: 21 cazuri;
 - microcelular: 16 cazuri;
 - adenocarcinom: 4 cazuri;
 - adenoscuamos: 2 cazuri;
 - carcinoid: 1 caz.
- sarcom: 4 cazuri;
 - pulmonar: 2 cazuri;
 - pulmonar cu liposarcomatoză pleurală: 1 caz;
 - de perete toracic și diafragm: 1 caz.
- condrosarcom: 2 cazuri;
- hemangiopericitom malign: 1 caz;
- metastaze: 2 cazuri;
 - de la un polip gastric malignizat: 1 caz;
 - de la o tumoră mastoidiană operată în urmă cu 3 ani: 1 caz.

Încadrarea în clasificarea stadială a U.I.C.C. a fost:

- stadiul ocult: nici un caz,
- stadiul I: 11 cazuri,
- stadiul II: 31 cazuri,
- stadiul III: 12 cazuri.

Rezecabilitatea

Dintre cei 54 de bolnavi toracotomizați au fost „rezecabili“ 29, iar la 25 dintre bolnavii evaluați ca „nerezecabili“ s-au efectuat diverse gesturi chirurgicale paleative pentru a mări confortul de supraviețuire.

La bolnavii rezecabili s-au practicat următoarele tipuri de operații:

1. Rezecții: — tipice;
 - LSD: 4
 - LM: 1
 - LID: 2
 - Bilobectomie medio-inferioară dreaptă: 1
 - Pneumonectomie intrapericardiacă: 2

(dintre care una cu rezecție laterală de trahee, rezecție de perete, diafragm, crosă azygos, pleurectomie parietală totală cu supraviețuire de opt luni);

- LSS: 5
- LIS: 4
- Pneumonectomie stângă cu abord intrapericardic: 1.
- atipice: 7
- enucleere pentru sarcom și condrosarcom: 2.

Dintre detaliile de tehnică chirurgicală subliniem următoarele:

— procedeul „Venă primă“ a fost utilizat de 7 ori, în general datorită situației anatomice locale și utilizării suturii mecanice monobloc „arteră-bronșie“, și mai puțin din considerente oncologice care au fost de altfel părăsite;

— sutura manuală a bronșiei a fost folosită la un număr de 10 cazuri, utilizându-se tehnica „Sweet“, cu fir Bakulew de 6 ori, asigurare Nuboer de 8 ori și Chamberlaine de 2 ori;

— sutura mecanică a bronșiei a fost utilizată de 4 ori;

— sutura mecanică monobloc „arteră-bronșie“ cu aparatul sovietic UKL-70 am folosit-o de 6 ori la cancere ce nu suportau pneumonectomia pe criterii funcțional sau al altor suferințe asociate, 4 dintre cazuri fiind cancere supurate cu „frozen hill“.

Menționăm că nu am avut nici o fistulă bronșică postoperatorie după rezecțiile pentru cancer.

— rezecția de perete toracic tip Sarrot a fost asociată la un număr de 4 cazuri;

— rezecția parțială de diafragm a fost asociată la un număr de 2 cazuri;

— decorticarea Fraser-Gourd (lob restant + pleurorectomie): 4 cazuri;

— pleurectomie parietală totală: 3 cazuri;

— pleurectomie parietală parțială: 2 cazuri;

— evidarea ganglionară mediastinală s-a efectuat la 2 cazuri.

Operații asociate extratoracice:

— o rezecție gastrică subtotală cu decolare coloepiploică pentru polip antral malignizat;

— o mastectomie radicală modificată Madden;

— reintervenții pentru recidivă: 1 caz;

— extirparea unei metastaze parietale.

La cazurile considerate nerezecabile s-au întâlnit singure sau asociate între ele, următoarele leziuni:

— invazia:

— traheei: 4 cazuri,

— pericardului: 6 cazuri,

— peretelui toracic extins: 12 cazuri,

— crosei aortei: 5 cazuri,

— vaselor subclavii și plexului brahial: 3 cazuri,

— diafragmului: 2 cazuri;

— pericardita carcinomatoasă: 4 cazuri;

— metastaze mediastinale: 3 cazuri;

— necroza centrală a tumorii cu supurație: 5 cazuri;

— pleurezia paraneoplazică: 4 cazuri.

Operațiile efectuate la bolnavii nerezecabili au fost:

— biopsia: 25 cazuri;

— pleurectomia parietală totală: 17 cazuri;

— pleurectomia parietală parțială: 4 cazuri;

— badijonajul cu iod: 4 cazuri;

— neurectomia: 16 cazuri;

— pericardotomia de degajare: 4 cazuri;

- eliberare de venă cavă: 1 caz;
- rezecție parțială cu „aplatizare-plicaturare“ de tumoare abcedată: 1 caz;
- evacuare de necroză centrală tumorală + plombare cu antibiotice și citostatice a cavității de necroză centrală: 5 cazuri.
 - Mortalitatea postoperatorie: 2 cazuri.
 - Supurația plăgii: la 7 cazuri, dintre care 5 rezecabili care se află toți în viață.
- Cobaltoterapia a fost asociată la 22 de bolnavi din cei 29 operabili, iar chimioterapia la 11 dintre aceștia. La cei 25 de bolnavi nerezecabili, cobaltoterapia a fost utilizată la un număr de 18, iar chimioterapia la 9.

Modesta noastră experiență într-o perioadă scurtă de timp (4 ani), precum și absența unei statistici recente și complete, nu ne permit concluzii asupra supraviețuirii bolnavilor rezecabili. Dorim totuși să subliniem câteva observații:

— volumul mare al tumorii nu a însemnat întotdeauna imposibilitatea rezecabilității;

— 2 bolnavi supraviețuiesc la peste 4 ani de la operație, la ambii efectuându-se lobectomie urmînd apoi cobaltoterapie și chimioterapie la Institutul Oncologic Cluj-Napoca;

— supraviețuiesc 2 bolnavi cu sarcom dintre care la unul s-a efectuat numai enucleere (3 ani de la intervenție);

— dintre cei 6 bolnavi la care s-a utilizat sutura monobloc „arteră-bronșie“ trăiesc 5, deși la toți cei 6 bolnavi rezecția a fost net paliativă, la 4 din ei cancerul fiind escavat și supurat;

— dintre cei 7 bolnavi cu supurație de plagă trăiesc 5 bolnavi.

Bibliografie

1. Coman C.: Le poumon et le coeur (1974), XXX, 2, 141; 2. Coman C., Georgescu Georgeta, Popescu Lydia-Verona, Micu V., Ciulavu C., Dimitriu Mura: Pneumoftiziologia (1977), XXVI, 3, 161; 3. Coman C., Popescu Lydia-Verona, Micu V., Iurea A.I.: Pneumoftiziologia (1978), XXVII, 4, 227; 4. Errett E. L., Wilson J., Chiu C. J., Munro D. D.: J. thorac. cardiovasc. Surg. (1985), 90, 5, 656; 5. Fabre J., Carles P., Leophonte P., Fouet B.: Rev. Mal. Resp. (1984), 1, 4, 257; 6. Maaben W., Greschuchna D.: Z. allg. Med. (1984), 60, 100; 7. Merlier M., Silbert D., Regnard F. J.: Presse méd. (1984), 14, 37, 1907; 8. Morr H.: Med. Welt (1985), 36, 196; 9. Rottinger M. E., Betzler M., Gallmeier M. W., Bruntsch U.: Münch. med. Wschr. (1986), 128, 9, 139; 10. Sapone M. F., Reyes V. C.: Journal of Surgical Oncology (1985), 30, 1; 11. Schamaun M., Ruttimann A.: Schweiz med. Wschr. (1986), 116, 1249; 12. Schmidt Ch., Deisinger K. H.: Radiologie (1986), 26, 17; 13. Sculier P. J. și colab.: Cancer (1986), 57, 4, 847; 14. Weynants P., Wiesendanger T., Loire F., Cordier F. J., Brune J.: Rev. Mal. Resp. (1984) 1, 4, 267; 15. Wright C. Jane: J. nat. med. Ass. (1985), 77, 10, 815; 16. Wright C. Jane: J. nat. med. Ass (1985), 77, 11, 907; 17. Yellin A., Benfield R. J.: Am. Rev. resp. Dis. (1985), 131, 197; 18. Yesner R.: New Engl. J. Med. (1985), 312, 10, 652; 19. *** Sem. Hôp. Paris (1985), 61, 40, 2753.

