

CAPITOLUL 1

CANCERUL. DEFINIȚII. FENOTIPUL MALIGN

Definiție

Cancerul reprezintă o familie complexă de boli (între 150 și 200), iar carcinogeneza este definită ca un proces multistadial de transformare a unei celule normale într-o celulă malignă.

Pentru clinician, cuvântul cancer sugerează evoluția unei tumori ce invadează local și diseminează la distanță (metastazare). Pentru anatomopatolog, cuvântul cancer evocă un țesut de neformație ce infiltrază structurile normale din care ia naștere. Pentru biolog, cancerul semnifică o proliferare celulară necontrolată.

Pe parcursul timpului au fost formulate mai multe definiții ale cancerului. Una dintre cele mai populare a fost aceea a lui Willis (1951) ce definea neoplazia ca „o masă anormală de țesut a cărei creștere se produce în exces față de normal, este necontrolată și neconcordantă cu cea a țesuturilor normale și continuă în același mod progresiv după încetarea stimulului care a determinat-o”.

Ca entitate patologică cancerul este definit prin proprietățile sale esențiale:

- proliferarea necontrolată;
- invazia structurilor adiacente;
- capacitatea de colonizare în organe și țesuturi la distanță.

Ulterior, acestor trăsături li s-au adăugat altele precum: monoclonalitatea, instabilitatea genică, absența diferențierii, evoluția spontană rapidă și progresia.

Astăzi, cancerul este privit ca o boală rezultată prin dereglarea sistemelor de control ale celulei care acționează la nivelul transducției, reglării proliferării și a diferențierii. Cancerul este definit ca o boală a diferențierii celulare, celulele neoplazice putând fi considerate imature funcțional, scăpate mecanismelor de control normale ale organismului. Cancerul poate fi definit și ca o boală a creșterii, determinată de acumularea modificărilor genetice somatice, ce interferează procesul normal de control al creșterii celulare.

Fiecare tumoră prezintă istoria sa naturală (numită și progresie biologică), ce depinde de sediul anatomic al tumorii primare, căile anatomice de răspândire, de viteza cu care celulele canceroase diseminează în organism, de mecanismele de apărare ale gazdei și de alți factori coexistenți.

Istoric

Cancerul nu este o boală modernă, cu certitudine există de mii de ani, deși astăzi este mult mai frecvent decât în trecut.

Egiptenii cunoșteau boala pe care o descriau în papirusuri (papirusul Edwin Smith) în timp ce la mumiile egiptene au fost diagnosticate neoplazii precum cancerele ovariene și carcinomul nazofaringian.

În Mesopotamia antică în codul lui Hammurabi se specifică: „dacă un doctor a tratat o rană gravă cu un instrument de bronz și acesta a murit să i se taie mâinile...un doctor dă dovadă de înțelepciune dacă lasă cancerul în pace”.

Cuvântul cancer derivă din grecescul karkinos (rac, crab) menționat în scrierile lui Hipocrate din Kos (460-375 î.e.n.), ca și din latinescul cancrum preluat de către Galen din lucrările lui Hipocrate. Galen din Pergam (129-199 e.n.) împărțea tumorile în forme

ulcerate (karkinos) și forme solide (karkinomas).

După căderea Imperiului Roman concepțiile lui Hipocrate și Galen sunt preluate de școlile bizantine, persane și arabe. Aetius din Amideea (medicul lui Iustinian) lasă o descriere excelentă a carcinomului uterin, considerat incurabil. Rufus din Efes descrie cancerule de piele și melanoamele. Arhigenes descrie diferitele cancere, inclusiv cel mamar; Ibn Sina, medic evreu cunoscut sub numele de Avicenna (980-1037 e.n.) scrie o enciclopedie numită „Canonul” ce sumează toate cunoștințele medicale ale timpului, inclusiv cele oncologice.

Aspecte de anatomie patologică ale cancerelor, între care cele esofagiene, gastrice, rectale și pancreatice sunt descrise de Morgagni, ilustru reprezentant al Școlii Italiene de la Padova sec. XIV.

Descoperirea microscopului a contribuit decisiv la stabilirea bazelor histologice de către Marcello Malpighi (1628-1694) deschizând o perioadă nouă în cercetarea cancerului.

Primul studiu sistematic despre cancer a fost făcut de către Peyriche și publicat la Academia din Lyon sub titlul „*Qu'est-ce que c'est le cancer ?*” Cancerul ca boală degenerativă este descris și în lucrarea „*Recherches sur la nature et guerison des cancers*” a francezului Claude Gendron (1663-1750).

Procesul metastazării este abordat de o pleiadă de medici din secolul XIX precum J. Muller, Th. Schwann și Henle. În 1881, Billroth efectuează cu succes prima gastrectomie pentru un cancer de stomac, iar în 1884 Godle extirpa o tumoră cerebrală.

William Marsden fondează în 1851 la Londra primul „Spital de cancer” (Hospice) cu două obiective: îngrijirea bolnavilor de cancer și cercetarea cancerului.

Secolul XIX se încheie cu descoperirile lui Röntgen și ale soților Curie ce au condus la nașterea radiodiagnosticului și a radioterapiei și cu cercetările lui Beatson ce efectuează prima ovariectomie ca metodă de hormonoterapie în cancerul mamar (1895).

Concepțiile moderne asupra histogenezei cancerului au fost formulate de R. Virchow. După 1900 sunt puse bazele rețelei sanitare oncologice și este fundamentat sistemul oncologic modern. Conceptul radicalității intervențiilor chirurgicale a lui W. Halstedt domină chirurgia în prima jumătate a secolului XX, radioterapia se dezvoltă după 1920, iar chimioterapia ia naștere după 1945.

Caracteristicile bolii maligne. Fenotipul malign

Tumorile maligne posedă mai multe caracteristici care le diferențiază de cele benigne (tabel 1.1). Majoritatea cancerelor umane derivă din epitelii. Tumorile maligne pot să se asemene cu tumorile benigne, cel puțin în fazele inițiale ale creșterii și dezvoltării. Celulele maligne se pot dezvolta din orice țesut al corpului care conține celule capabile de diviziune. Acestea cresc fie mai repede, fie mai lent dar cu o rată de creștere ce depășește pe aceea a țesuturilor înconjurătoare. Termenul de neoplazie (în latină neo = nou și plaseo = a forma) este utilizat adesea ca sinonim cu acela de tumoră malignă (tumor = tumefacție, umflătură) ce indică creșterea tumorii.

Celulele maligne invadează și distrug țesuturile normale din jur. Tumorile benigne cresc prin expansiune și sunt obișnuit încapsulate, fără infiltrarea țesuturilor vecine, pe care însă le pot comprima, prin efectul de masă, cu consecințe negative asupra funcției acestora.

Tumorile maligne metastazează prin vasele de sânge, limfatice sau pe calea seroaselor în marile cavități. Tumorile benigne rămân localizate și nu metastazează.

TUMORI BENIGNE	TUMORI MALIGNE
Diferențiate histologic	Nediferențiate (anaplazice)
Mitoze rare	Mitoze frecvente
Creștere lentă	Creștere rapidă
Circumscrie și încapsulate	Infiltrative și neîncapsulate
Neinvazive și compresive	Invazive și distructive
Nemetastazante	Metastazante

Tabelul 1.1. Diferențe între tumorile benigne și cele maligne

Celulele maligne tind să fie „anaplazice” sau mai puțin diferențiate decât celulele normale din țesuturile de origine. Este posibil ca celulele anaplazice să provină dintr-un progenitor tisular pluripotent (celulă stem) care a fost blocat într-o etapă precoce de diferențiere. Tumorile benigne sunt de obicei asemănătoare cu țesuturile în care iau naștere.

Tumorile maligne au de regulă o rată de creștere mai rapidă decât cele benigne. Odată ce ajung într-un stadiu detectabil clinic, celulele maligne prezintă o rată rapidă de creștere, cu invazia țesuturilor înconjurătoare într-un interval de săptămâni sau luni, spre deosebire de cele benigne care cresc în general lent, în decurs de mai mulți ani.

Tumorile maligne continuă să crească chiar și în condițiile spoliei nutritive a gazdei, ducând în cele din urmă la deces. Ele comprimă și invadează țesuturile vecine, metastazează în organele vitale (creier, măduvă, pulmon, ficat) determinând compromiterea funcțiilor vitale ale gazdei. Efectele cele mai frecvente sunt: cașexia, hemoragia și infecțiile.

Confirmarea diagnosticului de tumoră malignă se obține pe baza examenului anatomopatologic macro- și microscopic, completat dacă e cazul de investigații de imunohistochimie sau microscopie electronică.

Originea clonală

Studiile cu markeri genetici (prezența anomaliilor cromozomiale) au demonstrat că marea majoritate a cancerelor provin dintr-o singură celulă, deci au origine clonală.

Dovezile naturii monoclonale ale cancerelor sunt:

- analiza expresiei genelor localizate pe cromozomul X (gena G6PD);
- analiza cariotipică (prezența anomaliilor cromozomiale specifice: deleții, translocații);
- rearanjarea genelor imunoglobulinelor;
- rearanjarea genelor pentru receptorul celulei T;
- mutațiile oncogenelor specifice;
- mutațiile genelor supresoare tumorale.

Evoluția multistadială

Fiecare cancer, la fiecare pacient, exprimă o succesiune cronologică de evenimente celulare ce conduc la nașterea tumorii maligne. Cascada de evenimente ce transformă o celulă normală, de obicei o celulă clonogenă (celulă stem), într-un cancer este descrisă prin termenul de carcinogeneză. Acest proces multistadial, determinat de apariția de leziuni genetice și epigenetice, conduce la modificări ireversibile ale celulelor gazdei, cu dobândirea în final a unui fenotip malign. Sumarea temporală a acestor procese este numită istorie naturală a cancerelor sau progresie biologică a cancerului.

Cel puțin șase stadii au fost descrise până în prezent, ilustrând cronologia secvențială a carcinogenezei: inițierea, creșterea, promoția, conversia, propagarea și progresia (ce include fenomenele de invazie și metastazare). Acești termeni descriu concepte operaționale pentru evenimente moleculare mai mult sau mai puțin cunoscute. În prezent, cele mai bine cunoscute informații privesc inițierea, promoția și progresia, ce au fost identificate în carcinogeneza chimică. Din punct de vedere clinic, cancerul prezintă două faze: prima, numită faza preclinică (perioadă de latență sau timp de inducție tumoral) și perioada clinică (simptomatică).

Perioada de latență are o durată variabilă: de la foarte scurtă, de câteva luni după inițiere, (de exemplu în limfomul Burkitt), la câțiva ani (ex. cancer de plămân, colon, vezică urinară). S-a apreciat că perioada preclinică medie pentru cele mai multe cancere este de 15-20 de ani putând atinge chiar 40-50 ani. În timpul perioadei preclinice nu este posibilă evidențierea unor anomalii moleculare sau celulare. Pacientul nu prezintă semne de boală. Faza preclinică durează circa 75% din durata totală a istoriei naturale a dezvoltării unui cancer. Natura asimptomatică a fazei preclinice permite dezvoltarea unei tumori până la dimensiuni de 1cm^3 , ce conține circa 1 bilion de celule canceroase, înainte de apariția simptomelor, ce permit diagnosticul. Sunt necesare circa 30 de dublări ale volumului tumoral, din momentul nașterii primei celule inițiate, pentru a produce o tumoră detectabilă clinic. Se apreciază că decesul pacientului se corelează cu acumularea unui număr de 10^{12} celule maligne. În timpul fazei preclinice cancerul poate dezvolta micrometastaze în orice organ sau țesut al gazdei.

Perioada clinică începe odată cu momentul diagnosticului. La acest nivel apar simptomele clinice și este necesară începerea tratamentului. Perioada clinic-manifestă reprezintă 25% din istoria naturală a unei neoplazii. Dacă cancerul nu este sau nu poate fi tratat curativ în timpul acestei faze, pacientul va deceda prin evoluția neoplasmului.

Terminologie

În legătură cu cancerul sunt utilizați frecvent termenii de: hiperplazie, displazie și anaplazie (sufixul „-plazie” = formare, iar prefixele „ana-”, „dis-” și „hiper-” atribuie cuvintelor semnificația lor unică).

Hiperplazia este o proliferare celulară excesivă indusă de stimuli cunoscuți și este un proces controlat care încetează după dispariția stimulilor declanșatori. Hiperplazia poate fi fiziologică (în cursul sarcinii, alăptării, efortului), compensatorie (plăgi, fracturi osoase, procese reparatorii) și patologică, dacă excesul celular depășește limitele fiziologice. Creșterea tumorală nu se supune nici uneia din aceste condiții, iar modificările neoplazice pot surveni într-un țesut eventual hiperplazic.

Displazia semnifică o perturbare în mărimea, forma și organizarea celulelor și țesuturilor ca urmare a perturbării creșterii și diferențierii datorită unor factori iritativi, inflamatori sau hormonal. Displazia este anormală, dar nu semnifică încă malignitatea.

Deoarece hiperplazia și displazia preced adesea cu luni și ani dezvoltarea cancerului, recunoașterea și tratamentul lor adecvat contribuie la prevenirea neoplasmelor (profilaxie secundară). De exemplu, frotiul citovaginal Papanicolau permite diferențierea între normal, displazie și neoplazie, fiind o metodă prețioasă ce permite depistarea precoce a cancerelor de col uterin.

Anaplazia reprezintă pierderea organizării structurale și funcționale a celulelor, întâlnită în mod particular în procesele tumorale maligne. În general, celulele au aspecte nediferențiate sau primitive și nu își mai dezvoltă structurile specializate caracteristice țesutului de origine. Modificările morfologice constau în atipii accentuate de formă și

mărime, realizând uneori monstruoziități celulare foarte evidente la microscopul optic. Această abatere gravă morfologică și funcțională a celulelor neoplazice de la tipologia țesuturilor de origine este reflectată de noțiunea de „grad de diferențiere” („grading tumoral”), element morfologic și prognostic extrem de semnificativ.

Cancerul, boală genetică

Cancerul este o boală genetică. Progresia de la un țesut normal spre un cancer invaziv are loc în decurs de 5-20 de ani și este influențată de factori genetici ereditari precum și de modificările genetice somatice.

Progresia cancerului este derivată din acumularea unor modificari genetice. Astfel, unele modificări oncogenice contribuie la instalarea creșterii necontrolate și pierderea senescentei. Alte modificări genetice determină creșterea necontrolată prin activarea semnalelor stimulatorii de creștere și a căilor de transducție. Unele oncogene determină creșterea necontrolată prin alterarea punctelor de control a ciclului celular. Creșterea necontrolată poate fi determinată prin dereglarea nivelelor factorilor de transcripție ADN. Alte modificări genetice (în afara celor ce determină creșterea necontrolată) sunt necesare pentru instaurarea fenotipului invaziv și metastazant. Procesele de invazie și metastazare includ cascade multistadiale ce implică căi de reglare pozitive și negative. Invazia cancerului și angiogeneza sunt procese fiziologice necontrolate. Instabilitatea genică predispune la diseminarea malignă. Instabilitatea poate avea loc atât la nivel macrosomal (cariotipul cromosomal) cât și la nivel microsomal (secvența ADN, copiere, fidelitatea reparării).