INDICAȚIILE ȘI LIMITELE MAMOGRAFIEI ÎN AFECȚIUNILE GLANDEI MAMARE

I. Opreș

În multe regiuni ale globului, cancerul mamar constituie principala cauză de deces în rândul populației feminine. În Statele Unite și în Anglia, rata de mortalitate prin această boală este de 50 la 100000 de femei.

Diagnosticul și tratamentul precoce oferă cele mai mari șanse de vindecare. Însă chiar dacă tumoarea e diagnosticată într-o fază „curabilă” clinic (stadiile I și II), ratele de supraviețuire sînt decepționate — sub 50% la 5 ani — dacă ganglionii axilari sînt invadați. Cînd tumoarea nu a diseminat în axilă, aceste rate cresc la 85%. Iar la femeile cu cancer mamar clinic ocult (nepalpabil), detestat mamografic, indicele de supraviețuire poate ajunge la 93%. De aici reiese necesitatea depistării tumorii într-o fază cît mai precoce.

O modalitate ideală de studiu al țesutului mamar ar trebui să fie ușor accesibilă, neagresivă, de mare acuratețe și necostisitoare. Din păcate, nici una dintre metodele paraclinice disponibile astăzi, nu satisface toate aceste criterii. În ce privește valoarea relativă a diferitelor metode de investigație (mamografie, termografie, ecografie, tomografie computerizată și rezonanță magnetică), se pare că mamografia oferă cel mai înalt indice diagnostic și e relativ ușor de executat.

Este necesar să subliniem de la început că nu există un aspect uniform al sinilor pe mamografie. La o pacientă individuală, glanda mamară e supusă unor modificări considerabile în timpul vieții din cauza influențelor hormonale. Pe lângă aceasta imaginea mamografică prezintă variații importante de la o femeie la alta, în absența oricărei evidențe clinice de patologie mamară. Imaginea mamografică a structurii interne a sinului este rezultatul cantității relative și al distribuției celor două densități radiografice de bază: găsimea și țesutul moale ale elementelor epiteliiale și ale stromei de susținere.

Limitele mamografiei în detectarea și diagnosticul afecțiunilor glandei mamare recunosc două cauze principale:

- a) o leziune benignă poate îmbrăca radiografic un aspect fals pozitiv de tumoare malignă,
- b) un carcinom mamar poate să apară mamografic ca o tumoare benignă.

În cele ce urmează, sînt redate aceste posibilități de interpretare eronată.

a) Aspecte mamografice fals pozitive în leziunile benigne

Boala benignă a sinului constituie de multe ori subiectul unei interpretări incorecte, exagerate, nu numai de către paciente ci și de unii medici care văd în mastopatiile benigne adevărate stări precanceroase.

Poate că aspectul cel mai important al bolii benigne este acela al riscului ca ea să fie confundată cu o tumoare malignă, sau, ceea ce este mai grav, o tumoare malignă să fie interpretată drept o leziune benignă. Dintre multiplele situații în care diferite mastopatii benigne pot îmbrăca un aspect malign, menționăm următoarele:

1. Boala fibrochistică, în care sînt incluse o serie de proliferații benigne ca răspuns la ciclul hormonal normal, prezintă uneori transformări greu de distins mamografic. O hipertrofie fibroasă unilaterală și localizată poate simula un carcinom, provocînd dificultăți insurmontabile clinicianului și radiologului.

2. Hiperplazia lobulară în formele ei avansate, cunoscute sub termenul de adenoză sclerozantă se poate manifesta ca un focar de densitate crescută, cu microcalcificări diseminate, luînd pe mamografie un fals aspect de comedocarcinom.

3. Papilomul intracanalicular este o leziune frecventă a sînului și are dimensiuni reduse, fiind deseori multiplu. Papiloamele mai mari pot obstrua și destinde canalul, realizînd aspectul unui carcinom intraductal.

4. Necroza grăsoasă (citosteatonecroza, lipogranulomul posttraumatic) este asociată în special cu traumatismul, dar poate să apară și după o biopsie pe sîn sau spontan, în lipsa oricărui factor agresiv. Elementul esențial în dezvoltarea acestei afecțiuni este distrucția locală a celulelor grase cu eliberare de lipide libere și cu un grad variabil de hemoragie. Printr-un proces de organizare și fibroză apare fixarea la țesuturile adiacente și la tegumente. Clinic și mamografic, masa tumorală se identifică uneori cu un carcinom, în special în prezența distorsiunii tisulare a îngroșării și a retracției cutanate.

5. Mastita subacută infecțioasă, neasociată cu sarcina este o afecțiune destul de frecvent întâlnită. Aspectul mamografic poate simula o tumoare malignă, în special o mastită carcinomatoasă, prin accentuarea densității radiografice a parenchimului mamar, cu îngroșare cutanată difuză, pe lângă tumefierea sînului și creșterea în volum a ganglionilor axilari.

6. Mastita plasmocitară apare de obicei la femeile în menopauză și se traduce printr-un proces inflamator aseptice consecutiv extravazării secrețiilor intracanaliculare în țesutul conjunctiv periductal. Zona interesată este infiltrată cu numeroase celule plasmocitare și eozinofile. Clinic, masa tumorală situată retroareolar, poate fi însoțită de retracție mamelonară și îngroșare cutanată. Mamografic se constată o tumoare difuză, omogenă, cu conturul slab delimitat, similară unei tumori maligne.

7. Cicatricele după biopsie, prin îngroșarea cutanată și prin distorsiunea parenchimului mamar, pot sugera pe mamografie un carcinom.

8. Ganglionii limfatici intramamari, benigni, situați uneori pe marginea laterală a marelui pectoral, de-a lungul arterei toracice laterale, pot fi proiectați radiografic în regiunea posterioară a sînului, în fața peretelui toracic. Ei nu trebuie confundați cu opacități tumorale maligne situate profund.

După cum se vede, există multiple posibilități ca tumori cu aspect malign, clinic sau mamografic, să fie de fapt leziuni benigne. De aceea,

nu se va executa niciodată operația radicală numai pe baza examenului radio-clinic, ci va fi precedată de o biopsie extemporanee.

b) Carcinoame mamare cu aspecte mamografice fals negative

Cancerul mamar se poate prezenta pe mamografie cu o varietate de aspecte:

— tipul clasic, cu densități spiculate, nu prezintă de obicei dificultăți diagnostice;

— tipul lobulat sau „în cocardă”, foarte sugestiv pentru cancer, mai ales dacă opacitatea nu este bine delimitată, și

— tipul bine conturat, care îmbracă aspectul tumorilor benigne.

Natura malignă a opacităților bine delimitate e sugerată de prezența semnelor indirecte de cancer: îngroșare sau refracție cutanată și refracție mamelonară. Aceste semne sînt prezente însă în evoluția tardivă a bolii. Alte semne indirecte ce pot fi întîlnite în absența opacității tumorale specifice includ: canale proeminente izolate, zone de densitate crescută asimetric, sau zone de distorsiune arhitecturală. Ele sînt mai greu de apreciat, dar un radiolog experimentat le va cunoaște semnificația și va recomanda biopsia sau o strictă supraveghere.

Un alt semn indirect foarte important îl constituie prezența microcalcificărilor care, fie punctiforme sau în formă de bastonașe fine, trebuie privite totdeauna cu suspiciune.

Dacă luăm drept etalon imaginile enumerate, s-ar părea că diagnosticul mamografic de cancer mamar este practic codificat, rolul radiologului limitîndu-se la identificarea și interpretarea semnelor radiologice de malignitate, evidente pe film. În realitate însă, aspectul stelat și lobulat se întîlnește în aproximativ 40% din carcinoame. În alte 20%, imaginile sînt incomplete dar pot fi recunoscute; în 20% imaginile au un aspect ambiguu sau suspect și, în fine, restul de 20% din carcinoame se pot manifesta printr-un singur semn indirect sau nu au nici un aspect semnificativ.