Rearanjamentele cromosomiale pot activa protooncogene sau pot deleta regiuni ce conțin genele supresoare. Pierderea heterozigozității este caracteristica inactivării genelor supresoare în progresia cancerului. Defectele de telomereză pot afecta controlul creșterii ca și instabilitatea genetică. Mutațiile ADN celular pot activa oncogene sau inactiva genele supresoare. Defectele în repararea mecanismelor contribuie la acumularea altor mutații genice ce alimentează progresia cancerului. Defectele genice determină o inhibiție a căilor de control a morții celulare (unul din mecanismele importante ale tumorigenezei).

Bibliografie selectivă

1. Nery R. - Cancer-an enigma in biology and society, Croom Helm, London & Sydney, 1986,1-5.
2. Schweitzer D.N. - Cancérologie clinique, Ed. Masson, Paris, 1998.

CAPITOLUL 2

EPIDEMIOLOGIA CANCERELOR UMANE

La începutul secolului XXI cancerul continuă să rămână o problemă majoră de sănătate publică în toate țările lumii ocupând locul al II-lea ca mortalitate după bolile cardiovasculare.

Epidemiologia este știința studiului distribuției și determinantilor bolilor (factori de răspândire, condiții, cauze) în populația umană.

Epidemiologia cancerului se ocupă cu studiul răspândirii cancerului în populația umană în funcție de: sex, vârstă, profesie, spațiu și timp, precum și a factorilor de risc ce contribuie la aceste fenomene. Scopul principal al studiilor epidemiologice în cancer este constituie investigarea cauzelor acestora și identificarea factorilor implicați în producerea acestor boli. Epidemiologia oncologică a furnizat informații remarcabile cu privire la cauzele cancerelor în diferite populații ale lumii, contribuind la progresele terapiei cancerului din ultimii 30 de ani.

Epidemiologia are mai multe aspecte:

1. Demonstrarea variațiilor incidenței geografice și temporale;
2. Corelarea incidenței în diferite comunități, cu prevalența agenților de mediu și sociali;
3. Compararea grupurilor de persoane cu și fără cancer;
4. Intervenția privind eliminarea agenților suspecți și observarea rezultatelor;
5. Observații cantitative care testează aplicabilitatea la om a modelelor și mecanismelor prin care este produsă boala.

Epidemiologia cancerului cuprinde 3 mari ramuri: descriptivă (studiul răspândirii cancerelor în populație), analitică (studiul cauzalității unor factori de mediu asupra cancerelor) și experimentală (ce verifică prin experimente pe animale ipotezele identificate în prima parte).

Primele constatări epidemiologice au aparținut clinicienilor, precum observația de la începutul secolului al XVIII-lea asupra frecvenței crescute a cancerului de sân la călugărițe, în relație cu celibatul. În 1775, medicul englez Sir Percival Pott atrage atenția asupra posibilei apariții a cancerului scrotului la tinerii hornari. Rigoni Stern publică în 1844 un raport referitor la cancerul uterin și mamar în populația feminină din Verona. În acest studiu autorul compară frecvența acestor localizări ale cancerului la femeile căsătorite și necăsătorite arătând relația dintre starea maritală și boală. În 1879, Volkmann și Bell au observat cancere de piele la muncitorii a căror tegumente au venit în contact cu tanin sau ulei de parafină (care conțin hidrocarburi aromatice policiclice). Odată cu dezvoltarea industriei și lărgirea spectrului profesional au fost observate tot mai multe relații de asociere între diverși factori de mediu și cancer.

Elemente de epidemiologie oncologică descriptivă

În cadrul epidemiologiei descriptive se urmărește identificarea unui proces epidemiologic, urmată de măsurarea și descrierea sa. În acest scop se înregistrează cazurile, se reconstituie evoluția fenomenului epidemiologic până la depistare și se stabilesc criteriile de distribuție ale bolii în colectivitatea implicată. Epidemiologia descriptivă realizează practic un repertoriu al diferiților indicatori de morbiditate și mortalitate. Investigațiile statistice se bazează pe registrul național de cancer, pe incidență (cazuri noi diagnosticate) și statisticile mortalității.

Indicatori de morbiditate (de boală)

A. Incidența

Cea mai bună măsură a frecvenței cancerului este numărul cazurilor noi (incidența) ce survin într-o populație, exprimată ca număr de cazuri la 100.000 de persoane anual.

$$\text{Incidența} = \frac{\text{Număr de cazuri noi de cancer într-un anumit moment}}{\text{Populația totală în acel moment}} \times 100.000$$

Se numește „nivel brut de incidență” numărul real de cazuri observat în fiecare an în populație. Cel mai frecvent se utilizează nivelele standardizate prin raportarea la o populație de referință (populație standard), ce permit cele mai bune comparații de la o țară la alta. Standardizarea se face ținând cont de structura pe grupe de vârstă a populației. Această metodă permite compararea cu mai multă precizie a incidenței cancerelor între țări în care speranța de viață poate varia cu 20-30 de ani față de cea a populației de referință.

Registrul de cancer

Registrele de cancer sunt un sistem complex de colectare, înregistrare și prelucrare a datelor legate de incidența cazurilor de cancer dintr-un teritoriu sau spital.

Registrele de cancer pot fi populaționale sau spitalicești. Registrele populaționale conțin datele unui județ sau de pe ansamblul unei țări. Aceste registre furnizează informații despre o anumită populație prin înregistrarea riguroasă a unui set de date standard despre fiecare caz nou de cancer apărut în teritoriul acoperit de registru.

Obiectivele registrului populațional al cancerului sunt:

- cunoașterea incidenței cancerului și a localizărilor anatomice pe sexe, grupe de vârstă și mediu socio-economic;
- evidențierea unor schimbări de incidență a cancerului și stabilirea tendințelor evolutive;
- determinarea supraviețuirii prin confruntarea deceselor cu cazurile noi înregistrate.

În unele țări există registre spitalicești de cancer care permit urmărirea evoluției mortalității în timp, în funcție de tratamentele urmate. Datele colectate din aceste registre sunt utilizate pentru alcătuirea unui fișier spitalicesc european de cancer.

Se observă o creștere a incidenței pentru plămân, stomac, sân, cancer colorectal, cu diferențe între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare, unde sunt mai frecvente cancerurile de ficat, esofag, cap-gât, col uterin.

Riscul de cancer crește cu vârsta, vârsta medie a deceselor prin cancer fiind de aproximativ 62 de ani. La copil, predomină tumorile embrionare care au o repartiție tricincinală: 0-5 ani (50% din cazuri), 5-9 ani (25%) și 10-14 ani (25%).

B. Prevalența

Prevalența reprezintă estimarea numărului total de persoane (cazuri noi și preexistente) cu cancer ce sunt în viață la un moment dat (prevalența punctiformă) sau după o perioadă definită de timp (prevalența periodică). În mod curent prevalența este utilizată pentru a descrie răspândirea unei boli într-o comunitate.

Ea poate fi exprimată ca număr de cazuri la 100.000 de indivizi. Prevalența crește odată cu incidența (numărul de cazuri) ce survin într-o comunitate și cu durata bolii și descrește cu mortalitatea și cu ratele de vindecare. În mod simplist prevalența poate fi obținută înmulțind incidența cu durata medie a bolii.

$$\text{Prevalența} = \frac{\text{Numărul de persoane cu cancer într-un anumit moment}}{\text{Populația totală în acel moment}} \times 100.000$$

C. Riscul de cancer

Reprezintă probabilitatea ca o persoană să facă cancer în cursul vieții sale. Rata de risc este cumulativă, ceea ce permite calcularea sa în funcție de vârstă. Ea reprezintă suma ratelor specifice pentru fiecare an de viață (în practică, aprecierea ratelor se face pe intervale de 5 ani), de la naștere până la vârsta de 74 de ani. De exemplu, rata cumulativă pentru cancerul mamar la peste 74 de ani este pentru femeile americane în jur de 9 la 100.000 locuitori; aceasta înseamnă că o femeie născută în SUA are o șansă de 1/11 de a dezvolta un cancer mamar înainte de 75 de ani. Ratele cumulative 0-74 de ani pentru toate formele de cancer primate împreună sunt cuprinse între 10 și 12% în India, 35 și 40% în Canada la bărbați și respectiv la femei. În general, una din trei persoane are riscul de a dezvolta un cancer (excluzând pe cele cutanate) înaintea vârstei de 75 de ani în țările dezvoltate.

Indici de mortalitate

Mortalitatea

Este definită pe baza datelor colectate din certificatele de deces completate de medici. Nivelul de mortalitate este definit obișnuit pe o perioadă de un an. Acesta este un criteriu important pentru terapeut, iar stabilirea ratei de mortalitate prin cancer depinde de exactitatea cu care sunt înregistrate decesele. Ratele de mortalitate sunt exprimate ca număr de decese la 100.000 de locuitori pe an. Incidența este un parametru mai fidel decât mortalitatea privind evoluția numărului de cazuri în funcție de timp, într-un anumit teritoriu sau țară urmărite.

$$\text{Mortalitatea} = \frac{\text{Număr decese prin cancer într-un anumit moment}}{\text{Populația totală în acel moment}} \times 100.000$$

Odată cu descreșterea mortalității prin bolile infecțioase (precum tuberculoza) în țările Europei de Vest, bolile cardiovasculare și cancerul reprezintă principalele cauze de deces. Creșterea constantă a numărului de decese prin cancer în numeroase țări este dependentă de o serie de factori demografici (creșterea populației vârstnice), diagnostici (existența facilităților diagnostice) și terapeutici (procedurile de tratament a cancerului înainte de deces).

În țările dezvoltate, mortalitatea prin toate cancerurile este mai crescută la sexul masculin decât la cel feminin. Ratele de mortalitate mai crescute la sexul masculin sunt datorate diferențelor în localizarea anatomică a cancerelor la cele două sexe. La bărbați există o incidență mai crescută a cancerelor cu vindecabilitate scăzută (plămân, prostată, esofag, stomac) în timp ce la femei cancerurile cele mai frecvente au un prognostic mai bun (sân, uter).

Indicii de morbiditate și mortalitate pot fi apreciați în funcție de structura populației luate în studiu: categoriile de vârstă, repartiția pe sexe, profesia, distribuția geografică și temporală.

Vârsta

Este cel mai important factor pentru riscul de cancer. Pentru majoritatea cancerelor epiteliale, ratele de incidență cresc constant de-a lungul vieții. Această relație între vârstă și incidență a fost interpretată ca o cumulare a efectului carcinogenic al expunerii la diferite substanțe exogene în cursul vieții.

Nu toate cancerurile exemplifică această caracteristică: astfel, cancerurile testiculare cunosc un vârf de incidență între 20-34 de ani iar leucemiile acute limfoblastice sunt mai frecvente între 3-4 ani.

Incidența la persoanele vârstnice crește adesea mai puțin rapid decât la cele tinere și acest aspect poate fi diferit între diversele țări precum în cazul cancerului mamar pentru care incidența postmenopauză diferă de la aspecte de creștere continuă (Europa) la cele de descreștere (USA, Canada, Japonia).

Sexul

Una dintre trăsăturile cele mai evidente ale cancerului este profilul incidenței în funcție de sex: ratele de incidență specifice vârstei sunt mai crescute la sexul masculin decât la sexul feminin. Cu excepția unor diferențe explicabile prin nivelul diferit al expunerii la carcinogeni, diferențele de incidență la cele două sexe nu pot fi explicate decât prin participarea unor factori biologici încă obscuri.

Astfel, în afară de cancerul ovarian și mamar, cancerurile colonului, vezicii urinare, tiroidei și melanomul malign sunt mai frecvente la femei. Incidența cancerului de sân a crescut cu 33%, în perioada 1975-1985. Dar creșterea cea mai semnificativă o prezintă cancerul bronhopulmonar, a cărui incidență a crescut cu 73%, în aceeași perioadă, probabil din cauza adoptării obiceiului fumatului de către femei în multe regiuni ale lumii.

Cancerurile oculare, ale glandelor salivare și ale colonului drept au o frecvență aproximativ egală la ambele sexe.

Cancerul bronhopulmonar reprezintă cel mai frecvent cancer la sexul masculin cu o creștere de 44% în perioada 1975-1985. Alte forme de cancer care au crescut semnificativ în aceeași perioadă sunt: cancerurile colo-rectale, prostată, vezică urinară, ORL, melanom și limfoame (mai ales cele non-hodgkiniene). Deși unele dintre aceste canceruri pot fi datorate unei precizii mai crescute a metodologiei de estimare, totuși există și o reală componentă etiologică ce a contribuit la această creștere.

Variațiile geografice

Fiecare tumoră malignă are distribuția sa particulară. Unele canceruri sunt distribuite în întreaga lume, în timp ce altele prezintă incidențe crescute în unele regiuni și scăzute în altele. De exemplu, cancerurile pulmonare sunt frecvente la bărbații albi din America de Nord (109%000 pe an) și foarte rare în Bombay (15,7%000). Cancerul de stomac este frecvent în Japonia (79,6%000) și rar în Bombay (8,9%000). Cancerul de sân are o incidență crescută la femeile albe din Europa și SUA (82,7 la 100000 de locuitori), o incidență medie în Danemarca (63,1 la 100000 de locuitori) și scăzută în Japonia (22%000).

Poate mai mult ca oricare alt cancer, cancerul esofagian este caracterizat printr-o enormă variație a incidenței în întreaga lume (de ex. 200 la 100.000 femei și 165%000 la bărbați în regiunile caspice ale Iranului; 1,2 la 100.000 bărbați și 0,2%000 la femei în județul Cluj, România).

Variațiile temporale

Incidența și frecvența unei localizări canceroase evoluează în timp. Astfel, cancerul bronho-pulmonar este tumora a cărei mortalitate a crescut cel mai mult în ultimele decenii (+185% la bărbat și o creștere remarcabilă și la femei de +239% plecând însă de la cifre mult mai joase). Cancerele colorectale au rămas stabile la sexul masculin și sunt în scădere ușoară în unele țări. Numărul de decese prin cancerele de sân este stabil timp de mai multe decenii, reprezentând 10% din cazurile de deces la femei, în timp ce decesele prin cancerele de col uterin au diminuat considerabil (cu peste 50% în țările în care depistarea precoce este bine aplicată).

Anchetele epidemiologice

Culegerea datelor epidemiologice se poate face retrospectiv sau prospectiv.

Anchetele *retrospective* au demonstrat o creștere reală a cancerului aparatului respirator și a celui mamar, respectiv scăderea incidenței cancerului gastric.

Anchetele *prospective* au rolul de a identifica grupele cu risc crescut de apariție a cancerului, pe diferite localizări, în funcție de diverși factori; de fapt, depistarea în masă și diagnosticul precoce se rezumă la identificarea și precizarea grupelor de populație cu risc crescut.

*Metode de investigare a factorilor de risc**1. Cohorta*

Grupurile de persoane care vor fi studiate sunt definite prin caracteristici (sau expuneri), care survin înainte de apariția neoplaziei de cercetat; grupurile sunt observate pe timpul necesar determinării apariției bolii ce s-ar putea dezvolta în acea cohortă.

	Bolnavi	Sănătoși
Expuși	A	B
Neexpuși	C	D

Riscul de boală cu expunere = $A/(A+B)$

Riscul de boală fără expunere = $C/(C+D)$

Riscul relativ datorat expunerii = $\frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$

Riscul *relativ* este raportul dintre frecvența bolii în populația neexpusă și frecvența în populația expusă; este mai mare ca 1, când riscul crește cu expunerea.

Riscul *atribuabil* este diferența dintre frecvența bolii în populația expusă și frecvența în cea neexpusă.

2. Studii caz-control

Grupurile se selectează după cum au sau nu boala, fiind comparate caracteristici care ar putea fi relevante pentru cauză; este necesar controlul atent al partenerilor pentru ca cercetarea să fie validată.