Cauza majoră a neevidențierii unei tumori pe mamografie rămîne densitatea crescută a glandei mamare. În sinul transparent de menopauză, dimensiunea la care poate fi detectat un carcinom invaziv este de 5 mm, în timp ce cancerele din sinii denși pot crește pînă la 20 sau chiar 30 mm și să rămîină totuși oculte mamografic, dacă se dezvoltă în țesut dens fibroglandular (Holland și colab. 1983). Diferența de densitate dintre stroma fibroasă produsă de masa tumorală și țesutul fibroglandular adiacent poate fi insuficientă pentru a deveni evidentă radiografic.

În special tumorile de tip invaziv difuz, cu masă slab delimitată, cum este carcinomul lobular invaziv, ridică probleme deosebite: aceste tumori sînt însoțite cel mai frecvent de un țesut fibros lax care conține relativ puține fibre de colagen matur și mai multă reticulină. Iar acest tip de stromă fibroasă tumorală nu provoacă nici o modificare în den-

sitatea radiografică, sau determină o modificare prea redusă pentru a putea fi specifică pe mamografie.

Din acest motiv, carcinomul lobular invaziv poate fi pierdut pe mamografie, el fiind recunoscut numai dacă apar calcificări, sau pe baza altor semne indirecte ca refracția mamelonară sau printr-o densitate crescută, fenomene care apar mai ales în stadii avansate ale dezvoltării tumorale.

Este de asemenea bine cunoscut faptul că unele tumori maligne se pot prezenta mamografic ca tumori rotunde, cu contururi regulate, fără microcalcificări și fără modificări ale planului cutanat. Pentru diferențierea lor de chiste sau de fibroadenoame, puncția aspiratoare este extrem de valoroasă. Aceste opacități cu aspect fals negativ pot corespunde carcinoamelor ductal invazive, dar mai frecvent ele traduc tipuri histologice particulare: medular, coloidal sau chiar o localizare mamară a unui limfom ori a unei metastaze (Pellier, 1983).

Pe majoritatea statisticilor bine documentate, acuratețea mamografiei în demonstrarea leziunilor maligne variază între 68—94%, cu o medie de 80—85%. O rată medie fals negativă de 20% înseamnă că una din cinci femei cu cancer mamar nu va avea o evidență mamografică a tumorii. Iar amânarea biopsiei pe baza aspectului mamografic negativ va atrage după ea o amânare a tratamentului, cu toate consecințele cunoscute.

Clinicianul trebuie să cunoască limitele mamografiei în special la femeile tinere, unde rata aspectelor fals negative e atât de ridicată încât mamografia nu poate fi utilizată ca substituent al biopsiei.

Ca investigație de rutină, mamografia se utilizează la toate pacientele cu simptome mamare, fie că există sau nu o tumoare palpabilă. Rezultatul mamografiei e totdeauna evaluat împreună de către radiolog și chirurg. La pacientele cu tumori maligne incipiente unde se decide un tratament conservator, importanța mamografiei constă în evaluarea întregului sin pentru evidențierea unor focare tumorale nepalpabile (carcinom plurifocal). După operație, indiferent de tipul acesteia, mamografia execută periodic asigură controlul sinului opus.

Evaluarea mamografică a tumorilor palpabile are o importanță practică: dacă mamografia arată că tumoarea nu e malignă, excizia se face în anestezie locală. Acest procedeu are un dublu avantaj; pe de o parte, multe paciente sînt cruțate de ștressul psihic al deciziei unei posibile mastectomii și, pe de alta, programul în sala de operație poate fi mai precis stabilit și respectat.

Bibliografie

1. Holland R., Hendriks J.: Cancer (1989), 52, 10, 1810; 2. Pellier D.: Bordeaux Médical (1983), 18, 9, 893

PUNCȚIA BIOPSIE OSTEOMEDULARĂ ÎN DIAGNOSTICUL ȘI STADIALIZAREA TUMORILOR EPITELIALE MALIGNE

Natalia Galatâr, Marina Bârzu, I. Macavei

Stadializarea tumorilor maligne include, printre multiplele proceduri de diagnostic, și detectarea metastazelor osoase, știut fiind faptul că unele carcinoame metastazează preferențial în măduva hematogenă.

Dintre metodele care pot pune în evidență metastazele osteomedulare punctia-biopsie este singura care permite, atunci când este pozitivă, un diagnostic de certitudine. În acest context, examenul histologic al fragmentului recoltat prin punctie biopsie osteomedulară (BOM) ar trebui să constituie un examen de rutină în toate serviciile oncohematologice.

Mai mult, ar trebui extins și în serviciile de boli interne, unde poate contribui la elucidarea unor sindroame care sugerează deficite imune, în stările febrile trenante, de origine necunoscută, în colagenoze etc. Desigur, examinările radiologice și scintigrafice pot evidenția mult mai ușor metastazele, în raport cu punctia biopsie osoasă, care are puține locuri electiv unde poate fi executată. Valoarea ei se conturează însă atunci când tehnicile radio-scintigrafice nu furnizează date certe de diagnostic și, mai frecvent, în cazul micrometastazelor. Dacă în stadiile de debut ale tumorilor maligne, ne referim la cancerule solide nu la hemopatii maligne, interesarea măduvei osoase este rară și mulți oncologi nu consideră explorarea măduvei osoase necesară, în schimb în stadiile II și III de boală BOM devine obligatorie și se impune în vederea stadializării corecte a bolii, ca și în scopul alegerii tratamentului electiv. Mai mult, ea poate fi de un real folos chiar și în stabilirea diagnosticului, atunci când, deși contextul general al unei boli neoplazice există, nu se știe punctul de plecare a leziunii primare.

În lucrarea de față ne-am propus să evaluăm valoarea punctiei osteomedulare în tumorile epiteliale maligne, atît ca metodă de diagnostic, cît și de stadializare.

Material și metodă

Din totalul de 2100 punctii biopsii osteomedulare, efectuate în Institutul Oncologic Cluj pe o perioadă de 20 de ani s-au selecționat retrospectiv BOM practicate la bolnavii cu tumori epiteliale maligne. Acești pacienți în număr de 196, cu vîrsta între 20 și 80 de ani au fost clasificați după diagnosticul clinic și histologic după cum urmează:

Dg. clinic prezumtiv	Dg. clinic de certitudine	Diagnostic histopatologic	
2	194	cc. bronhopulmonare	52
		cc. mamare	34
		alte localizări	110
		digestive, prostată, rinofaringe, tiroidă, timus și neoblastom	

BOM au fost prelucrate prin tehnica obișnuită histopatologică, după o prealabilă decalcifiere în sol. acid acetic 8%. În afara colorațiilor uzuale (HE) s-au efectuat, după caz, și următoarele tehnici suplimentare Van Gieson, Gömöri, PAS și Perls.

Studiul microscopic al celor 196 biopsii osteomedulare a urmărit prezența sau absența metastazelor carcinomatoase, ca și aspectele structurilor proprii medulare: parenchim, stroma și lamele osoase.

Rezultate și discuții

În 2 cazuri BOM a permis stabilirea diagnosticului de cancer, la bolnavii internați cu manifestări clinice de boală neoplazică (scădere ponderală, febră etc.) la care s-au evidențiat în măduva hematogenă metastaze de carcinom. Aspectul lor a sugerat ca punct de plecare prostata, iar investigațiile ulterioare au confirmat diagnosticul.

În restul de 194 de cazuri diagnosticul clinic a fost precizat prin examene morfologice efectuate din biopsii sau intervenții chirurgicale anterioare. BOM s-a practicat la acești bolnavi, nu ca examen de rutină, ci atunci când tehnicile radiografice și de scintigrafie osoasă au fost incerte pozitive. Aceasta explică numărul mare de cazuri cu biopsie medulară pozitivă (190) față de 6 pacienți la care s-au constatat numai leziuni nespecifice.

Identitatea metastazelor în măduva osoasă nu a pus probleme de diagnostic atunci când aceștia s-au prezentat ca formațiuni celulare bine diferențiate, au fost numeroase și au înlocuit parenchimul medular normal. Astfel, prezența unor plaje de celule pavimentoase (fig. nr. 1) a confirmat extensia osoasă a unor carcinoame epidermoide pulmonare, perlele cornoase fiind ușor de recunoscut.

Dispoziția în glande, pseudoglande, sub formă trabeculară sau alveolară a sugerat o metastază glandulară. Astfel, aspectul glandular și trabecular a unor metastaze provenite din carcinoame ductale invazive mamare (fig. nr. 2) a fost ușor de recunoscut. Dispoziția glandulară a fost observată și în unele metastaze cu punct de plecare gastric (fig. nr. 3), la care insulele carcinomatoase, deși rare, ștergeau structura normală a măduvei hematogene.

Prezența emboliilor carcinomatoși în sinusurile limfatice (fig. nr. 4) au confirmat de asemeni existența metastazelor.

Tabloul unor metastaze compacte cu formare de pseudorozete și aspect monomorf au pledat, relativ ușor, în 2 cazuri pentru metastaze de neuroblastom (fig. nr. 5).



Fig. nr. 1: Metastază osoasă de carcinom pulmonar epidermoid (HEX80)

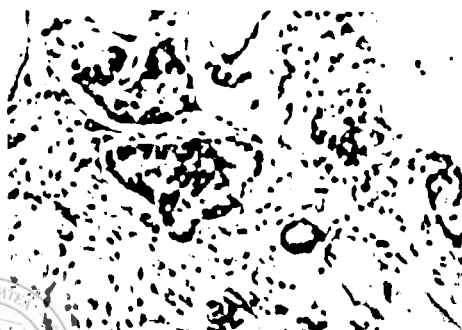


Fig. nr. 2: Metastază osoasă de carcinom ductal invaziv mamar (HEX25)

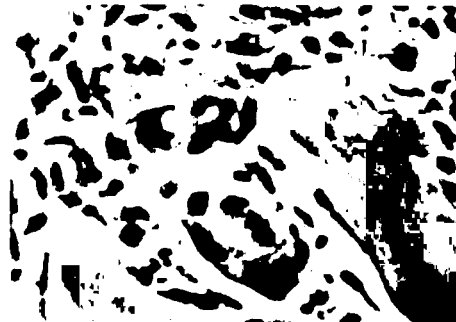


Fig. nr. 3: Metastază osoasă de carcinom gastric (HEX100)



Fig. nr. 4: Emboli carcinomatosi in sinusurile din maduva hematogenă (HEX60)

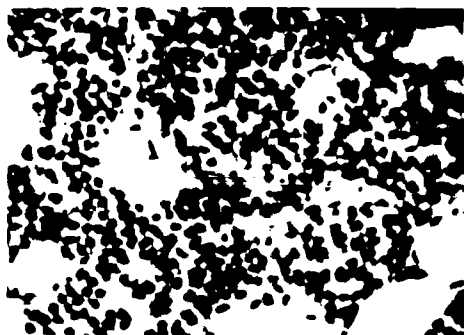


Fig. nr. 5: Metastază osoasă de neuroblastom (HE \times 60)

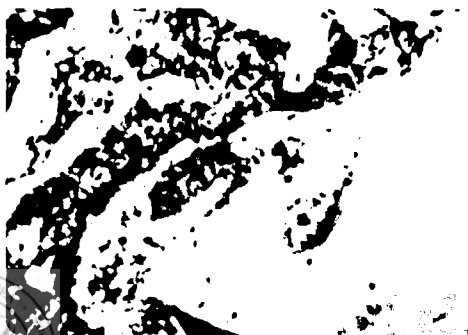


Fig. nr. 6: Metastază osoasă de carcinom anaplastic bronhopulmonar (HE \times 25)



Fig. nr 7: Metastază osoasă de carcinom gastric secretant (HE \times 100)

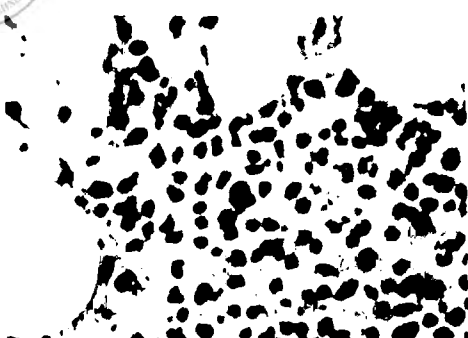


Fig. nr. 8: Maduvă hematogenă reactivă (HE \times 60)

Metastazele masive cu structură nediferențiată nu au ridicat probleme de recunoaștere ci doar de stabilire a punctului de plecare. Astfel au fost cazurile de carcinom anaplazic bronhopulmonar, ale căror metastaze osoase erau ușor de recunoscut față de citologia măduvei (fig. nr. 6).

Atunci când punctul de plecare nu a fost cunoscut problema a devenit mult mai dificilă, citologia nefiind caracteristică pentru originea epitelială impunându-se totodată un diagnostic diferențial în special cu limfoamele.

Recunoașterea metastazelor a fost dificilă și atunci când celulele tumorale au fost în număr redus. Unele caractere cum ar fi aspectul de „inel cu pecete“ au fost caracteristice pentru punctul de plecare digestiv (fig. nr. 7) sau pulmonar. În alte cazuri celulele maligne au fost greu de a fi recunoscute ca celule metastatice dacă numărul lor a fost redus.

Studiul componentelor medulare proprii s-a impus, atât pentru cazurile cu metastază cât și pentru cele lipsite de metastază. Astfel, examinarea parenchimului medular a adus date utile privitoare la proporția elementelor hematoformatoare, detalii necesare deoarece au putut ilustra gradul de mielosupresie indus de tratamentele citostatice. Mai mult, metastazele și mielofibroza distrugând o parte din țesutul medular au antrenat o hipoplazie importantă a celor 3 linii principale hematopoietice normale, mergând chiar pînă la dispariția lor completă. Precizarea acestor aspecte a furnizat date utile privind posibilitatea de redresare a măduvei hematogene.

Pentru cele 6 cazuri fără metastaze studiul componentelor medulare a fost deosebit de interesant. Astfel, parenchimul a prezentat cel mai adeseori aspecte hipoplazice, însoțit frecvent de fibroză, mai rar aspecte de aplazie medulară.

Cele mai numeroase cazuri s-au însoțit de aspectul reactiv al măduvei hematopoietice (fig. nr. 8). Uneori o singură linie celulară a fost hiperplaziată, ca de exemplu prezența infiltratelor limfocitare găsite mai ales în cancerele bronhopulmonare. Frecvența lor mai mare a fost pusă în legătură cu vîrsta pacienților, deși s-ar putea invoca și semnificația lor imună.

Mai rar s-au observat hiperplazii medulare globale, care au simulat un sindrom mieloproliferativ.

Studiul stromei medulare a fost util, în 80% din cazuri apărînd aspecte de mielofibroză. Aceasta s-a făcut fie prin hiperplazia fibrelor colagene, uneori cu aspecte mutilante, fie prin hiperplazia fibrelor reticulare. Îngroșarea stromei reticulare a putut fi observată numai cu ajutorul impregnării argenteice. Fibrozarea crescută colagenică cu aspect mutilant nu a necesitat colorații speciale deoarece a fost evidentă și la colorațiile uzuale. Studiul lamelelor osoase a evidențiat o îngroșare și o densificare a acestora mai rar aspecte de liză sau lamele nemodificate. Osteoliza a fost explicată fie ca avînd origine vasculară directă,

fie prin necroză ischemică determinată de emboluri tumorale în vasele sangvine mari. Osteocondensarea din vecinătatea metastazelor a fost ușor de interpretat. Absența metastazelor a făcut dificilă interpretarea acestei remanieri pagetoide osoase. *Diebold* și *Devred* (1972) insistă asupra necesității diferențierii modificărilor reactive osoase de boala Paget propriu-zisă. Ca pozitivitate pe 65 biopsii, medulare, în diverse forme de cancer, autorii găsesc metastaze în 40% din cazuri. Cifra de pozitivitate găsită de noi este mult mai crescută datorită faptului că BOM executate au fost la bolnavi a căror radiografii și scintigrafii osoase erau suspecte.