	Expuși	Neexpuși
Cazuri	a	b
Control	c	d

$$\text{Raportul expunerii (odds ratio) aproximează riscul relativ (RR)} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

Rezultatele pot fi falsificate însă prin erori metodologice, părtiniri (bias) sau caracteristici neuniforme ale lotului studiat. Criteriile pozitive prin care asocierile epidemiologice au o cauză posibilă sunt (Hill, cit. Holland):

- Evidențe privind experimente pe om nu pot exista; există însă posibilitatea de trialuri cu factori potențiali protectori față de efectul unui agent cancerigen.
- Puterea asocierii prin cuantificarea riscului relativ.
- Asocierea temporală: expunerea a precedat boala.
- Gradientul de risc: relația dintre creșterea nivelului expunerii și creșterea riscului.
- Sensul biologic bazat pe cunoștințele experimentale actuale.
- Sensul epidemiologic.
- Specificitatea asocierii.

Factori sau clase de factori de risc	Procentul deceselor prin cancer (acceptabil estimat)
- Tutun	25 – 40
- Alcool	2 – 4
- Dietă (inclusiv obezitate)	10 – 70
- Comportament reproductiv și sexual	1 – 13
- Ocupație	1 – 8
- Poluare	1 – 5
- Factori iatrogeni	0,5 – 3
- Factori geofizici	2 – 4

Tabelul 2.1. *Proporțiile deceselor prin cancer atribuabile diferiților factori de risc*

Epidemiologia cancerului în România

Incidența globală a cancerelor în România în 1995 era de 350,27%ooo, cu 193,14 cazuri la 100000 locuitori la bărbați și 157,13 cazuri la 100000 locuitori la sexul feminin.

În ultimele decenii România a înregistrat modificări profunde în structura morbidității și mortalității prin cancer. Astfel, frecvența tumorilor maligne a crescut rapid, acestea ocupând locul doi între cauzele de mortalitate după bolile cardiovasculare.

Impactul puternic al bolii canceroase în România este indicat nu numai de numărul mare de decese prin cancer (38.000 anual, adică 13-14% din totalul deceselor) dar și de numărul cazurilor noi (aproximativ 45.000 anual). La aceasta se adaugă numărul persoanelor bolnave de cancer aflate în viață, adică aproximativ 200.000 cazuri.

Evoluția în timp a incidenței principalelor localizări canceroase s-a făcut în mod diferit (urmărirea s-a realizat pe perioada de timp dintre 1958 și 1998).

În localizările la nivelul aparatului digestiv, la ambele sexe, incidența cancerului stomacului scade de la 34,33%ooo la 16,12%ooo la bărbați (- 53%), iar la femei de la 19,34%ooo la 6,00%ooo (- 69%).

În schimb, cancerul de colon și rect înregistrează o creștere de la 4,83%ooo la 12,34%ooo la bărbați (+ 155%) și la femei de la 4,72%ooo la 8,36%ooo (+ 72%).

Cancerul cavității bucale prezintă o creștere considerabilă exclusiv la sexul masculin cu 300%, precum și cancerul faringelui cu 23%.

Cancerul laringelui crește cu 80% (de la 3,39%ooo la 6,10%ooo) la sexul masculin.

Cancerul bronho-pulmonar înregistrează o creștere considerabilă a mortalității atât la sexul masculin: de la 19,25%ooo la 45,69%ooo (+ 137%) cât și la sexul feminin: de la 4,64%ooo la 7,55%ooo (+ 63%).

La femei, cancerul uterin scade pe ansamblu de la 21,10%ooo la 14,79%ooo (- 30%), dar se petrece o inversare a structurii: localizarea la nivelul corpului scade de la 13,79%ooo la 3,60%ooo (- 74%), în timp ce cancerul de col uterin crește de la 7,31%ooo la 11,19%ooo (+ 53%).

Cancerul mamar la sexul feminin cunoaște o creștere importantă: de la 5,72%ooo la 16,01%ooo, creștere cu +180%, ceea ce face ca această localizare să devină principala cauză de deces prin cancer și în România, creșterea fiind mai importantă în mediul urban.

Dintre hemopatiile maligne, leucemiile cresc cu 29% la bărbați și cu 38% la femei.

Cifra de mortalitate de 142,95 la 100.000 locuitori situează România în rândul țărilor cu mortalitate medie prin cancer.

Mortalitatea nu este uniformă pe întreg teritoriul țării și poate fi grupată în trei zone:

- municipiul București (204,76‰), județele din vestul țării (Arad, Timiș, Bihor) și județul Cluj cu mortalitate de peste 165‰;
- centrul țării cu valori peste media pe țară dar sub 165‰: Sibiu, Mureș, Sălaj, Alba și câteva județe precum Brăila, Prahova, Teleorman, Botoșani;
- restul țării, sub media națională, cu valorile cele mai scăzute în județele Gorj și Bacău.

În ultimii ani mortalitatea prin tumori maligne în țara noastră este într-o continuă creștere datorită:

- scăderii mortalității generale;
- creșterii duratei medii de viață a populației;
- ameliorării calității diagnosticului și precizării cauzelor de deces și creșterii acurateții raporturilor statistice;
- creșterii reale a incidenței și mortalității prin cancer ca urmare a schimbării continue a condițiilor de viață și muncă.

Global, mortalitatea prin tumori maligne (standardizată după standardul mondial al populației) crește la bărbați cu 33,90%: de la 114,44%ooo la 153,23%ooo și rămâne aproape staționară la sexul feminin: 90,69%ooo față de 90,23%ooo.

Cancerul gastric a reprezentat principala cauză de deces prin tumori maligne în România până în 1968, de la 38,5‰ descrescând ulterior în 1987 la 22,71‰, locul său fiind luat la sexul masculin de cancerul bronhopulmonar și de cel mamar la femei.

La femei cancerul gastric a manifestat aceeași tendință de descreștere de la 27,2‰ în 1962 ajungând la 11,63‰ în 1987 când a fost depășit de cancerul mamar și de cel de col uterin.

Se remarcă o creștere mai rapidă a mortalității prin cancer în mediul urban comparativ cu cel rural la majoritatea localizărilor.

Bibliografie selectivă

1. Boyle P.- Cancer epidemiology, în Pollock RE (ed) - UICC Manual of Clinical Oncology, Wiley-Liss, Inc.New York, 1999, 131-161.
2. Larra F.- Manuel de Cancérologie, Ed. Doin, Paris, 1989.
3. Roman V., Georgescu M.- Aspecte din dinamica mortalității cancerului în România (1958-1998) în volumul de rezumate: „Programul manifestărilor și rezumatul lucrărilor Congresului Național de Oncologie”, București,14-16 octombrie 1999, R34.
4. Schweitzer D.N.- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.

CAPITOLUL 3

ETIOLOGIA CANCERELOR

Datele furnizate de studiile epidemiologice cu privire la etiologia cancerelor se împart în două categorii:

- cele circumstanțiale, derivate din interpretarea diferențelor de incidență în funcție de sex, vârstă, datele socio-economice și caracteristicile geografice, inclusiv modificarea incidenței în timp la imigranți, precum și corelațiile dintre riscul de cancer și o serie de alte variabile (densitatea populației și poluarea atmosferică);

- argumente derivate din studiile analitice concepute special pentru a testa ipotezele sugerate de prima categorie de date. Asemenea studii iau forma unor rapoarte de cazuri-studii pe cohortă sau de studii intervenționale.

Principalii agenți asociați cu o incidență și mortalitate crescută prin cancer, într-o proporție semnificativă din punct de vedere statistic, sunt:

- dieta;
- fumatul;
- infecțiile;
- comportamentul sexual;
- profesia;
- factorii geografici;
- alcoolul;
- poluarea;
- aditivii alimentari;
- poluanții industriali;
- procedurile medicale.

Majoritatea cancerelor umane sunt determinate de factori exogeni (ocupaționali, dietă, expuneri medicale).

Nu este cunoscută o cauză unică a cancerelor (cu o singură excepție, aceea a cancerelor pulmonare a căror etiologie este în legătură cu fumatul de țigarete în 80% din cazuri), dar se presupune acțiunea mai multor factori exogeni.

Majoritatea epidemiologilor apreciază că numai 2-6% din totalul cancerelor umane este datorat factorilor ocupaționali. Una dintre ultimele estimări presupune că tutunul determină 20-40% din cancer, alcoolul 2-4%, dieta 10-70% (unii autori includ aici și stilul de viață și atribuie acestuia o pondere de 30-60%), comportamentul reproductiv și sexual 1-13%, consumul de medicamente sau alte proceduri medicale 0,5-3%, factorii geografici (în principal expunerile solare) 2-10% iar infecțiile parazitare sau virale 1-10%. Suprinzător, unii autori atribuie numai 1-5% din decesele prin cancer poluării aerului și apei.

Factorii exogeni

Fumatul de țigarete

Epidemiologii atribuie mai mult de 25-40% din totalitatea deceselor prin cancer fumatului și în principal fumatului de țigarete. Acesta se corelează în special cu neoplasmul bronho-pulmonar, dar și cu alte tipuri de cancer precum cel al cavității bucale, faringelui, vezicii urinare, laringelui, esofagului.

Implicarea fumatului în dezvoltarea cancerului este susținută de următoarele argumente:

- relația înalt semnificativă dintre fumatul de țigarete și mortalitatea prin cancer pulmonar, riscul de cancer pentru toți fumătorii fiind de 11-22 de ori mai crescut față de nefumători; fumătorii moderați prezintă un risc intermediar;

- existența unei relații doză–efect între consumul de țigarete și riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar la ambele sexe; mortalitatea este semnificativ crescută prin acțiunea sinergică a altor factori: expunerea concomitentă la radiații (minerii fumători din minele de uraniu), expunerea profesională la azbest, alte noxe urbane;

- sistarea fumatului determină o scădere semnificativă a riscului și a mortalității prin cancer pulmonar în comparație cu cei ce continuă să fumeze;

- prezența displaziei bronșice (leziune premalignă) la fumători;

- inhalarea cronică a fumului de țigarete sau instilarea intratraheală a diferitelor componente din fumul de țigară determină cancer pulmonar la animalele de experiență (câini și hamsteri);

- studiile pe celule în cultură demonstrează că diverșii constituenți din fumul de țigară ca și extrasele condensate din acesta determină transformarea malignă a celulelor tumorale;

- izolarea din fumul de țigară a unor carcinogeni chimici compleți și a unor cocarcinogeni (promotori tumorali) cu activitate certă în determinarea cancerului: hidrocarburi aromatice policiclice, nitrozamine, amine aromatice, hidrazina, nichel, cadmiu, poloniu.

Ratele de incidență ale cancerului pulmonar au început să scadă lent numai în unele țări care au adoptat o politică fermă antifumat (SUA), datorită reducerii consumului de tutun. Creșterea spectaculoasă a incidenței cancerului pulmonar la sexul feminin este în relație directă cu adoptarea obiceiului fumatului de către acest sex. Din acest moment, ratele de incidență a cancerului pulmonar la sexul feminin sunt în creștere, iar prezumțiile sunt în continuare sumbre până la începutul mileniului următor.

Alcoolul

Consumul de alcool este în relație cauzală cu cancerul cavității orale, faringelui, laringelui, esofagului și ficatului. Alcoolul acționează sinergic în asociere cu fumatul în determinarea unora din cancerul menționat. În cazul cancerelor de ficat, există argumente puternice că acesta determină ciroză, care este un factor determinant al hepatocarcinomelor, datorită acțiunii leziunilor cronice determinate de abuzul de alcool.

Alcoolul pur nu este carcinogen prin el însuși și pare să-și exercite efectele carcinogene secundar leziunilor tisulare (precum în ciroza hepatică) sau prin facilitarea asimilării carcinogenilor prin expunerea tisulară (în cancerul cavității bucale și a celui esofagian). Implicarea alcoolului în etiologia cancerului mamar nu este susținută încă de date certe. Nu pare să existe nici o relație cu cancerul de stomac, colon, pancreas sau pulmon.

Dieta

Există numeroase date în favoarea ideii că dieta este un factor implicat în etiologia unor canceruri precum cele de colon, stomac, pancreas, sân, ovar, corp uterin, prostată. Au fost formulate mai multe ipoteze cu privire la factorii alimentari pentru a explica variațiile incidenței unui anumit neoplasm în diferite țări. Consumul de pește afumat și carne conservată prin fum (Japonia) a fost incriminat în producerea cancerului de stomac.

Datele epidemiologice indică faptul că un consum crescut de grăsimi, proteine și sare și o dietă săracă în fibre vegetale (SUA, Europa vestică) sunt asociate cu un risc crescut pentru cancerul de colon. Incidența cancerului mamar este de asemenea crescută în țările unde există un consum crescut de grăsimi saturate (SUA, Scandinavia). Incidența cancerului mamar la descendenții emigranților japonezi în SUA este la fel de mare ca și la populația americană autohtonă și mult mai mare față de locuitorii din Japonia, fapt ce sugerează un rol important al dietei.

Procesul de preparare al alimentelor poate determina substanțe cu potențial carcinogen. Astfel, benzpirenul și alte hidrocarburi policiclice aromatice pot fi produse prin piroliză atunci când carnea este friptă sau afumată.

O serie de substanțe adăugate alimentelor pentru a le conserva sau pentru a le conferi culoare, gust, aromă sau o anumită consistență pot determina efecte potențial mutagene, motiv pentru care unele au fost chiar îndepărtate de pe piață. De exemplu, un conținut crescut de zaharină determină la șoareci cancer vezical. La oameni nu există dovezi epidemiologice clare privind implicarea zaharinei în etiologia cancerelor.

Conținutul de nitriți sau nitrați (nitrații pot fi reduși în nitriți în tractusul gastro-intestinal prin intervenția *Helicobacter pylori*) al alimentelor, și în special al cărnii, reprezintă un alt subiect controversat. Faptul că nitriții se combină cu aminele secundare pentru a forma nitrozamine în tractul gastrointestinal, reprezintă un argument esențial pentru diminuarea consumului de nitriți ca aditivi alimentari.

Factorii din dietă pot juca și un rol protector. Astfel, un consum crescut de legume și fructe cu conținut ridicat de fibre a fost asociat constant cu un risc scăzut pentru cancerul de colon. Asemenea argumente sunt disponibile și pentru cancerul de stomac și alte cancere epiteliale precum cele de plămân, faringe, laringe, esofag și sân.

Factorul ocupațional și industrial

Procesele chimice industriale sunt recunoscute sau suspectate ca având un rol etiologic în dezvoltarea unor cancere. Factorul ocupațional ar fi responsabil de circa 2-4% din totalitatea deceselor prin cancer. Acești factori au fost identificați datorită asocierii strânse între unele cancere și expunerea la factorii ocupaționali sau la noxele industriale.

Relația de asociere este susținută de următoarele argumente:

- creșterea incidenței cancerelor de vezică urinară la muncitorii expuși la compusul chimic 4-amino-difenil;
- expunerea ocupațională la fibrele de azbest determină o creștere a incidenței cancerelor pulmonare, mezoteliomelor și cancerelor digestive. Fumatul de țigarete și expunerea la azbest acționează sinergic în producerea cancerelor;
- creșterea frecvenței leucemiei la muncitorii expuși la benzen;
- muncitorii expuși la bis-clorometileter prezintă un risc crescut pentru cancerul pulmonar microcelular (small cell);
- există un risc crescut de cancer pulmonar la cei din industria cromului;
- expunerea profesională la 2-naftilamină este cunoscută de mai mult timp a determina cancer de vezică urinară;
- profesiile care presupun expuneri la cărbune, gudron, vaselină și ulei ars (cu conținut ridicat de hidrocarburi aromatice policiclice) sunt asociate cu un risc crescut pentru cancerul de piele, plămân, vezică urinară și tract gastrointestinal;
- incidența crescută a osteosarcomelor la muncitorii din industria reclamelor fluorescente (unde se utilizează vopsele fosforescente ce conțin radium și mezothorium).