Referitor numai la cancerul mamar *DiStefano* și colab. (1979) pe 213 cazuri găsesc metastaze la un procentaj de 6,2% din bolnavi. *Ridell* și *Landys* (1979) pe 532 cazuri de carcinom de sîn unilateral găsesc 10% metastaze, în timp ce *Redding* și colab. (1983) găsesc 28% metastaze din 110 pacienți. Procentajul metastazelor crește la 61% pentru *Rodriquez-Kraul* și colab. (1981) la cei 79 pacienți examinați.

Ceci și colab. (1988) insistă asupra faptului că BOM are o utilitate crescută numai cind e corelată cu examinările scintigrafice și radiografice osoase.

Pentru cancerule bronhopulmonare *Cramer* și colab. (1981) găsesc o frecvență a metastazelor de 2,66% pe 200 cazuri. Prognosticul quo ad vitam la aceștia este mai sever, durata de viață fiind de 149 de zile, față de 231 zile la cei cu măduva osoasă negativă. Dacă se asociază și trombocitopenia, cifrele sînt și mai elocvente: 68 zile față de 176 în cazurile cu număr normal de trombocite.

Rodriquez-Kraul și colab. (1981) arată că tratamentul intens cu citostatice determină o mielosupresie, care este mai puțin severă la cazurile cu măduvă osoasă pozitivă, față de cele fără metastaze osoase, lucru paradoxal, greu de explicat.

În concluzie punctia biopsie osteomedulară este utilă în tumorile epiteliale maligne atît pentru faptul că poate stabili diagnosticul de metastază osoasă, uneori orientînd și punctul de plecare al tumorii primitive, cît și în special pentru stadializarea corectă a bolii și alegerea tratamentului electiv. Determinînd gradul de mielosupresie orientează evoluția bolii și gradul de agresivitate a tratamentului. De asemeni, este deosebit de utilă în decelarea precoce a micrometastazelor.

Bibliografie

1. *Cramer F. S., Frcid L., Carter K.*: Cancer (1981), 48, 2649; 2. *Diebold J., Devred C.*: Z. Krebsforschung (1972), 78, 282; 3. *DiStefano A. și colab.*: Cancer (1979), 44, 196; 4. *Redding și colab.*: Lancet (1983), 2, 1271; 5. *Riddel B., Landys K.*: Cancer (1979), 44, 1782; 6. *Rodriquez-Kraul R.*: Cancer (1981), 48, 227

TESTE CITOCIMICE ÎN ERITROLEUCEMIA ACUTĂ

Ana Stan

Boala a fost numită pe rind boala Di Guglielmo — considerindu-se o eritremie acută; sindrom Di Guglielmo în care erau cuprinse cele trei faze evolutive — eritroblastică, eritromieloblastică și mieloblastică pură (1, 4, 13, 22) și eritroleucemia acută M6, după clasificarea FAB (grupul franco-american-britanic, 1976) (2, 23). În prezent se combină clasificarea pur morfologică FAB cu testele de citochimie specifice acestei afecțiuni. Definirea celulelor citochimic și citoenzimatic poate fi în final un succes (23).

Material și metodă

Măduva osoasă a fost obținută prin puncție sternală de la un bolnav cu eritroleucemie acută. Măduva obținută de la o persoană sănătoasă a fost folosită drept control.

S-a făcut colorația de bază May-Grünwald Giemsa.

Colorația citochimică pentru Fe medular s-a făcut prin metoda Perls (2,6).

Colorația citochimică pentru glicogen s-a făcut prin reacția acid periodic Schiff (PAS) (2,6).

Colorația citoenzimatică pentru peroxidază s-a făcut prin metoda Graham Knoll (2,6).

Rezultate

Pe frotiurile de măduvă osoasă după colorația May-Grünwald Giemsa, se observă proeritroblaști mari (40%) și megaloblaști policromatofili și oxifili (28%). Mulți eritroblaști sînt giganți și bizari ca aspect, unii cu doi nuclei (modificări diseritropoietice). Unii precursori din seria roșie au citoplasmă abundentă. Sînt prezenți corpi Jolly. Majoritatea celulelor rămase sînt mieloblaști (30%) (fig. nr. 1, 2).

Rezultatele studiilor citochimice sînt arătate în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Modificările citochimice în eritroblaștii medulari din eritroleucemia acută

Fe	1+
PAS	4+
Peroxidază	2—3+

4+ granule abundente în majoritatea eritroblaștilor

2—3+ punctate granulare în cei mai mulți eritroblaști

1+ rare granule de Fe în unii eritroblaști

Apariția grosolană a pozitivității PAS se observă la majoritatea eritroblaștilor, aspect de granule ca niște picături grele. Pozitivitatea difuză PAS se observă la megaloblaștii policromatofili și oxifili, mai ales. Dacă această pozitivitate există în 99% a eritroblaștilor, nici 1% dintre ei nu sînt negativi, ci slab pozitivi. Practic pozitivitate PAS intensă în toate celulele seriei roșii (fig. nr. 3, 4).

Fe medular este redus la rare granule în unii eritroblaști (fig. nr. 5, 6).

Peroxidaza — se observă punctate granulare în cei mai mulți eritroblaști cu dispoziție în mănunchiuri fine. În eritroblaștii oxifili pozitivitatea este omogenă la reacția pentru peroxidază.

Discuții

Diagnosticul de eritroleucemie acută se face prin prezența unui procentaj de minim 30% mieloblaști și mai mult de 50% serie eritroblastică, transformată megaloblastic. Sînt criteriile FAB pentru această afecțiune: eritroleucemie acută M6 (23). Cazul prezentat întrunește aceste criterii morfologice de diagnostic.

Fe medular în cazul prezentat este redus la rare granule în unii eritroblaști.

Prezența cantității reduse de Fe este o particularitate a cazului prezentat. Este obișnuit în eritroleucemia acută apariția de depozite de Fe în sideroblaști sau sideroblaști inelari (5, 7, 11, 15, 20).

La reacția pentru peroxidază, ambele aspecte, atît punctațiile granulare în cei mai mulți eritroblaști cît și dispoziția în mănunchiuri fine, arată o distribuție citoplasmatică alterată a peroxidazei. Aspect descris în eritroleucemie (10).

Pozitivitatea PAS este intensă în toate celulele seriei roșii sub formă de granule mari, sau picături grele în proeritroblaști și megaloblaști bazofili și sub formă difuză în megaloblaști policromatofili și oxifili. Acest aspect este descris în eritroleucemie (10, 11, 12, 15, 17, 20).

În eritroleucemia acută a fost găsită activitate a fosforilazei neobișnuit de mare. Această activitate a fosforilazei sporită în eritroblaștii patologici din eritroleucemia acută poate reflecta reversibilitatea reacției de degradare a glicogenului, favorizînd biosinteza și depunerea glicogenului (3, 9, 10, 14, 20, 21).

Creșterea fosforilazei presupune o modificare genetică în celula patologică din eritroleucemia acută, cu o sinteză anormală de preteină (în cazul acesta o enzimă — fosforilaza) (10, 19).

Creșterile cantitative și așezarea în mănunchiuri a peroxidazei în eritroleucemie acută este tot o rezultată a unei comenzi genetice modificate în celula leucemică.

Sînt descrise și modificări genetice în eritroleucemia acută care duc la producția de lanțuri de hemoglobină desperecheate (19).

Perturbări în metabolismul ARN sînt cauzele cele mai obișnuite ale anomaliilor citochimice care sînt legate de capacitatea de maturare perturbată a celulelor afectate (8, 16, 18).



Fig. nr. 1: Măduvă osoasă din eritroleucemie acută, colorată May-Grünwald Giemsa



Fig. nr. 2: Măduvă osoasă din eritroleucemie acută, colorată May-Grünwald Giemsa, alt cimp microscopic

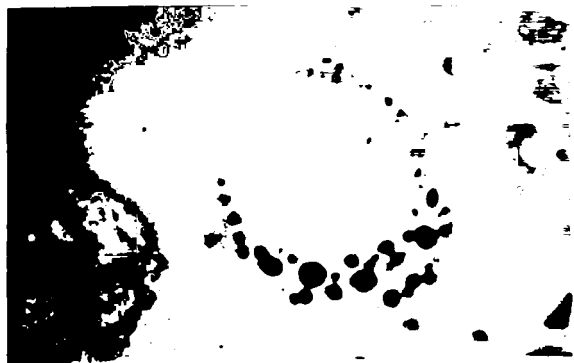


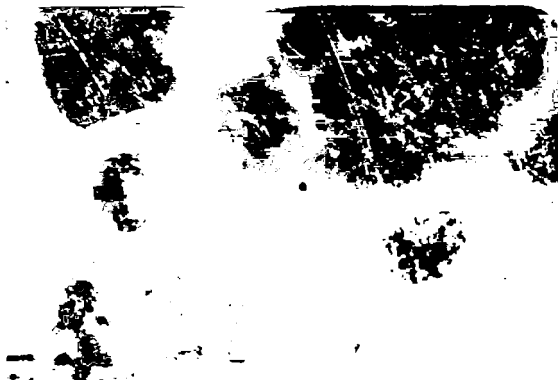
Fig. nr. 3: Măduvă osoasă din eritroleucemie acută, colorată PAS, cu granule de glicogen mari, ca niște picături grele

Fig. nr. 4: Măduvă osoasă din eritroleucemie acută, colorată PAS, cu dispoziție difuză a glicogenului



Fig. nr. 5: Măduvă osoasă din eritroleucemie acută, colorația Perls, cu rare granule fine de Fe în eritroblaști

Fig. nr. 6: Măduvă osoasă control, colorația Perls, granule mari de Fe în eritroblaști



Perturbări șocante ale metabolismului ARN au fost detectate în leucemia acută (19).

Concluzii

Alături de caracterizarea morfologică a celulelor leucemice în urma colorării May Grünwald-Giemsa, se face o tipizare a acestor celule prin tehnicile citochimice și citoenzimatică.

Tipizarea citochimică și citoenzimatică aduce mai multă siguranță în stabilirea tipului celular.

Această tipizare cât mai corect posibil făcută este necesară deoarece în prezent există citostatice cu efect țintit pe un anumit tip de celulă.

Aprofundarea caracterizării celulelor leucemice se mai face prin studii de microscopie electronică, contrast de fază și anticorpi monoclonali.

Părerea noastră, în urma experienței pe care o avem, este că nu trebuie lăsat nici un caz de leucemie acută fără tipizare citochimică și citoenzimatică. Un exemplu în acest sens este cazul de eritroleucemie acută prezentat.

Bibliografie

1. Bessis M.: Living blood cells and their ultrastructure. Springer, New York, 1973; 2. Berceanu Șt.: Hematologie clinică. Ed. Medicală, București, 1977, 471; 3. Chayen J., Betensky L., Butcher R. G.: Practical histochemistry. Wiley, New York, 1973; 4. Dameshek W., Baldini M.: Blood (1958), 13, 192; 5. Douglas A. S., Dacie J. V.: J. Clin. Path. (1953), 6, 307; 6. Halunga Marinescu Speranța, Buzi Elisabeta: Măduva osoasă hematogenă. Ed. Medicală, București, 1970, 168; 7. Hayhoe F. G. J., Caroley J. C.: Clin. Haemat. (1972), 1, 49; 8. Hyman G. A., Fingerhut B., Tiburcio A. C.: Cancer (1968), 21, 357; 9. Kass L., Hadi M. Z.: Am. J. Clin. Path. (1975), 64, 503; 10. Kass L.: Acta Haemat. (1978), 59, 302; 11. Kass L., Schnitzer B.: Refractory anemia. Thomas, Springfield, 1975; 12. Kass L.: Acta Haemat. (1975), 54, 321; 13. Kass L.: Pernicious anemia. Saunders, Philadelphia, 1976; 14. Lehmingner A. L.: Biochimie, vol. I, Ed. Tehnică, București, 1987, 255; 14. Mauri C., Quaglino D.: Cytocchemistry of erythroblasts and erythrocytes in the diagnosis of red cell disorders. Proc. Int. Symp. Standard Haemat. Clin. Path. (Archiv Casa Soll. Soff., Foggia), 1971, 77; 16. Mc Clure P. D., Thaler M. M., Cohen P. E.: Arch. int. Med. (1965), 115, 697; 17. Quaglin D., Hayhoe F. G. J.: Br. J. Haemat. (1960), 6, 26; 18. Rastrick J. M., Fitzgerald P. H., Gunz F. W.: Br. med. J. (1968), 96; 19. Schmalzi F., Konwalinka G., Michlmayr G., Abbrederis K., Braunsteiner H.: Acta Haemat. (1978), 59, 1; 20. Stan Ana: A V-a Conferință Națională de Hematologie, București, 14—16 octombrie 1982, 16; 21. Swanson C. P.: Cellular physiology. Prentice Hall, New York, 1974; 22. Williams și colab.: Haematology, McGraw-Hill, New York, 1972, 699; 23. Wiernik P. H., Canellos G. P., Kyle R. A., Schiffer C. A.: Neoplastic Diseases of the Blood (1985), 1, 210

ACTUALITĂȚI ÎN PATOLOGIA MICROSCOPICĂ A CARCINOAMELOR FARINGIENE DATE BIBLIOGRAFICE ȘI OBSERVAȚII PERSONALE

J. Jung

Cancerul faringelui reprezintă aproximativ 1,9—3⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne și 43—45% din tumorile cu localizare în sfera O.R.L. (Eichner și Behbehani 1980, Ghilezan 1979, Tamburlini 1979). Dintre aceste tumori carcinomul epifaringelui a fost aprofundat studiat în ultimii ani, datorită etiologiei posibil virale, cu herpesvirusul Epstein-Barr (de The 1975), a incidenței crescute la persoane cu deficit antigenic în sistemul HLA-B (Simons 1975) și a răspândirii geografice extrem de curioase. În Europa și America al reprezintă 0,3—1⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne, în unele țări africane (Kenia, Sudan, Uganda) și în special în sud-estul Chinei, însă, ajunge la 13—15% din toate tumorile maligne și 30—40% din cancerele căilor aerodigestive superioare. În zona Hong-Kongului frecvența lui este de 34,5 la 100000 locuitori, iar în zona Singapore de 40,2 la 100000 locuitori (Muir 1975). La Institutul Oncologic Cluj-Napoca această tumoare reprezintă 2⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne și 21% din tumorile cu localizare în sfera O.R.L. (Tamburlini 1979). Cancerul orofaringian, inclusiv cel amigdalian, reprezintă aproximativ 1% din tumorile maligne și 15% din cele cu localizare O.R.L. iar cel hipofaringian 0,6—1⁰/₁₀₀, respectiv 7—10%.