Erbicidele

Sunt un grup heterogen de substanțe chimice larg utilizate în agricultură, silvicultură și grădinărit. Erbicidele utilizate includ printre componente acidul 2,4 diclorofenoxiacetic (cunoscut și ca „agentul Orange”), 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), triazine, amide, benzoați, carbonați, trifluoruri și uracili. Erbicidele sunt implicate în creșterea incidenței unor cancere precum cele de colon, plămân, rinofaringe, prostată, ovar, a sarcoamelor de părți moi precum și a unor hemopatii maligne între care leucemiile, mielomul multiplu și limfoamele nonhodgkiniene.

Poluarea atmosferică și a apelor

Dovada că potențialii carcinogeni conținuți în aer sau apă pot determina cancer este bazată pe unele date epidemiologice. Unul dintre aceste argumente este susținut și de relația liniară între doza de carcinogen și numărul cazurilor de cancer. Studiile actuale au estimat rolul poluării atmosferice la procente mai reduse. În metropolele cu poluare atmosferică intensă determinată de conținutul crescut în benzpiren al gazelor de eșapament, nu s-a consemnat o incidență mai crescută a cancerelor pulmonare față de mediul rural.

Deși au fost observate corelații clare între expunerile profesionale la carcinogenii chimici și unele cancere, incidența totală a cancerelor în zonele industrializate nu este mai mare. Mai mult, deși în unele țări au fost raportate diferențe între mediul rural și cel urban pentru câteva cancere umane, acestea tind să dispară în condițiile în care ceilalți factori de mediu sunt asemănători.

Radiațiile ionizante

Efectele carcinogenice ale radiațiilor ionizante au fost descoperite în urma studiilor asupra persoanelor expuse ocupațional, în scop diagnostic sau terapeutic la radiații precum și asupra supraviețuitorilor bombardamentelor atomice de la Hiroshima și Nagasaki din 1945.

În primii ani după descoperirea radiațiilor X (1895-1898) a fost observată apariția epitelioamelor maligne ale pielii (104 cazuri raportate în 1914). În 1944 a fost recunoscut rolul radiațiilor ionizante în creșterea incidenței leucemiilor la radiologi. Tipul de neoplasm apărut la indivizii expuși radiațiilor ionizante depinde de doza de iradiere, vârsta în momentul expunerii și sexul persoanei. Astfel, la 25-30 de ani după iradierea totală a trunchiului, se observă o creștere a incidenței cancerelor de sân, tiroidă, plămân, stomac, glande salivare, tract gastrointestinal și limfoame.

Perioada dintre iradiere și apariția cancerului depinde de mărimea suprafeței iradiate. Tumorile solide și leucemiile asociate cu iradierea prenatală devin evidente în primii 2-3 ani după naștere. Perioada de latență postiradiere în cazul unei expuneri postnatale este de 5-10 ani pentru leucemii și de peste 20 de ani pentru tumorile solide. Creșterea incidenței leucemiilor și tumorilor solide este mai evidentă după iradierea prenatală decât în cazul celei postnatale. Datele actuale sugerează că riscul descrește odată cu creșterea vârstei în momentul iradierii.

Radiațiile ultraviolete

Este cunoscut de mai mult timp că expunerea la radiațiile ultraviolete determină cancere la oameni. Asocierea între cancerul cutanat și expunerea la lumina solară a fost observată în 1907 de către dermatologul William Dubrewith. Radiațiile ultraviolete au energie joasă și penetranță redusă. Deoarece pielea este cea care absoarbe radiațiile, aceasta reprezintă prima țintă pentru carcinogeneză.

Argumentele care susțin asocierea între cancerle cutanate și radiațiile ultraviolete sunt următoarele:

- cancerle cutanate apar predominant în regiunile expuse la lumina solară: cap, gât, brațe, mâini și buze la femei, torace la bărbați;
- cancerle de piele sunt relativ rare la rasa neagră la care pigmentul cutanat protejează pielea de radiațiile ultraviolete;
- incidența cancerelor cutanate și nivelul de expunere la razele solare sunt într-o corelație directă;
- cancerle cutanate pot fi induse în laborator pe animale de experiență prin expunerea repetată la radiațiile ultraviolete;
- afecțiunile asociate cu incapacitatea de reparare a leziunilor ADN determinate de radiațiile ultraviolete sunt asociate cu o frecvență crescută a cancerelor de piele. De exemplu, pacienții cu o boală ereditară numită xeroderma pigmentosum (boală ereditară caracterizată prin deficite genetice de reparare a ADN-ului celular) dezvoltă frecvent cancer cutanat.

Atât leziunile cutanate melanice cât și cele nemelanice sunt asociate cu o expunere intensă la radiațiile ultraviolete, deși relația doză-efect este mai puțin evidentă în cazul melanoamelor.

Cele mai frecvente tipuri de cancer cutanat sunt carcinoamele bazocelulare care sunt invazive local dar nu devin aproape niciodată metastatice. Carcinoamele spinocelulare, mai agresive și cu metastazare mai frecventă, ca și melanomul malign cutanat care este rapid metastazant, sunt cancer cutanat induse mai rar de radiațiile ultraviolete.

Radonul

Este un gaz radioactiv ubiquitar în atmosfera terestră. Rezultă din produsele de degradare radioactivă a ^{236}Ra . Radiumul se găsește în cantități substanțiale în soluri și roci, ca și în materialele de construcții. În unele regiuni geografice radonul poate atinge cantități semnificative.

Studiile epidemiologice au atras atenția că expunerile la nivele crescute de radon determină cancer bronho-pulmonare. Majoritatea acestor studii implică minerii din exploatarea de uraniu. Creșterea incidenței cancerelor pulmonare la minerii din exploatarea de uraniu din Germania și Cehia a fost observată încă de acum 60 de ani. Ulterior, creșterea incidenței cancerelor pulmonare a fost semnalată și la minerii din exploatarea de zinc, fier și fluor. În aceste mine nivelul de radon era, de asemenea, crescut. Riscul de cancer pulmonar crește la minerii fumători.

Din anii '80 s-a semnalat o creștere a incidenței cancerelor pulmonare la cei ce locuiesc în locuințe construite cu materiale bogate în radon. Totuși riscul real este supraestimat, neexistând o asociere semnificativă cu cancerul pulmonar, chiar pentru nivele de expunere de până la 4pCi/l de aer.

Datele actuale pledează pentru faptul că o expunere de sub 4pCi/l de aer poate determina o creștere cu 1% a frecvenței cancerelor pulmonare, în timp ce fumatul de țigarete crește riscul de cancer pulmonar de cel puțin 10 ori.

Cauze iatrogene (chimioterapie, radioterapie, alte tratamente)

Dintre mai multe clase de medicamente care au fost suspicinate a avea un rol carcinogen, medicația citotoxică anticanceroasă (citostaticele) este apreciată a avea un risc crescut de cancer.

Astfel, agenții alkilanți (de exemplu Ciclofosfamida, Clorambucilul, Melphalanul și Busulfanul) sunt cunoscuți a acționa asupra ADN-ului într-o manieră similară cu aceea a carcinogenilor chimici. Alte citostatice, precum antraciclinele (Doxorubicina etc.) și Cisplatinul, au efecte mutagenice la animalele de experiență dar acestea nu au fost demonstrate și la om.

Cancerle secundare survin după o perioadă de latență, în special în urma tratamentelor citostatice efectuate în perioada copilăriei. S-a estimat că 3÷12% din copiii tratați pentru cancer vor dezvolta un nou cancer într-un interval de 20 de ani de la momentul primului diagnostic. Riscul este de 10 ori mai mare față de persoanele fără un asemenea tratament.

Expunerea la radioterapie și la citostatice precum agenții alkilanți (Nitrogen muștar, Ciclofosamidă, Procarbazină sau nitrozuree) este cunoscută ca fiind un factor de risc important pentru cancer. Circa 25% din cei ce dezvoltă un al doilea cancer pot prezenta un sindrom de susceptibilitate genetică precum sindromul Li Fraumeni sau neurofibromatoza.

Cea mai frecventă malignitate care este asociată cu alte cancer secundare pare să fie retinoblastomul (la cei cu această afecțiune sunt frecvente ca a doua malignitate osteosarcoamele și sarcoamele de părți moi).

Tumorile cerebrale sunt semnalate la cei la care s-a efectuat radioterapie craniană. O incidență crescută a limfoamelor maligne a fost observată la cei la care s-a efectuat un transplant de organ, pentru care au primit o perioadă mai lungă de timp medicație imunosupresoare. Cel mai utilizat medicament cu efect imunosupresor este Ciclofosfamida care poate determina limfoproliferări maligne, inclusiv limfoame.

Și alte medicamente au fost suspionate pentru capacitatea lor de a determina cancer. De exemplu, au fost comunicate cazuri de tumori hepatice la pacienți cu afecțiuni hematologice tratați perioade lungi de timp cu steroizi androgenici precum oximetolona.

Mai multe studii indică faptul că abuzul de analgetice conținând fenacetină determină necroză papilară renală. S-a sugerat că aceasta este în legătură cu dezvoltarea ulterioară a carcinomului renal într-un număr de cazuri.

Infecțiile

Cancerul nu este o boală infecțioasă în adevăratul sens al cuvântului. Unele cancer sunt asociate cu infecții predominant virale, dar și de alte etiologii. Amintim asocierea între infecția cu virusul Epstein-Barr și limfomul Burkitt sau între virusul hepatitei B și cancerul de ficat, între infecția cu HTLV 1 și leucemie sau între infecția cu virusurile Papilloma și cancerul de col uterin. Mai multe neoplazii sunt asociate cu infecția HIV precum sarcomul Kaposi, limfoamele non-hodgkiniene cerebrale și boala Hodgkin care survin frecvent la bolnavii aflați în stadiul SIDA.

Infecțiile cu anumiți paraziți par să fie capabile să inițieze o serie de evenimente celulare care culminează cu dezvoltarea neoplaziei la anumiți indivizi.

Cea mai cunoscută asociere este aceea dintre cancerul de vezică urinară și infecția cu *Schistosoma haematobium* sau între infecțiile parazitare cu *Clonorchis sinensis* și *Opistorchis felinus* și cancerul de căi biliare (colangiocarcinom) frecvente în unele regiuni din China. Alte infecții schistosomiale (*S. mansoni* și *S. japonicum*) au fost asociate cu un risc crescut de cancer rectal, dar aceste asocieri nu sunt clar demonstrate.

Dintre infecțiile bacteriene, trebuie amintită asocierea între *Helicobacter pylori* și riscul crescut de cancer gastric.

Factorii endogeni și ereditatea

Hormonii

Printre factorii de risc asociați cancerului de sân sunt incluși: vârsta în momentul menarhei, vârsta la prima sarcină și vârsta la menopauză. Aceste date sugerează un rol al estrogenilor și prolactinei în apariția cancerului mamar. Producția acestor hormoni crește în apropierea menarhei și începe să descrească la femeie după prima sarcină, ceea ce probează un efect protector al sarcinii. Acești hormoni pot acționa ca promotori pentru celulele inițiate de unii carcinogeni, iar durata expunerii determină riscul femeii susceptibile de a dezvolta cancer mamar.

Estrogenii au fost utilizați extensiv în tratamentul simptomelor postmenopauzale și pentru profilaxia osteoporozei. Există o asociere evidentă între utilizarea terapiei estrogenice „netamponate” cu progesteron și creșterea riscului de cancer endometrial. Unele date sugerează că tratamentul ciclic cu doze reduse de estrogeni urmat de progestine la femeile în postmenopauză nu ar crește riscul de carcinom endometrial.

Rolul terapiei de substituție hormonală în cancerul mamar este controversat. Datele disponibile indică faptul că riscul asociat utilizării pe termen scurt (mai puțin de 9 ani) a estrogenilor este minim. Un risc de 1,5–2 ori mai crescut față de martori apare după tratamentul continuu timp de 15-20 de ani.

Mai multe studii epidemiologice au indicat că utilizarea contraceptivelor orale nu influențează semnificativ riscul de cancer mamar. Totuși, se menționează o ușoară creștere a acestui risc la unele subgrupe de femei. Acestea includ femeile care au utilizat contraceptive timp de mai mulți ani înaintea vârstei de 25 de ani sau înaintea primei sarcini, femeile ce continuă să utilizeze contraceptive orale la vârste de peste 45 de ani, femeile cu menarhă precoce și cele cu istoric familial de cancer mamar.

Mai multe studii au raportat că utilizarea dietilstilbestrolului (DES) în timpul sarcinii este asociat cu un risc de circa 1,5 ori mai mare față de populația generală pentru dezvoltarea cancerului de sân. Apariția adenocarcinoamelor vaginale la femeile a căror mame au fost tratate cu DES în cursul perioadei precoce a sarcinii cu intenția de a preveni avortul este un alt exemplu de neoplasm indus hormonal.

Deși utilizarea hormonilor exogeni poate fi asociată cu un risc crescut de cancer mamar, acest risc este relativ redus în comparație cu factorii de risc majori.

Medicația antiestrogenică cu Tamoxifen (blocant al receptorilor periferici ai estrogenilor) utilizată în tratamentul cancerelor mamare avansate și precoce (ca tratament adjuvant) prezintă un risc crescut de dezvoltare a carcinomului endometrial.

La bărbat, criptorhidia este asociată cu un risc foarte crescut pentru cancerul testicular. Corectarea chirurgicală a criptorhidiei determină într-o mică măsură scăderea acestui risc.

Incidența crescută a cancerelor testiculare la rasa neagră a fost asociată cu nivele mai crescute ale testosteronului la mame în timpul sarcinii.

Comportamentul sexual și reproductiv

Caracteristicile reproductive au fost implicate în producerea unor cancere precum cele uterine, ovariene și mamare. Aceste cancere sunt mai rare la femeile cu mulți copii, în special la cele cu sarcini la vârste tinere, față de femeile fără copii. Cancerul uterin este asociat cu contactele sexuale frecvente la vârste precoce și cu parteneri diverși. Așa cum va fi menționat ulterior, acestea sunt asociate unor infecții virale transmisibile sexual precum cele cu virusurile Papilloma.

Cancerle moștenite (cu transmitere ereditară)

În cauzalitatea cancerelor pot fi implicate o serie de trăsături genetice. Astfel, pentru unele cancere există dovezi concludente ale participării factorului familial, în timp ce altele survin la indivizi care prezintă anumite defecte genetice care îi fac mai susceptibili la agenții carcinogeni.

Cancerle ereditare reprezintă un mic procent din totalitatea cancerelor (1-2%), însumând aproximativ 50 de cancere. Anumite tumori prezintă o înaltă penetrabilitate familială. De exemplu, circa 40% din retinoblastoame (tumori oculare ale copilului) și 20-40% din tumorile Wilms (tumori renale embrionare) și neuroblastoame prezintă o transmitere autosomal dominantă. Un alt exemplu de boală ereditară cu transmitere mendeliană dominantă este și polipoza adenomatoasă familială (PAF) cu o rată de penetranță de 80% între membrii familiei. Cancerle de colon pot surveni la aproape toți pacienții cu PAF netratați. Acești pacienți prezintă o predispoziție crescută la dezvoltarea și a altor tipuri de cancere precum tumori subcutanate și osteosarcoame.

Cancerul de sân a fost de mult timp considerat ca fiind un cancer familial. Asociații similare au fost notate și în cancerle ovariene. Studiile genetice au relevat asocierea cancerului de sân cu alte cancere precum cele de ovar, endometru, colon, sarcoame de părți moi, tumori cerebrale sau leucemii. Aceste asocieri au fost explicate pe baza existenței unor anomalii cromozomiale specifice, care determină apariția neoplaziei la nivelul mai multor organe.

Studiile actuale au identificat în cancerul mamar și ovarian implicarea genelor BRCA1 (localizată pe cromozomul 17) și BRCA2 (pe cromozomul 13), implicate în repararea leziunilor ADN.

Sindromul Li Fraumeni constă în asocierea unor cancere de sân, tumori cerebrale, sarcoame de părți moi, leucemii ce afectează membri diferiți ai unei familii. Acestea sunt legate de pierderea (deleția) unei gene localizate pe cromozomul 17 numită p53, cu rol în semnalarea defectelor ADN și în inducerea apoptozei.

În 1964 Miller și colaboratorii au descris asocierea dintre tumora Wilms și alte defecte congenitale precum aniridia, hemihipertrofia, retardul mintal, anomalii genitourinare asociate indicând posibilitatea transmiterii ereditare a acestor neoplasme. Studiile citogenetice au relevat o deleție a brațului scurt al cromozomului 11, sugerând prezența la acest nivel a unei gene supresoare.

Tumorile cerebrale sau leucemia acută mieloblastică pot apărea pe fondul unei neurofibromatoze de tip 1 sau 2 ca urmare a alterării unei gene situate pe cromozomul 17, respectiv 22, ce intervine în transmiterea mesajelor intracelulare.

Sindromul neoplaziilor endocrine multiple însumează cancere tiroidiene sau ale insulelor pancreatice asociate cu feocromocitoame, hiperplazii de paratiroidă și adenoame hipofizare, fiind determinat de alterări ale genei codante a unui receptor membranar al factorilor de creștere.

Ataxia-telangiectazia este un sindrom caracterizat prin incapacitate de reparare a leziunilor ADN, manifestat în plan clinic prin ataxie cerebeloasă, telangiectazie cutanată și apariția de limfoame maligne. O alterare genică similară stă la baza sindromului numit xeroderma pigmentosum ce determină o susceptibilitate crescută de apariție a cancerelor cutanate.

Afecțiunile genetice moștenite, care pot determina predispoziție pentru afecțiuni maligne, numite de aceea și sindroame preneoplazice ereditare (în care aproape 10% dintre pacienți dezvoltă cancere), pot fi clasificate în următoarele categorii:

- sindroame hamartomatoase: neurofibromatoza multiplă, boala von Hippel-Lindau, exostoza multiplă, sindromul Peutz-Jeghers;

- genodermatoze: xeroderma pigmentosum, albinismul, epidermodisplazia veruciformă, sindromul Wermer sunt sindroame genetice cu transmitere dominantă și cu predispoziție pentru melanomul malign cutanat;

- sindroame cu fragilitate cromozomică: sindromul Bloom, anemia aplazică Fanconi, sunt afecțiuni autosomale recesive cu predispoziție pentru leucemii;

- sindroame de imunodeficiență cu predispoziție primară la limfoame: sindromul Wiscott-Aldrich, sindromul ataxie-telangiectazie.

Concluzii

Studiile epidemiologice au demonstrat că factorii de mediu concretizați în așa-numitul „stil de viață” determină 80% din totalitatea cancerelor. De aici concluzia că aceleași proporție de cancere ar putea fi prevenite.

Bărbatul „ideal” nu trebuie să bea sau să fumeze, trebuie să mănânce alimente sărace în grăsimi dar bogate în fibre vegetale, fructe proaspete și legume, să evite consumul nerațional de medicamente și examenele radiologice prea dese, precum și expunerea excesivă la soare.

Femeia „ideală” va trebui să urmeze aceleași recomandări și sugestia de a avea măcar o sarcină la vârstă tânără (sub 30 de ani) și de a nu avea relații sexuale cu parteneri multipli.

Având în vedere că poluarea atmosferică nu poate fi evitată în totalitate (de altfel este responsabilă numai de 2% din totalul cancerelor) și că alți factori necunoscuți (inclusiv cei genetici) determină circa 4% din cancere, se presupune că s-ar putea descrește mortalitatea prin cancere cu circa 84% prin simple acțiuni de profilaxie individuale.

Scopul principal al epidemiologiei este de a furniza informațiile necesare pentru prevenție. Pentru acele cancere asociate cauzelor incluse sub numele de „stil de viață”, factorii de risc cunoscuți nu sunt suficient de bine caracterizați pentru a permite măsuri preventive eficiente. Este important a se recunoaște că identificarea cauzelor unui cancer dat nu este suficientă prin ea însăși pentru a justifica eforturile preventive. Educația (atât a profesioniștilor cât și a publicului larg) asociată cu eforturi susținute de prevenție sunt măsurile recomandate chiar și în cazurile când cauzele nu sunt bine cunoscute.

Bibliografie selectivă

1. Daly – Schweitzer N. - Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
2. Larra F. - Manuel de Cancérologie, Ed. Doin, Paris, 1989.
3. Ruddon W.R. - Cancer biology, 3th edition, Oxford University Press, New York, 1995.

CAPITOLUL 4

ETIOPATOGENIA CANCERELOR. CARCINOGENEZA

Cancerul poate fi considerat ca o alterare a sistemelor care controlează și reglează diviziunea celulară, rezultând generații de celule cu modificări progresive ale fenotipului care se multiplică continuu și anarhic. Ca urmare, problema esențială a oncologiei o constituie elucidarea mecanismelor prin care celula normală este transformată în celulă malignă, scăpată de sub controlul proliferării normale și a limitării teritoriale.

Carcinogeneza este definită ca fiind ***procesul stadijal de achiziționare de către celulă a unor proprietăți care permit fenotipul malign (proliferarea necontrolată, invazia locală și metastazarea) sau cascada de evenimente ce conduc la transformarea unei celule normale, adesea o celulă clonogenică (celula stem), la cancer.***

Dezvoltarea fenotipului malign este rezultatul unor interacțiuni multiple între diverși factori exogeni și endogeni (genetici, hormonal, imunologici și metabolici).

Carcinogenul poate fi definit ca ***agentul a cărui administrare determină la animalele de experiență o incidență semnificativ crescută statistic a neoplaziilor, de unul sau mai multe tipuri histologice, față de animalele care nu sunt expuse la acești carcinogeni.*** Studiile epidemiologice au dovedit că apariția neoplaziilor este rezultatul agresiunii unor agenți carcinogeni care pot fi chimici, fizici și virali, asociați în măsură mai mare sau mai mică cu acțiunea factorilor endogeni.

Carcinogeneza chimică

Carcinogenii chimici sunt cunoscuți că afectează ADN-ul celular și induc mutageneza în anumite condiții. Deși din secolul XVIII s-a descoperit faptul că organismul expus la factori chimici complecși poate dezvolta cancer, doar după 75 de ani au fost obținute modele animale pentru studiul carcinogenezei. Prima observație ce a permis asocierea unei substanțe chimice cu un cancer a fost făcută de John Hill care în 1761 a sesizat o frecvență crescută a cancerului nazal la cei ce prizau tutunul. În 1779, Percivall Pott comunica o incidență crescută a cancerului de scrot la persoanele care în copilărie au fost coșar. 100 de ani mai târziu, von Volkmann în Germania și Bell în Scoția au observat cancere de piele la muncitorii a căror tegumente au venit în contact cu taninul sau cu uleiul de parafină (ce conțin hidrocarburi policiclice aromatice). În 1895, Rehn a raportat dezvoltarea cancerelor de vezică urinară la muncitorii din industria coloranților din Germania. În 1915 Yamagiwa și Ichikawa au indus cancere de piele la iepuri prin aplicarea repetată pe pielea urechii acestora a gudronului. Această observație și altele similare au dus la căutarea agentului activ din praful de cărbune, fiind astfel identificate hidrocarburile policiclice aromate (HAP).

Inducția altor tumori de către alte substanțe chimice și hormonale a fost descrisă în 1930, inclusiv inducția tumorilor de ficat la șoareci și șobolani cu 2,3-naftilamină (Hueper Wiley și Wolf) și a cancerului mamar la șoareci masculi prin administrare de estrogeni. Lista carcinogenilor cunoscuți a fost lărgită după 1940 prin descoperirea carcinogenității 2-acetilaminofluorenilui, hidrocarburilor policiclice aromatice, uretanului, sărurilor de beriliu și a agenților alkilanți.

Mecanismele de acțiune ale carcinogenilor chimici

Carcinogenii descoperiți până în prezent se prezintă ca o varietate de structuri chimice fără similitudini aparente.

Majoritatea carcinogenilor chimici trebuie mai întâi să sufere metabolizarea de către organism pentru ca ulterior acești metaboliți chimici activi să reacționeze cu ADN-ul, ARN-ul și proteinele celulare.

Cea mai mare parte a *xenobioticelor* (substanțe chimice nealimentare provenite din mediul exterior, inclusiv carcinogenii chimici) sunt puțin solubile în apă și nu pot fi eliminate direct de către rinichi. Excreția xenobioticelor depinde de metabolizarea acestora care comportă în general două etape de metabolizare:

I. Etapa de activare - au loc o serie de reacții chimice numite reacții de fază unu care constau în oxidarea substanțelor chimice, fenomene ce se petrec cu ajutorul enzimelor oxidative ale sistemului citocromilor P-450. În cursul acestor reacții iau naștere produși activi intermediari (precum epoxizii) care vor realiza legături covalente cu ADN-ul celular.

II. Etapa de metabolizare (de conjugare) - în care are loc transformarea substanțelor oxidate anterior în derivați glucuronid și sulfat sau conjugarea cu acid mercaptopuric, compuși rezultați fiind apoi rapid eliminați. Nivelul acestor enzime este controlat de mecanisme genetice. Distribuția cancerelor la nivelul diferitelor organe reflectă atât nivelul acestor enzime în țesuturi cât și nivelul expunerii la carcinogenii chimici. La om există o puternică variabilitate individuală a activității acestor enzime, ceea ce indică un polimorfism genetic al metabolismului care se manifestă prin faptul că numai o anumită proporție a indivizilor expuși la agresiunea xenobiotică vor dezvolta o neoplazie. Susceptibilitatea individuală pentru diverse cancere a putut fi corelată cu unele particularități metabolice. Exemplu este relația dintre degradarea debrisoquinei (medicament antihipertensiv utilizat în anii '60 în SUA) și riscul pentru cancerul pulmonar. Indivizii cu o metabolizare lentă a debrisoquinei (proces controlat de enzimele sistemului citocromilor P-450) prezintă o probabilitate de 6 ori mai redusă față de cei cu metabolizare rapidă. Un aspect asemănător a fost descris și în cancerele de sân și colorectale la care apare un exces de tumori printre indivizii cu o metabolizare rapidă a arilaminei.

Rolul normal al enzimelor ce acționează în carcinogeneza chimică este de a converti componentele străine, lipofile care s-ar acumula în organism, în forme hidrofile ce pot fi rapid excretate. În tendința de a crea compuși hidrofilii, enzimele implicate în metabolismul xenobioticelor se comportă ca „o sabie cu două tăișuri”. Astfel, în timp ce pe de o parte, activarea metabolică este esențială pentru epurarea componentele toxice, pe de altă parte metaboliții generați sunt înalt reactivi și determină leziuni celulare.

Dintre substanțele cu rol carcinogen confirmat amintim:

- 2-acetilaminofluorenil (AAF) care este convertit metabolic către un carcinogen mult mai potent metabolic: N-hidroxi-AAF care este mutagen;
- Hidrocarburile policiclice aromatice (HAP) care sunt descompuse metabolic până la stadiul de epoxizi la nivelul inelului K;
- Alte amine aromatice precum nitrozamidele și nitrozaminele (de exemplu N-metil-N-nitrozureea și metil-N-nitro-N-nitrozoguanina) sunt transformate direct în specii alkilante specifice prin reacții chimice, la pH tisular normal. Componentele N-nitrozo induc tumori într-o varietate de țesuturi, inclusiv la locul de aplicare.

Excepția de la activarea metabolică expusă anterior o prezintă unele substanțe numite agenți alkilanți (care eliberează radicalul alkil în mediul solubil) precum azot muștarul (mecloretamina) sau nitrozureea, care sunt electrophile „per se” și capabile să reacționeze covalent cu ADN-ul fără a necesita metabolizare celulară.

• **Inițierea** este primul stadiu, care rezultă din administrarea directă a carcinogenului chimic. Inițierea este *procesul rapid ireversibil prin care se produc modificări „discrete“ dar permanente ale ADN-ului celular sau alterarea ireversibilă a structurii genetice a unei celule, rezultând o celulă cu potențial evolutiv spre o clonă malignă*. Dată fiind abundența agenților inițiatori din mediul extern (alimentari, chimici, fizici) sau intern (hormoni, particularități metabolice) apariția uneia sau mai multor celule inițiate devine o posibilitate evidentă în toate țesuturile cu rată crescută de proliferare, fiind necesară cel puțin o mitoză pentru „fixarea” unei leziuni.

• **Promoția** este al doilea pas al carcinogenezei. Promoția este *procesul prin care celula inițiată dobândește capacitatea de diviziune selectivă și de expansiune clonală prin dereglarea creșterii și diferențierii*. Cu alte cuvinte, promoția este procesul în care este stimulată formarea tumorii în țesuturile ce au fost expuse în prealabil la un agent „inițiator”. Spre deosebire de inițiere, promoția implică o serie de modificări celulare și tisulare ce au loc în cursul perioadei de latență și care sfârșesc prin nașterea unei celule autonome. Agenții promotori sunt complet lipsiți de activitate cancerigenă sau mutagenă, dar când sunt administrați în asocieri cu cocarcinogenii efectul este sinergic. Trebuie amintit că hormonii, și în special estrogenii, exercită acțiuni promotoare și nu de inițiere.

În teoria carcinogenezei generale este implicat și un al treilea timp numit **progresie**, în care celulele formează progresiv o tumoră malignă.

Aceste stadii ale carcinogenezei au fost identificate și în alte țesuturi decât pielea de șoarece (ce a devenit un model al evoluției tumorale în trepte) precum: ficatul, colonul, vezica urinară și pulmonul.(tabel 4.1).

INIȚIEREA	PROMOȚIA	PROGRESIA
Ireversibilă, „cu memorie”	Reversibilă, non-aditivă	Inițial reversibilă și influențată de factorii de mediu, apoi ireversibilă
Originea într-o celulă stem		Modificări morfologice distincte
Diviziunea celulară necesară pentru „fixarea” leziunilor	Dependentă de administrarea substanței promotor	
Posibilitatea apariției spontane	Dependentă de factori exogeni sau endogeni promotori	
Fără răspuns sau prag maxim	Prag măsurabil, dar efectul depinde de doza agenților inițiatori și promotori	
Manifestarea leziunilor depinde de condițiile ulterioare de promoție	Neoplasmul promovat este identificabil	Tumori benigne sau maligne

Tabelul 4.1. Caracteristicile biologice ale stadiilor preclinice ale carcinogenezei

În prezent, cele mai multe informații privesc: inițierea, promoția și progresia. Recent, în procesul carcinogenezei au fost incluse și alte etape (în total 6-7) precum: creșterea, conversia și propagarea.