În ultimele două decenii s-au obținut rezultate remarcabile în privința etiopatogenezei, epidemiologiei și a factorilor care influențează rata de supraviețuire a carcinomului rinofaringian. Față de aceste rezultate, examinările histopatologice au rămas în urmă, din cauza multiplicității tipurilor microscopice și a divergențelor de definiții, de terminologie (Shanmugaratnam și colab. 1979). În funcție de răspunsul lor la radioterapie, inițial aceste tumori au fost încadrate în două grupe: 1. carcinom epidermoid cheratinizat, și 2. carcinomul epidermoid anaplastic (Yeh 1962, Huang 1980). Clasificarea O.M.S. (Shanmugaratnam și Sobin 1978) distinge următoarele tipuri: 1. cc. epidermoid cheratinizat, 2. cc. epidermoid necheratinizat, și 3. cc. nediferențiat tip nazofaringian, inclusiv cc. limfoepitelial (tumorea Schmincke). Studiile lui Meyer și Wang (1971) și Chen și Fletcher (1971) au evidențiat prognosticul mai nefavorabil al cc. epidermoid cheratinizat, iar examinările mai recente ale lui Dickson (1983) și Hwang (1983) au demonstrat corelația strinsă între tipul microscopic al tumorii și rata de supraviețuire a bolnavilor. Pe baza unui studiu efectuat pe 494 cazuri de cc. epifaringiene, Hsu și colab. (1987) din Taiwan au ajuns la concluzia că din punct de vedere prognostic și terapeutic tipizarea O.M.S. este insuficientă, și au propus o nouă clasificare, a cărei valoare practică este demonstrată de diferențele în rata de supraviețuire a tipurilor descrise de ei. Acești autori delimitează următoarele forme:

— cc. epidermoid cheratinizat (KS: keratinizing squamous cell carcinoma)

— cc. fusocelular (SP: spindle cell carcinoma)

tipul A: cu anaplazie pronunțată

tipul B: cu anaplazie moderată

— cc. rotundocelular (RC: round cell carcinoma)

tipul A: cu anaplazie pronunțată

tipul B: cu anaplazie moderată

— cc. cu celularitate mixtă (fuso- și rotundocelulară)

tipul A: cu anaplazie pronunțată

tipul B: cu anaplazie moderată

Având în vedere actualitatea problemei și noile criterii de clasificare microscopică, ne-am propus să analizăm retrospectiv, pe un material biopsic, carcinoamele epi- și hipofaringiene.

Material și metodă

Prezentul studiu cuprinde 141 cazuri de carcinoame epi- și hipofaringiene, care au fost diagnosticate și tipizate conform clasificării O.M.S. la laboratorul de anatomie patologică din Tîrgu-Mureș, între anii 1977—1987. În prima parte a lucrării analizăm repartizarea acestor cazuri pe sexe și grupe de vîrstă, iar în partea a doua reexaminăm materialul biopsic, tipizînd fiecare caz pe baza clasificării microscopice propuse de Hsu și colab. în 1987. În acest scop au fost resecționate fragmentele incluse în parafină, secțiunile au fost colorate cu hematoxilină-eozină, metoda van Gieson, și au fost impregnate cu argint după metoda Gömöri. În 39 cazuri de cc. epifaringiene (diagnosticate între 1938—1987) am urmărit și particularitățile de metastazare ale acestei tumori, îndeosebi în funcție de tipul microscopic. În fine am urmărit și rata de supraviețuire, de asemenea în funcție de tipul microscopic al tumorii.

Rezultate

Din cele 141 cazuri 88 sînt carcinoame epifaringiene și 53 carcinoame hipofaringiene.

1. Repartizarea cazurilor pe sexe și grupe de vîrstă

Din cele 88 cc. epifaringiene 56 provin de la bărbați și 32 de la femei, raportul dintre cele două sexe (B:F) fiind de 1,75:1. La bărbați vîrsta medie este de 51,8 ani, cu limitele de 16—79 ani, iar la femei 46,2 ani, cu limitele de 18—75 ani. Din graficul nr. 1 rezultă că incidența maximă, la ambele sexe, se situează în decada a 6-a a vieții, dar 21,6% din cazuri interesează vîrstele sub 40 de ani.

Din cele 53 de cc. hipofaringiene 45 provin de la bărbați, și numai 8 de la femei, raportul B:F fiind de 5,6:1. Vîrsta medie la bărbați este de 56,4 ani, cu limitele de 40—77 ani, iar la femei 64,0 ani, cu limitele de 51—74 ani. Din graficul nr. 2 rezultă că incidența maximă la bărbați este între 41—50 și 61—70 ani, iar la femei numai între 61—70 ani.

Spre deosebire de cc. epifaringian, cel hipofaringian nu se întâlnește sub 40 ani la bărbați, respectiv 50 ani la femei.

2. Tipurile microscopice ale cc. epi- și hipofaringian

După reexaminarea cazurilor noastre, diferitele tipuri microscopice ale carcinoamelor sînt redată după incidența lor procentuală în tabelul nr. 1 de mai jos:

Tipul microscopic	Incidența procentuală	
	epifaringe	hipofaringe
Cc. epidermoid cherat. KS	6,81	71, 7
Cc. fusocelular: SP-A	21,59	7,54
SP-B	12,50	34,09
		3,77
		11,31
Cc. rotundoelular: RC-A	20,45	3,77
RC-B	12,50	32,95
		5,66
		9,43
Cc. tip mixt: mixt-A	22,72	7,54
mixt-B	3,40	26,12
		—
		7,54

Cc. epidermoid cheratinizat este în general puțin diferențiat, cu cornificare de intensitate variată.

Cc. fusocelular (SP) este format în mare parte din celule ovale și fusiforme, dispuse în placarde și cordoane, amintind uneori un aspect fibrosarcomatos. În tipul A celulele sînt voluminoase, polimorfe, cu nucleii hiperchromi și anaplazie pronunțată. În tipul B polimorfismul, anaplazia celulară este mai moderată, nucleii sînt mai săraci în cromatină.

Cc. rotundoelular este format din celule mari, rotunde, cu nucleii în general săraci în cromatină, uneori cu aspect vacuolizat și cu nucleoli proeminenți. În tipul A polimorfismul nuclear este mai pronunțat, în schimb în tipul B insulele tumorale sînt mai frecvent infiltrate cu limfocite, oferind aspectul caracteristic al cc. limfoepitelial (*Schmincke*). În carcinoamele rotundoelulare se găsesc în număr, redus și celule fusiforme și ovale.

Cc. tip mixt este format din celule rotunde, fusiforme și chiar polidrice, iar în funcție de gradul anaplaziei se disting de asemenea cele două tipuri, A și B.

3. Metastazarea carcinomului epifaringian

Urmărind particularitățile procesului de metastazare în 39 cazuri, examinate între anii 1983—1987, remarcăm faptul că metastazele limfonodulare cervicale apar timpuriu în 33% a cazurilor și se extind la mai mulți limfonoduli într-un interval de timp relativ scurt. În unele cazuri metastazele au precedat apariția simptomelor locale produse de tumoarea primară. Astfel, la o femeie de 47 ani metastazele au fost diagnosticate cu aproape 2 ani înaintea descoperirii tumorii primare epifaringiene, deși au fost efectuate mai multe biopsii din diferite zone ale rino-faringelui și din amigdalele palatinale. Acest caz demonstrează că me-

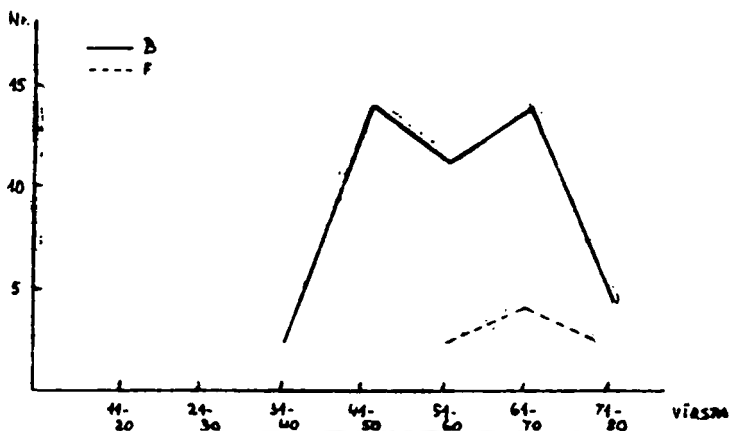


Fig. nr. 1: Repartizarea pe sexe și grupe de vîrstă a carcinoamelor epifaringiene

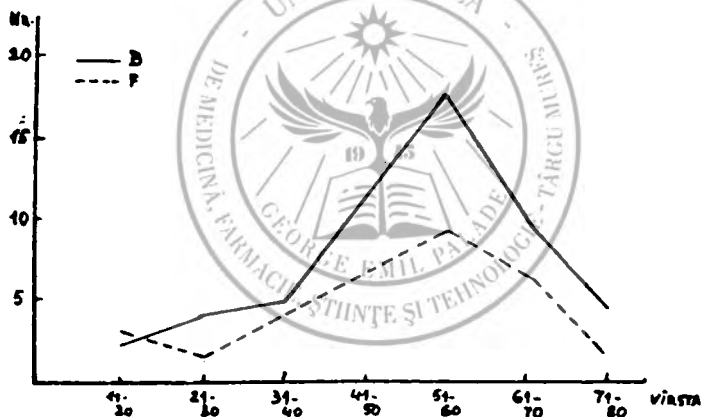


Fig. nr. 2: Repartizarea pe sexe și grupe de vîrstă a carcinoamelor hipofaringiene

tastazele unui carcinom epifaringian pot să apară foarte timpuriu, ele pot fi repetate și extinse chiar atunci cînd tumoarea primară nu este încă decelabilă clinic, respectiv este încă de mărime microscopică.