Creșterea este etapa care ar urma inițierii ca un stadiu de creștere sau expansiune clonală a celulelor inițiate, diferită de promoție; informațiile detaliate despre acest stadiu nu sunt încă disponibile.

Conversia este stadiul ce ar succeda promoției, prin care mici grupuri de celule clonale, potențial reversibile își încep evoluția ireversibilă către malignitatea clinică; conversia este puțin dependentă de factorii externi. În prezent, acest stadiu este încă în domeniul ipotezelor datorită puținelor date disponibile.

Propagarea urmează conversiei și este caracterizată prin creșterea clonală expansivă a unor mici grupuri de celule maligne restante în anumite țesuturi. Factorii de mediu par să joace un rol minor în cadrul acestui proces, ce este mai curând dependent de prezența sau absența unor factori interni ai gazdei (ex. estrogenii în cancerul mamar). Timpul de propagare poate dura de la câteva luni la câțiva ani de evoluție. În cadrul acestui stadiu, celulele maligne pot crește de la 1.000 la 1.000.000 celule, număr totuși prea mic pentru a putea fi puse în evidență de mijloacele disponibile actual.

Carcinogenii chimici sunt identificați prin capacitatea lor de a determina tumori maligne după administrare. Substanțele care acționează atât ca inițiatori cât și ca promotori sunt numiți *carcinogeni compleți*.

Carcinogenii chimici interacționează cu ADN-ul celular din celulele țintă prin producerea unor legături covalente. Modificările ce se produc pot deveni ireversibile atunci când mecanismele genetice normale de reparare ale ADN-ului celular nu își îndeplinesc funcția. Astfel, unele forme de leziuni ale ADN-ului pot fi reparate prin unul sau mai multe procese ce joacă un rol protector important în fața efectelor carcinogenilor chimici. Mecanisme precum: excizia leziunilor ADN înaintea replicării, recombinarea materialului lezat și reparările postreplicare sunt numai câteva din mecanismele propuse. De exemplu, leziunile ADN produse de către acetilaminofluoren sunt reparate prin mecanisme de „excizie“, în timp ce leziunile determinate de benzpiren sunt reparate postreplicare. Posibilitatea ca în urma inițierii leziunile să devină „permanente” face necesar ca celulele alterate de carcinogeni să parcurgă un ciclu de proliferare, astfel încât leziunile ADN să fie replicate înaintea reparării. Stimulii de replicare mitogeni acționează în sensul promoției acolo unde are loc stimularea selectivă către replicare a celulelor „inițiate” și inhibarea selectivă a celulelor neinițiate.

Studiile experimentale au permis delimitarea diferitelor proprietăți ale agenților inițiatori față de a celor promotori. Agenții inițiatori determină tumori dacă sunt administrați în doze suficiente, în timp ce agenții promotori nu permit transformarea malignă chiar dacă sunt administrați în doze suficiente, dar înaintea agenților inițiatori fiind însă activi un timp îndelungat după încetarea expunerii la agentul inițiator. Stimulii promotori trebuie administrați repetat și la intervale de timp scurte (doza totală nu este atât de importantă, sugerând participarea unor mecanisme reversibile). Promoția prezintă două caracteristici: reversibilitatea expansiunii clonale a celulelor inițiate și alterarea reversibilă a expresiei genice. Mecanismele celulare presupuse a acționa în „promoție” sunt:

→ Mecanisme genetice:

- Apariția unor leziuni cromozomice;
- Activarea unor protooncogene sau inactivarea unor gene supresoare;
- Alterarea nivelului de expresie a produșilor unor oncogene.

→ Mecanisme epigenetice:

- Activarea unor receptori;
- Modificări ale suprafeței celulelor;
- Tulburări ale diferențierii celulare;
- Stimularea selectivă a proliferării unor celule.

Aceste dovezi experimentale au sugerat că modificările expuse vizează o serie de puncte critice ale ADN-ului unde sunt localizate gene implicate în controlul unor funcții

importante ale celulei. Aceste „șinte” sunt gene celulare normale (protooncogene) a căror expresie anormală sau al căror produs modificat determină fenotipul malign (oncogene). Protooncogenele (gene normale, ce joacă un rol bine determinant în reglarea ciclului celular și a răspunsului la semnalele biologice externe, controlând proliferarea și diferențierea) sunt ținta agenților chimici inițiatori și promotori. Această concluzie este susținută de două categorii de argumente:

- Tumorile induse chimic în ficat, piele sau sistemul hematopoietic la șobolani sau șoareci conțin mutații ale protooncogenelor specifice pentru aceste țesuturi;

- Pentru un anumit țesut și o anumită protooncogenă, tipul de modificare genetică observată depinde de structura chimică a carcinogenului utilizat pentru a determina tumora.

În practica clinică, cea mai frecventă agresiune chimică carcinogenă este reprezentată de fumat. Acesta este cauza majoră a peste 40% din totalitatea cancerelor (pulmonare, ORL, esofagiene, de vezică urinară și posibil de pancreas). Consumul de alcool și fumatul au o acțiune sinergică în determinarea cancerelor de limbă și esofag. Fumul de țigară și expunerea la azbest determină inducția cancerului bronhopulmonar.

Fumul de țigară conține peste 55 de carcinogeni ce au fost evaluați de International Agency for Research on Cancer (IARC) și „pentru care există suficiente dovezi” atât la animalele de laborator cât și la oameni pentru carcinogenicitate. Fumul de țigară este un aerosol ce conține circa 10^{10} particule/ml, format dintr-o fază gazoasă și o fază solidă:

- Faza gazoasă (> 95%) conține un număr crescut de nitrozamine volatile incluzând nitrozo-dimetilamina, nitrozodietilamina și nitropirolidina. Fumul conține carcinogeni compleți cu rol în inducție și promoție;

- Faza corpusculară conține hidrocarburi policiclice aromatice (benzpirenul, benz-antracenu) și nitrozamine derivate din alcaloizii de tutun: nicotina, nornicotina, analeasina și anatiuina. Acestea sunt responsabile de acțiunea psihologică aditivă a fumului.

Dintre multiplele componente ale fumului de țigară, 20 de carcinogeni prezintă acțiune cert carcinogenă la animalele de experiență și om. Dintre acestea, hidrocarburile policiclice aromatice (HAP) și nitrozaminele tabaco-specifice (4-metilen-nitrozamino-1,3-piridil butanona [NNK]) sunt susceptibile să joace un rol major în producerea cancerelor bronho-pulmonare. Deși nicotina prin ea însăși nu este carcinogenică (este responsabilă pentru instalarea adicției la fumat), fiecare țigaretă conține un amestec de carcinogeni, incluzând doze reduse de HAP și NNK, pe lângă alți inițiatori, promotori și co-carcinogeni. Carcinogenii precum HAP și NNK necesită activarea metabolică pentru a-și exercita efectele carcinogenice; există multiple căi de detoxifiere iar echilibrul dintre activarea metabolică și detoxifiere diferă individual ca și configurația genetică a enzimelor de reparare ale AND-ului determinând riscul de cancer. Susceptibilitatea la cancer va depinde, în parte, de balanța dintre mecanismele de activare metabolică și detoxifiere la fumători.

Determinarea carcinogenilor chimici și a populației cu risc, se poate face prin:

- testarea carcinogenității;
- modele animale;
- testare pe culturi celulare transformate – testul Ames de mutagenitate pe *Salmonella typhimurium*;

- studii epidemiologice prospective și caz control – stabilesc natura agentului și îl identifică în mediu;

- epidemiologia moleculară: identifică factorii de risc, măsurând expunerea la carcinogen, efectele sale biologice, susceptibilitatea la cancer și markerii specifici.

Protecția față de agenții carcinogeni chimici se poate face prin: reparația ADN, prin genele supresoare tumorale și/sau prin inactivarea enzimatică a carcinogenului.

	TIP	MOD DE ACȚIUNE	EXEMPLE
G E N O T O X I C I	1. Cu acțiune directă (cancer primar)	Compus organic electronofil, interacțiune cu AND	Aziridină
	2. Procarcinogen (carcinogen secundar)	Necesită conversia prin activarea metabolică a gazdei sau în vitro la tipul 1	Vinilclorid, Benzpyren, 2-naftilamine, dimetil nitrozoamine
	3. Carcinogen anorganic	Alterarea selectivă în fidelitatea replicării ADN	Ni, Cr, As
E P I G E N E T I C I	4. Carcinogen solid	Afectează celulele și țesutul mezenchimal.	Folii metal, Azbest
	5. Hormoni	Alterează diferențierea, acționează ca promotor	Estradiol, Dietilstilbestrol
	6. Imunosupresor	Stimulează neoplasme viral-induse, transplantate sau metastatice.	Azatioprină
	7. Cocarcinogen	Crește efectul la tipul 1 și 2 când sunt date în același timp-conversie tip 2 în 1	Phorbol, Etanol, SO ₂
	8. Promotor	Crește efectul tip 1 și 2 când sunt administrate succesiv	Phorbol, Fenol, Acizi biliari, Metaboliți triptofan, Zaharine.

Tabel 4.2. Clasele de carcinogeni chimici

Carcinogeneza fizică

Radiațiile ionizante și ultraviolete (UV) sunt componente ale mediului înconjurător. Cea mai importantă caracteristică a radiațiilor ionizante este eliberarea locală a unei cantități de energie suficientă pentru a determina ruperea legăturilor chimice ale moleculelor cu funcție biologică importantă. Particulele încărcate electric precum electronii, protonii, particulele alfa sau ionii grei, pot exercita o acțiune de ionizare directă. Particulele fără încărcătură electrică precum neutronii, interacționează cu nucleii atomilor în apropierea cărora trec împrumutându-le energia și producând protoni, particule alfa și fragmente de nuclei grei ce determină ionizarea. Radiațiile X și γ sunt radiații electromagnetice cu lungime de undă mică, localizate în afara spectrului vizibil. Acestea cedază o parte din energia lor electronilor orbitali și atomilor pe lângă care trec, determinând apariția unor electroni rapizi, capabili să inducă ionizare.

Doza sau cantitatea de radiații este exprimată în termenii energiei absorbite de unitatea de masă tisulară. Unitatea de măsură este Gy-ul definit ca o cantitate de energie absolută echivalentă cu 1J/1kg.

După natura lor, radiațiile ionizante se clasifică în:

- Radiații electromagnetice: radiațiile X și γ (cu caracteristicile enunțate anterior);
- Radiațiile corpusculare încărcate electric: protoni, particule alfa și beta. Radiațiile β sunt electroni cu viteză mare de deplasare comparabilă cu a radiațiilor electromagnetice;
- Radiațiile corpusculare neutre electric (cu masă de repaus și sarcină electrică nulă) sunt reprezentate de neutroni. Prin interacțiunea cu nucleii atomilor cărora le cedează energia, produc protoni de recul, particule alfa și fragmente nucleare grele ce vor ioniza materia.

Cancerle induse de radiații

Experiența actuală privind cancerle produse de radiații este concretizată în următoarele dovezi:

- Cancerle de piele ce survin la muncitorii care lucrează cu radiații X, cu acceleratoare de particule;
- Cancerle pulmonare documentate la muncitorii din minele de uraniu;
- Tumorile osoase dezvoltate la lucrătorii cu vopsele fluorescente pentru indicatoare luminoase, ceasuri;
- Incidența crescută a cancerelor hepatice la cei la care s-au utilizat în exces explorările radiologice, substanțele de contrast tip „Thorotrast” ce conțin thoriu care este un emițător de particule α ;
- Supraviețuitorii bombardamentelor nucleare de la Hiroshima și Nagasaki care reprezintă cel mai important grup de observație în care sunt preponderente leucemia și mai multe tipuri de tumori solide;
- Incidența relativ crescută a leucemiilor la cei suferinzi de spondilită ankilopoetică ce au fost tratați prin radioterapie pentru combaterea durerii pe întreaga coloană vertebrală;
- Cancerul tiroidian raportat la copii iradiați pentru hipertrofie timică sau supuși radioterapiei pentru micoze ale scalpului;
- Incidența crescută a cancerelor mamare la femeile ce au primit tratamente radioterapice pentru mastita postpartum și la cele cu tuberculoză care au efectuat examene fluoroscopice repetate pentru urmărirea evoluției pneumotoraxului artificial terapeutic.

Experimentele pe animale ca și cele istorice umane au arătat că expunerile la radiații ionizante în doze suficiente pot determina inducerea cancerului. Susceptibilitatea diferitelor țesuturi este variată, dar riscul de cancerizare este prezent în toate cazurile; intensitatea este independentă de doză (efect stocastic). Există întotdeauna o perioadă de latență între iradiere și momentul apariției malignității. Tumorile solide prezintă perioade de latență mai lungi (continuă să apară și după 40 de ani postiradiere) în timp ce leucemiile prezintă cele mai scurte intervale de latență.

Bolile genetice asociate cu creșterea susceptibilității la cancer radioindus, ataxie-telangiectazie, cancer mamar familial, retinoblastom ereditar, sindromul carcinomului bazocelular nevoid sunt asociate cu mutațiile unei gene supresoare și risc crescut de cancer pe zonele iradiate.

Mutațiile induse de radiații pot fi în primul rând punctiforme, apoi deleții, rearanjări sau lipsa unei gene în întregime. La locusuri heterozigote autosomale pierderea unei alele în întregime are ca rezultat pierderea heterozigozității la acel locus genetic, într-un procent ridicat pentru radiațiile X și UV.

Radiațiile ultraviolete (RUV)

Cancerle de piele sunt cele mai frecvente neoplazii datorate radiațiilor ultraviolete. Pe plan mondial tumorile cutanate constituie una dintre cele mai frecvente localizări, în special în regiunile geografice cu cantități crescute de RUV. La grupările etnice cu pigmentare cutanată melanică crescută, incidența cancerului cutanat este redusă datorită efectului protector al melaninei față de RUV. UV solare reprezintă un factor de mediu potent care determină leziuni ale ADN-ului, inducând cancer de piele.

Studiile epidemiologice evidențiază o relație puternică de cauzalitate între expunerea la RUV (în special RUV-B) și incidența crescută a epitelioamelor cutanate, în special a carcinoamelor bazocelulare (incidență de 5-6 ori mai crescută comparativ cu tipurile scuamocelulare).

Importanța RUV în etiologia cancerelor de piele la om a fost recunoscută încă din secolul al XIX-lea când experimentele pe șobolani și șoareci au indicat faptul că RUV sunt prezente și în radiațiile solare și sunt responsabile de cancerogeneză. Studiile pe animale au indicat că RUV (280-520nm) sunt responsabile de inducția cancerelor de piele atunci când sunt administrate timp îndelungat.

Radiațiile infraroșii

Radiațiile infraroșii au fost incriminate în apariția cancerelor cutanate prin hipertermie cronică (Khangri cancer) în Kașmir, apărut în zona de eritem produs prin aplicarea unui vas cu cărbuni pentru încălzirea corpului.

Câmpurile magnetice și electrice

Câmpurile electromagnetice de joasă frecvență au fost implicate în riscul de leucemii la cei expuși profesional.

Mecanismele carcinogenezei radice

Cancerle umane rezultă ca urmare a activării unor oncogene sau prin deleția unor gene supresoare de tumori. Oncogenele pot fi activate prin mutații punctiforme, translocații cromozomice sau prin amplificare genică.

Radiațiile sunt cunoscute ca fiind foarte eficiente în determinarea delețiilor și translocațiilor cromozomice și mai puțin a mutațiilor punctiforme. Aceste mecanisme, deși seducătoare ca posibilitate de explicare a cancerelor induse de radiații, nu au fost demonstrate în malignitățile umane induse de acestea.

Printre mecanismele de apărare împotriva acțiunii carcinogene a radiațiilor se numără și mecanismul eficient al reparării leziunilor ADN-ului. Cel mai bine cunoscut mecanism este reprezentat de mecanismul de excizie a nucleotidelor lezate. Acesta este un fenomen de tăiere și lipire prin care bazele și nucleotidele lezate sunt înlăturate.

Expunerea la fibre minerale (azbest)

Chrisotilul este un silicat hidratat cristalizat sub formă de fibre lungi de 150μm, utilizat în industrie ca izolan termic. S-a observat o relație puternică între expunerea și apariția de mezoteliome maligne și cancer bronșice. Inocularea de fibre pe celule embrionare în cultură a dus la aberații cromozomiale, aneuploidie și transformare malignă. Radicalii liberi hidroxilici foarte reactivi pot fi induși de particulele ferice din fibrele fagocitate. S-a observat și creșterea expresiei genelor *C-fos* și *C-jun*.

Carcinogeneza virală

Carcinogeneza virală, demonstrată încă din 1908 de Ellerman și Bang prin transmiterea leucemiei aviare filtrate acelulare, a primit ulterior confirmarea epidemiologică atât în cazul limfoamelor cât și a tumorilor solide.

Virusurile umane cu proprietăți oncogene alcătuiesc un grup foarte eterogen, cu câteva trăsături comune precum prezența în structura lor a unui acid nucleic (ADN sau ARN), producerea unor infecții permanente chiar dacă sunt în formă latentă clinic, capacitatea de a immortaliza celulele gazdă prin integrarea lor în genomul acestora.

Virusurile oncogene se pot clasifica în două mari categorii: virusuri ADN (sau oncoadnavirusuri) și virusuri ARN (numiți inițial oncoarnvirusuri iar astăzi retrovirusuri oncogene). Dintre familiile de virusuri ADN descrise, patru sunt mai frecvent asociate cu cancerul uman (vezi tabelul 4.3).

FAMILIA VIRUSULUI	TIPUL	TUMORA	COFACTORI	
Virusuri ADN	Adenovirusuri	2, 5, 12		
	Hepadnavirusuri	Hepatic B (HBV)	Hepatocarcinom	Aflatoxina, alcoolul
	Alte virusuri hepatotrope	Hepatic C (HCV)	Hepatocarcinom	
	Herpes virusuri	Epstein-Barr (EBV)	Limfom Burkitt, limfom imunoblastic, carcinom rinofaringian	Malaria, imunodeficiențe, nitroz-aminele, fenotipul HLA
		Herpetic tip 8 (HHV 8)	Boală Hodgkin, sarcom Kaposi, boală Castelman	Infecția HIV
	Papilomavirusuri	HPV 16, 18, 33, 39 HPV 5, 8, 17	Carcinom anogenital, Carcinom cutanat	Fumatul, Dezordini genetice
	Polyomavirusuri	BK, JC	Tumori neurale, insulinoame, mezoteliome	
Virusuri ARN	HTLV	HTLV-1	Leucemie cu celule T a adultului	?
		HTLV-2	Leucemie cu celule "păroase"	

Tabel 4.3. *Virusuri oncogene*

Virusuri ADN

Virusurile ADN determină de regulă infecții cu caracter litic. Rezultatul integrării genomului viral în cel al gazdei este declanșarea proliferării celulare, oncogenele implicate sunt specifice virusurilor, fără existența unor corespondente celulare. Acestea vor determina transcripția unor proteine ce interferă cu funcțiile normale ale celulei (antigenul T al virusului SV40, proteinele E1A sau E1B produse de adenovirusuri).

A. Virusul Epstein-Barr

Este unul dintre primele virusuri cancerigene umane, descris inițial de D. Burkitt în 1958 la copiii cu limfoame din Africa de Est. În 1964, Epstein și Barr au descris prezența unor particule virale aparținând familiei herpesvirusuri în liniile limfoblastice cultivate din materialul recoltat de la pacienți. Virusul Epstein-Barr este asociat cu dezvoltarea a patru malignități diferite la om:

- Limfomul Burkitt (LB);
- Carcinomul nazofaringian (CNF);
- Limfoamele cu celule B la indivizii imunosupresați precum și la cei infectați cu HIV;
- Unele cazuri de limfoame Hodgkin.

Există unele argumente puternice pentru asocierea EBV cu carcinomul nazofaringian. Infecția cu EBV nu determină prin ea însăși cancerul. În întreaga lume, peste 90% din populație poate fi infectată cu EBV înaintea vârstei adulte. În unele țări endemice, ratele de incidență se apropie de 100%. În țările în curs de dezvoltare, infecția cu EBV apare concomitent sau ulterior malariei, inducând proliferarea limfocitelor B și o stare de imunodeficiență ce este în relație cu transformarea malignă și progresia tumorală. Există și o alterare cromozomică constantă care implică genele imunoglobulinelor localizate pe cromozomul 14 ce sunt translocate la nivelul secvențelor adiacente sau în interiorul locusului c-myc de pe cromozomul 8. Dovezi similare sugerează o asociere între infecția EBV și inducerea unor limfoame B sau unele subtipuri de boală Hodgkin la indivizii imunodeprimați, deși rolul EBV rămâne să fie precizat.

B. Virusul hepatitic B (VHB)

Dovezile epidemiologice susțin cu tărie o legătură între infecția cu HBV și carcinomul hepatocelular. Evidențe pentru rolul etiologic HBV în hepatom sunt:

1. HBV poate fi identificat în majoritatea cancerelor hepatice la pacienții din zonele geografice endemice. Rata de purtător a HBV (HBs Ag) se suprapune pe incidența geografică a carcinomului hepatocelular. În ariile geografice unde infecția cu HBV este endemică (precum Taiwan, Senegal, Africa de Sud, Honk Kong, China și Filipine) incidența hepatocarcinomului este crescută față de țările unde infecția cu HBV este mai puțin frecventă. Carcinomul hepatocelular survine obișnuit după decade de la infecția cronică hepatică cu HBV care induce leziuni hepatice urmate de regenerare.

2. Relația strânsă în studiile case-control între infecția HVB și non-hepatocelular.

3. Studii prospective: riscul relativ de carcinom hepatocelular pentru purtătorii de HBV comparativ cu populația generală (40-50%).

4. Mare risc de malignitate în cirozele datorate HBV; infecția precede carcinomul hepatocelular.

5. Displazia hepatocelulară ca modificare premalignă este asociată cu ciroză macronodulară și caracterul de purtător de HBs Ag.

6. Prezența ADN-ului viral, HBV integrat în celula tumorală.

7. Producerea de HBs Ag de celula tumorală în cultură.

8. HBV-like virusuri se găsesc la animale, dar numai unele fac carcinom hepatocelular.

9. Există un număr crescut de țări în care introducerea vaccinării împotriva HBV ar putea determina o scădere a incidenței hepatocarcinomelor, fapt ce va putea fi probat de studiile epidemiologice viitoare.

C. Papiloma virusurile umane

Într-o clasă de papiloma virusuri (HPV) ce joacă un rol patogen în cancerul uman au fost identificate peste 60 de subtipuri genotipice care au fost asociate strâns cu cancerul cervical (precum HPV 16 și 18). Dovezile pentru această asociere rezidă din următoarele argumente:

- ADN-ul viral al HPV este evidențiat în 90% din cancerul cervical;
- În majoritatea cazurilor un fragment de ADN viral este integrat în genomul gazdei.

Virusurile HPV au tropism crescut pentru celulele epitelului scuamos, iar diferitele tipuri de HPV au specificitate pentru diferite situsuri anatomice. Această capacitate a HPV de a prolifera într-un situs anatomic particular poate reflecta o interacțiune specifică între factorii genetici reglatori și cei virali implicați în transcripție.

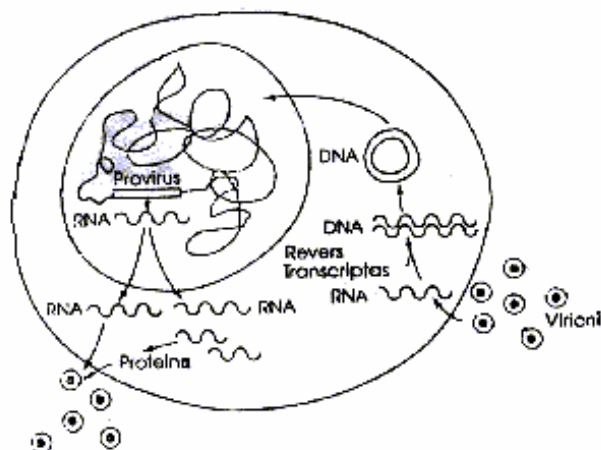


Figura 4.2. Replicarea retrovirusului

Virusuri ARN (retrovirusuri umane)

Aceste virusuri alcătuiesc un grup vast care are drept caracteristică activarea reverstranscriptazei, enzimă implicată în transcrierea copiei lanțului ARN monocatenar viral într-un provirus ADN ce se integrează apoi în genomul celulei infectate. Mecanismele cancerogenezei virale au fost elucidate inițial după studiul retrovirusurilor. Acestea includ 3 familii: *Oncovirusurile* (HTLV-1 și 2), *Lentivirusurile* și *Spumavirusurile*.

Modul lor de acțiune este genetic, prin integrare în genomul celulei. Replicarea retrovirusurilor se face prin reverstranscriptază (ADN polimeraza) dependentă de ARN care va transcrie informația virală sub formă de ADN. Ulterior genomul viral se integrează în cel al gazdei, în mod semirandomizat, persistând sub formă de provirus. Retrovirusurile nu determină de regulă uciderea gazdei (HIV este o excepție) și numai rareori o transformă tumoral.

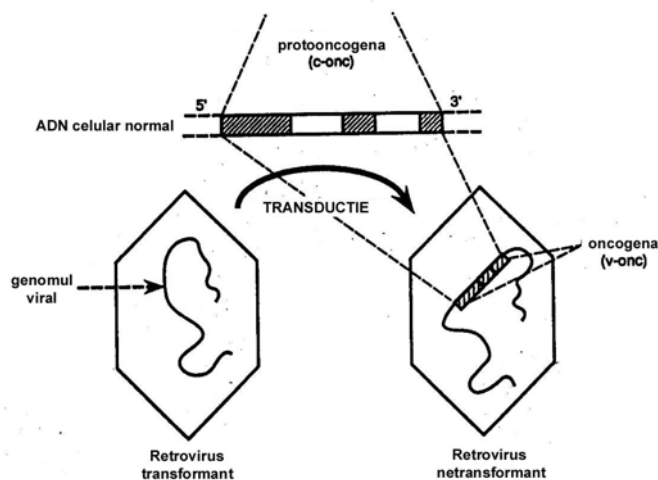


Figura 4.3.
Activarea virală a protooncogenei

Mecanismele posibile de oncogeneză sunt:

a) direct, în cazul virusurilor acut transformante, clasa I (sarcom Rous), care posedă oncogene (v-onc) și care produc rapid cancerizarea. Acțiunea directă a retrovirusurilor se bazează pe mecanismul de transfer (transducție) a oncogenelor virale ce determină dobândirea fenotipului malign de către celula infectată. De regulă, oncogena înlocuiește una sau mai multe gene virale esențiale, astfel că aceste virusuri au o replicare deficitară. Pentru replicare ele necesită infectare simultană cu un virus helper, cu replicare competentă, care să suplinească funcția lipsă.

b) indirect, la virusurile lent transformante, (clasa a II-a, HIV, HTLV) cu perioada de latență mare, de ani, când virusul se inseră aproape de o oncogenă celulară pe care o activează. Mecanismul activării indirecte (cis) la retrovirusurile lent transformante este mutageneza inserțională (promotor/enhancer insertion). Aceste virusuri nu transformă celulele din culturi de țesuturi. Mutageneza inserțională acționează prin promovarea și facilitarea inserției, cedează factori ce stimulează LTR (Long Terminal Repeats) viral, care promovează transcrierea genei C-onc și deci, expresia directă a genei de 15-100 ori mai mare decât nivelul normal.

c) transactivarea retrovirusurilor, mecanism valabil pentru HTLV 1 (infecție frecventă în sudul Japoniei); celulele T poartă markerul CD4. Activarea transcripției virale este realizată de proteina Tax care, concomitent interferează transcripția unor factori celulari Tax, determină supresia genei IL-2 și a receptorilor pentru IL-2, ducând la o stimulare autocrină, necontrolată a celulei.

La om, singurele retrovirusuri cunoscute cu acțiune cert carcinogenă sunt:

- Virusul leucemiei umane cu celule T tip 1 (HTLV-1). Acest virus a fost identificat în limfocitele T stimulate cu interleukină-2 (IL-2) și la pacienții cu leucemii și limfoame T ale adultului. Aceste afecțiuni au constituit prima dovadă că un retrovirus poate determina o neoplazie la oameni. Virusul se transmite pe linie verticală și orizontal prin alăptare, transfuzii de sânge și contact sexual. Leucemia cu celule T a adultului este endemică în insulele Fuji și Caraibe unde infecția interesează 5-10% din populație. Leucemia acută cu celule T survine la 20-30 de ani de la infecția primară, perioada de latență fiind de 10-40 de ani. Numai 25-30% din indivizii infectați cu HTLV-1 fac leucemie acută. O relație causală între HTLV-1 și leucemia cu celule T a adultului (ATL) a fost evidențiată inițial prin studiile epidemiologice ce au demonstrat concentrări în anumite zone geografice, fapt ce a presupus și intervenția unui agent infecțios.

- HTLV tip 2 (1982). Cele două tipuri de genom viral codifică o proteină virală „core” similară, numită p24 și prezintă un mecanism comun de activare genică indicând apartenența la aceeași familie. Virusul leucemiei umane cu celule T tip 2 (HTLV-2) infectează la om limfocitele T și B. Este un agent presupus a fi implicat în etiologia leucemiilor cu celule păroase (hairy cell leukemia) cu linie celulară T. Prezintă analogie structurală cu HTLV-1 în proporție de 60% și manifestă preferință pentru celulele T CD8+.

În concluzie, este încă dificil a afirma cu certitudine că infecția cu virusuri ARN este clar asociată cu anumite tipuri de cancer. Cu toate acestea, chiar și în acele cazuri în care infecția virală pare să fie un factor predispozant, prin ea însăși aceasta este insuficientă pentru a determina cancerul. În orice caz, există și alți factori ce contribuie la apariția cancerului, care includ stimularea mitogenică specifică a celulelor, supresia răspunsului imun și posibil și factori genetici. Este clar că o asociere între o infecție cu anumite virusuri oncogene, stimularea mitogenică cronică și o stare concomitentă de deficit imun determină o probabilitate crescută de apariție a cancerelor la om.

Trebuie remarcat că HIV care determină SIDA este, de asemenea, un retrovirus lent (lentivirus) ce infectează limfocitele T, prezentând similitudini structurale cu HTLV.