În cazuistica noastră metastazele limfonodulare cervicale timpurii au apărut cel mai frecvent în carcinomul rotundocelular, într-o proporție de 66%, urmat de carcinomul mixt cu 33% și carcinomul fusocelular cu 21%, raportat la numărul fiecărui tip de carcinom. În tipurile cu anaplasie pronunțată metastazele timpurii sînt mai frecvente decît în cele cu anaplasie moderată. Astfel, frecvența metastazelor pe diferite tipuri se prezintă în felul următor: RC-A 77,77%, RC-B 33,33%, SP-A 23,07%, SP-B 16,66% și mixt A 33,33%.

4. Rata de supraviețuire

Datele cu privire la supraviețuire în 27 cazuri decedate cu cc. epifaringian și 26 cazuri cu cc. hipofaringian sînt redată în tabelul nr. 2:

Tabelul nr. 2

Supraviețuire în ani	Cc. epifaringian			Cc. hipofaringian		
	KS	Tipuri A	Tipuri B	KS	Tipuri A	Tipuri B
0—1	2	10	1	13	5	2
1—2	—	5	2	3	1	1
2—3	—	3	3	—	—	—
3—4	—	—	—	—	—	—
4—5	—	—	—	—	—	—
peste 5	—	—	—	—	—	—
Total	2	19	6	17	6	3

Dintre bolnavii cu cc. epifaringian 50% au decedat în primul an după diagnosticarea tumorii, în alte 25% a cazurilor moartea a survenit în primii 2, respectiv 3 ani. La bolnavii decedați în primul an predomină tipurile A ale carcinomului nediferențiat și cc. epidermoid cheratinizat. Dintre bolnavii cu cc. hipofaringian 77% au decedat în primul an, predominînd net cc. epidermoid cheratinizat, urmat de tipurile A ale cc. nediferențiat.

Discuții

Studiul nostru evidențiază unele aspecte particulare ale tumorilor analizate. Astfel, cc. epifaringian interesează cu aproape aceeași frecvență ambele sexe, iar cel hipofaringian se întâlnește de peste cinci ori mai frecvent la bărbați. Există diferențe semnificative și în privința vârstei. Cc. epifaringian apare relativ frecvent (21%) la vîrstele sub 40 de ani, respectiv chiar în a doua și a treia decadă a vieții, în schimb cc. hipofaringian se întâlnește numai peste 40 de ani.

În privința tipurilor microscopice există de asemenea diferențe semnificative. În epifaringe predomină carcinoamele nediferențiate, cel epidermoid cheratinizat reprezintă doar 7%. În hipofaringe predomină cu 72% cc. epidermoid cheratinizat, urmat de diferitele tipuri ale cc. nediferențiat într-o proporție mult mai redusă.

Clasificarea microscopică a lui Hsu și colab. are importanță prognostică, deoarece există o corelație semnificativă între tipul histologic al tumorii și rata de supraviețuire. În materialul acestor autori supraviețuirea se prezintă astfel: în cc. epidermoid cheratinizat supraviețuirea de 5 ani este de 21%, în tipul SP-A 35%, în tipul SP-B 60,5% în tipul RC-A 33,3%, în tipul RC-B 71,8%, în tipul mixt-A 38,8% și în tipul mixt-B 60%.

Rata de supraviețuire nu depinde numai de tipul microscopic al tumorii, ci și de stadiul clinic al procesului. Corelînd tipurile histologice cu stadiile clinice, valorile ratei de supraviețuire se prezintă în felul următor:

— pentru cc. epidermoid cheratinizat stadiul I și II 56,3 %, stadiul III 21,9 % și stadiul IV 0 %,

— pentru tipurile A ale carcinoamelor nediferențiate stadiul I și II 66,7 %, stadiul III 32,8 % și stadiul IV 17 %,

— pentru tipurile B ale carcinoamelor nediferențiate stadiul I și II 89 %, stadiul III 66 % și stadiul IV 32 %.

Pe baza acestor observații se pot distinge trei grade de malignitate ale carcinoamelor epifaringiene și hipofaringiene:

— cc. cu grad înalt de malignitate: KS

— cc. cu grad intermediar de malignitate: SP-A, RC-A, mixt-A

— cc. cu grad scăzut de malignitate: SP-B, RC-B, mixt-B

În materialul nostru repartizarea carcinoamelor epi- și hipofaringiene în funcție de gradul de malignitate histologică se prezintă în felul următor:

	<u>Epifaringe</u>	<u>Hipofaringe</u>
cc. cu grad înalt de malignitate	6,81 %	71, 7 %
cc. cu grad intermediar de malignitate	64,77 %	18,86 %
cc. cu grad scăzut de malignitate	28,40 %	9,43 %

În concluzie, în epifaringe predomină carcinoamele cu grad intermediar de malignitate — cu aproape 2/3 a cazurilor —, iar cele cu grad înalt de malignitate sînt rare. În hipofaringe însă, predomină cele cu grad înalt de malignitate, și sînt rare cele cu grad scăzut de malignitate.

Prognosticul carcinomului hipofaringian este mult mai rezervat decît cel al epifaringelui, ceea ce se datorează frecvenței mult mai mari a tipului cu grad înalt de malignitate. În cazul carcinoamelor nediferențiate ale epifaringelui mortalitatea a fost mai ridicată și mai timpurie în tipurile SP-A și mixt-A. În stadiile III-IV rata de supraviețuire este de două, respectiv trei ori mai scăzută decît în stadiile I și II.

Carcinoamele epifaringiene metastazează într-o treime a cazurilor foarte timpuriu. Uneori metastazele pot preceda simptomatologia produsă de tumoarea primară.

Bibliografie

1. Chen K. Y., Fletcher G. H.: Radiology (1971), 99, 165;
2. Dickson R. I.: Laryngoscope (1981), 91, 333;
3. Eichner H., Behbehani A. A.: Fortschr. Med. (1980), 98, 1774;
4. Ghilezan N.: Cancerul rinofaringian. În vol.: Cancerul O.R.L. al Inst. Oncol. Cluj, 1979, vol. 4, 132;
5. Hwang H. N.: Radiology (1983), 149, 305;
6. Hsu H. C., Chen C. L., Hsu M. N., Lynn T. C., Tu S. M., Huang S. C.: Cancer (1987), 59, 945;
7. Huang S. C.: Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. (1980), 6, 401;
8. Meyer J. R., Wang C. C.: Radiology (1971), 100, 385;
9. Muir C. S.: Bull. Cancer (1975), 62, 251;
10. Shanmugaratnam K., Sobin L. H.: Classification histologique internationale des tumeurs, No. 19, OMS-Genève, 1978;
11. Shanmugaratnam K., Chan S. H., The G.: Cancer (1979), 44, 1029;
12. Simons M. J., Wee G. B., Say N. E., Chan S. H., Shanmugaratnam K., The G.: Lancet (1975), 1, 142;
13. Tamburlini S.: Cancerul rinofaringelui. În vol.: Cancerul O.R.L. al Inst. Oncol. Cluj, vol. 4, 1979;
14. The G.: Bull. Cancer (1975), 62, 265;
15. Yeh S.: Cancer (1962), 15, 895;

Tip. Tg. Mures 15/1991



49.411