Virusul HIV infectează limfocitele CD4+ și determină boala prin efectele imunosupresive. Pacienții cu SIDA au risc crescut de a dezvolta sarcom Kaposi și limfoame nonhodgkin. Aceste cancere survin ca urmare a efectelor supresive ale bolii SIDA și nu ca urmare a acțiunii directe a virusului transformant, deși pot fi observate și unele efecte directe de transformare celulară.

Indiferent de tipul virusului, capacitatea oncogenă a acestora este dată de posibilitatea integrării în genomul celular a materialului genetic viral. Cancerele umane nu sunt în general carcinogen-eficiente. Numeroase celule sunt infectate dar puține vor dezvolta cancere.

Factorii genetici implicați în determinismul cancerelor

Teoria originii genetice a cancerului se bazează pe următoarele:

1. cei mai mulți agenți cancerigeni sunt mutageni;
2. capacitatea acestor agenți de a produce cancer depinde de capacitatea enzimelor celulare de a-i converti într-o formă mutagenică;
3. modificări genetice asociate cu deficiența enzimelor necesare pentru repararea leziunilor ADN cresc probabilitatea apariției cancerului;
4. bolile genetice asociate cu instabilitate cromozomială se asociază cu o incidență crescută a cancerului;
5. mutațiile apărute pe linie germinală se însoțesc de cancere moștenite în mod asemănător cu alte trăsături genetice;
6. mutațiile apărute pe o singură linie somatică mutantă se identifică în clona tumorală corespunzătoare;
7. numărul de mutații necesare pentru a induce apariția unei celule maligne este de două sau mai multe;
8. cele mai multe tumori conțin oncogene mutante;
9. numeroase tipuri de virusuri pot induce tumori interferând activitatea aparatului genetic al celulei gazdă;

Unele anomalii genetice sunt inițiatoare ale procesului neoplazic.

Cancerele ereditare

Cancerele moștenite (cu transmitere ereditară) reprezintă numai 1-2% din totalitatea neoplaziilor.

Anomaliile cromozomice prezente în celulele tumorale

- Modificări cromozomice asociate hemopatiilor maligne

În ultimii ani au fost caracterizate molecular genele localizate la nivelul punctelor de ruptură din diferite tipuri de anomalii cromozomice. Modificările cariotipice pot fi detectate în majoritatea leucemiilor. Câteva din acestea sunt enumerate în tabelul 4.4.

Boala	Anomalia	Gene implicate
Leucemia mieloidă cronică	T(9;22)(q34;q11)	ABL, BCR
Leucemia mieloblastică acută (M2)	T(8;21)(q22;q22)	ETO, AML1
Leucemia limfoblastică acută	T(10;14)(q24;q11)	HOX11, TCRD
Limfomul Burkitt	T(8;14)(q24;q32)	MYC, IGH

Tabelul 4.4 Exemple de anomalii cromozomice de structură în leucemii și limfoame

Prima anomalie neîntâmplătoare a fost raportată de către Nowell și Hungerford (din Philadelphia) care au evidențiat-o în măduva osoasă a unui pacient cu leucemie mieloidă cronică în 1964. Această anomalie a fost denumită cromozom Philadelphia (Ph) și consta într-un cromozom mic care părea a rezulta din deleția cromozomului 22. În 1982 analizele moleculare au arătat că $t(9;22)(q34;q11)$ determină transferul genei c-ABL de pe cromozomul 9q34 la nivelul punctului de ruptură de pe cromozomul 22q11 (vezi figura 4.4).

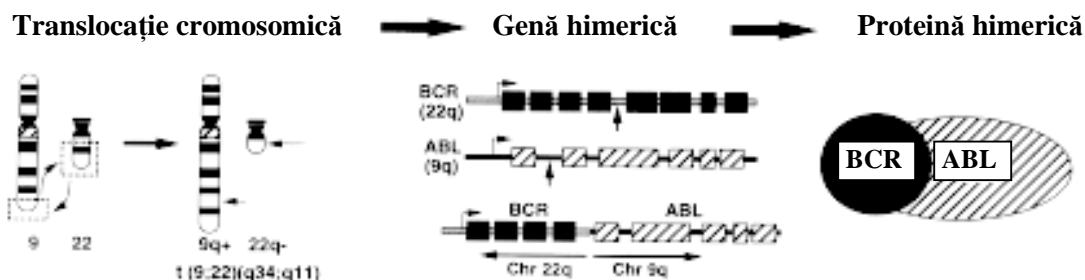


Figura 4.4. Reprezentarea $t(9;22)$ din LMC și consecințele acesteia la nivel molecular

Această anomalie este întâlnită la aproape 100% din pacienții cu leucemie mieloidă cronică și este utilizată clinic pentru confirmarea diagnosticului. În cursul fazei blastice a bolii sunt observate anomalii adiționale care includ trisomii ale cromozomilor 8 și 19, isocromozomi 17q și copii suplimentare ale cromozomului Ph.

- *Anomalii cromozomice asociate tumorilor solide*

Îmbunătățirile recente ale metodologiei au condus la creșterea dramatică a numărului tumorilor solide care au fost analizate citogenetic. Au fost identificate câteva anomalii cromozomice specifice, iar analizele citogenetice ale anumitor tumori solide, în special cele ale țesuturilor moi pot avea importanță diagnostică și prognostică. Din păcate, multe tumori prezintă anomalii cromozomice multiple care fac și mai dificilă diferențierea modificărilor critice. În plus, celulele tumorale care sunt expuse iradierii sau chimioterapiei prezintă adesea rearanjamente complexe. Multe tumori benigne prezintă de asemenea anomalii cromozomice specifice și oferă posibilitatea unică de identificare a genelor implicate în dereglarea creșterii. Câteva exemple de anomalii cromozomice specifice identificate în tumorile solide sunt enumerate în tabelul 4.5.

Tumori	Anomalia	Gene implicate
Maligne		
Sarcomul sinovial	$t(X;18)(p11.2;q11.2)$	SSX1,SSX2, SYT
Liposarcomul mixoid	$t(12;16)(q13;q11)$	CHOP, FUS
Sarcomul Ewing	$t(11;22)(q24;q12)$	FLI1, EWS
Retinoblastomul	$del(13)(q14;q14)$	RB1
Tumora Wilms	$del(11)(p13;p13)$	WT
Benigne		
Adenom de glandă salivară	$t(1;12)(p22;q15)$	HMGI-C
Leiomiomul uterin	$t(12;14)(q15;q24)$	HMGI-C

Tabelul 4.5. Exemple de anomalii cromozomice în tumori solide

Amplificarea genică

Amplificarea genică este un fenomen observat în diferite tipuri de tumori. Ea se prezintă fie sub forma unor cromozomi minusculi (double minutes – DMs), fie sub forma unor regiuni colorate omogen (homogeneously staining regions – HSRs) așa cum se observă în figura 4.5. DMs sunt observați în celulele metafazice ale multor tipuri de tumori și reprezintă copii amplificate ale unei mici porțiuni a genomului. Într-o singură celulă tumorală pot fi găsite sute de extracopii, ceea ce conduce la o creștere a cantității produsului genic. Gena N-myc este amplificată în stadiile tardive ale neuroblastomului; în unele tipuri de cancere de sân sunt amplificate atât gena Erb2 cât și myc. În general, tumorile cu amplificare genică reprezintă stadii mai avansate și necesită tratamente mai agresive.

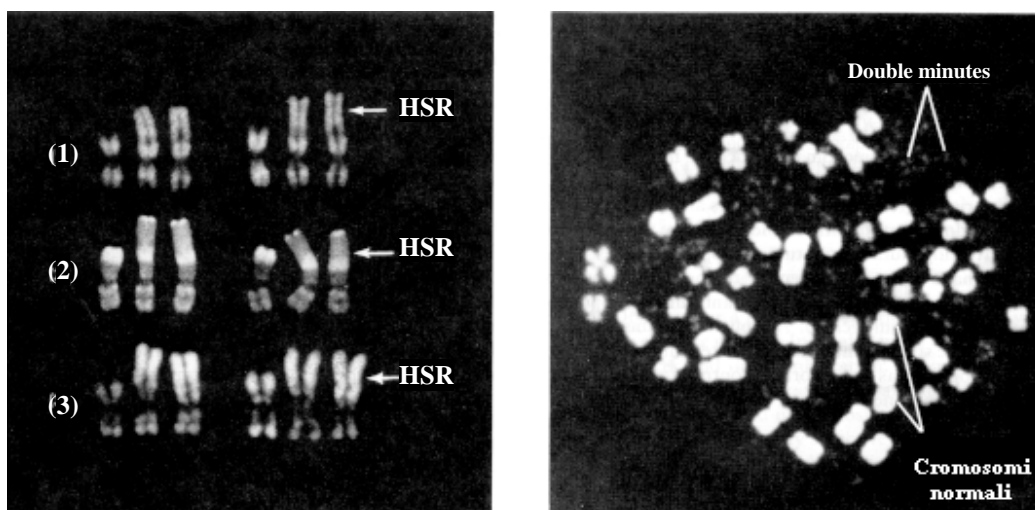


Figura 4.5 Tipuri de amplificare a ADN

Trăsăturile sindroamelor cancerelor familiale

Lynch afirmă că 6% din cancere sunt familiale și în 18% din cazuri găsește focare familiale, caracterizate prin:

- Apariția la vârste precoce;
- Anamneză familială: posibilă transmisie mendeliană, expunere la factori de mediu asemănători;
- Concentrarea neobișnuită de tumori la membrii unei familii;
- Aspecte particulare de istoric;
- Modele de localizări specifice sindroamelor ereditare de cancer;
- Cancere primare multiple în exces;
- Cancere multicentrice în exces;
- Anamneză de avorturi spontane sau malformații la membrii familiei;
- Asociere de hamartoame;
- Asociere de imunodeficiențe;
- Supraviețuiri mai bune în unele forme (melanom, sân, colon) decât în cazul tumorilor sporadice.

Producerea de efecte multiple fenotipice de către o singură genă mutantă arată efectul pleiotropic al genei respective, același defect genetic determină manifestări clinice diferite la diferiți membri ai familiei ce poartă aceeași genă.

Grupe cu susceptibilitate genetică la cancer (Peto):

A. Gr.I: risc genetic determinant de cancer peste 100 ori;

- Modificări cromozomice autosomale;
- Anomalii ale cromozomilor sexuali;
- Anomalii cromozomice structurale echilibrate în sindroame familiale.

B. Gr.II: risc de 10-100 ori peste cel al populației generale: majoritatea bolnavilor de cancer.

C. Gr.III: risc sub 10 ori.

Sfatul genetic al riscului de cancer

După o anamneză documentată a prezenței cancerului în 2-3 generații privind diagnosticul exact, vârsta la momentul diagnosticării, expuneri de mediu, asocieri de cancer, este necesară stabilirea prin examenul fizic al modificărilor ereditare ce predispun la cancer: neurofibromatoza, hamartoame, sindroame Down, Turner, Klinefelter; aceste sindroame au un mod de transmitere dominant autosomal, copiii au risc de 50% de a purta gena; penetranța acestor gene este mare, dar nu toți purtătorii vor face cancer.

S-au realizat tehnici de screening al ADN pentru identificarea genei și recomandări de prevenție pentru fiecare localizare.

Carcinogeneza agenților terapeutici utilizați în tratamentul cancerului

Tratamentele multimodale actuale cresc supraviețuirile lungi sau duc la vindecarea unor neoplazii. Vindecări au fost obținute în neoplaziile copilului, boala Hodgkin, cancer testicular, mamar, colon, col uterin. La unii supraviețuitori s-a observat, alături de complicațiile tardive ale tratamentului, apariția unor alte neoplazii primare care au fost puse în legătură cu potențialul teratogen al tratamentului aplicat anterior.

Între cauzele neoplasmelor primare metacrone se mai află predispoziția genetică, imunodeficiența, concentrarea de factori de risc diferiți la același individ sau/și acțiunea aceluiasi factor pe mai multe sisteme; factori virali, boli autoimune, stimulare antigenică prelungită.

I. Radioterapia

Riscul de cancer după radioterapie în exces, apare la copii și tineri după o perioadă lungă de 5-10 ani; riscul de leucemie crește liniar odată cu creșterea dozei până la 4Gy, peste care riscul se reduce, odată cu creșterea dozei.

Iradieră glandei mamare la copii și tinere sub 20 de ani, a arătat, pentru cei iradiați cu tehnica „în manta”, un risc semnificativ mai mare de cancer mamar. Observații similare s-au găsit și la riscul în exces al cancerului tiroidian și osteosarcoamelor la doze mari de radiații de peste 10Gy. Radioterapia poate acționa și ca promotor în cazul celor iradiați și supuși unor alți factori cancerigeni de mediu.

II. Chimioterapia

Cel mai frecvent s-a observat leucemia acută nelimfocitară în boala Hodgkin, după agenți alkilanți: azotiperită, azatioprin, Clorambucil, Busulfan, Melfalan, nitrosouree, streptozotocină, procarbazină, prenimustină. Acționează ca inițiator sau/și promotor; riscul crește la 2 ani după încetarea terapiei; este maxim între 5-10 ani, apoi scade. Se manifestă inițial, cel mai frecvent, ca un sindrom mielodisplazic.

Ciclofosfamida, în doze mari, a fost incriminată în apariția cancerului vezical.

Inhibitorii de topoizomerază: epipodofilotoxinele au fost implicate în efecte leucemogene la bolnavii tratați pentru cancer pulmonar, testicular. Perioada de inducție este mai scurtă, 2-3 ani după tratament. Au fost incriminate și antraciclinele.

Pacienții cu boală Hodgkin au un risc crescut pentru leucemii acute nelimfocitare rezistente la tratament, limfoame nonhodgkiniene, sarcoame, cancer pulmonar și mai puțin sân, tract digestiv, tiroidă, căi aerodigestive superioare și melanom. Iradierea și splenectomia în scop diagnostic cresc riscul.

Pacienții cu limfoame nonhodgkiniene au risc crescut de leucemii acute, cancer vezical, pulmonar, melanom, renal, cerebral; acest risc crește când s-a utilizat transplant de măduvă osoasă după chimioradioterapie anterioară.

După cancerul testicular vindecat s-au observat tumori ale testiculului controlateral, leucemii, cancere ale tractului digestiv și urogenital, pulmonar, sarcoame; radioterapia crește riscul.

În tumorile copilului, vindecate după tratament, riscul apariției unei alte neoplazii metacrone a crescut evident. În leucemia acută limfoblastică s-au observat tumori cerebrale după iradierea profilactică a encefalului.

Leucemiile acute pot apărea și după limfoame; sarcoamele osoase în câmpul de iradiere au fost descrise după iradierea retinoblastomului. Riscul crescut de cancer tiroidian după tratarea tumorii Wilms, neuroblastomului, apare după doze de iradiere atât foarte mici (sub 2Gy), cât și la doze mari, perioada de inducție fiind ca și pentru osteosarcoame lungă, de 5-20 de ani.

În cancerul mamar tratat cu chimioterapie adjuvantă CMF, s-a observat o creștere a leucemiilor acute nelimfocitare; asocierea radioterapiei poate crește riscul de cancer pulmonar la doze de peste 10Gy pe pulmon; s-au descris, de asemenea, și sarcoame pe sânul tratat conservator.

Metodele de prevenire a neoplaziilor terapeutice induse impun:

1. Prohibirea administrării radiațiilor ionizante cu energie mică (ortovoltaj) sau/și în afecțiuni benigne.
2. Înlocuirea unor scheme de polichimioterapie cu alkilanți.
 - MOPP cu ABVD sau/și a monochimioterapiei cu alkilanți;
 - eliminarea chimioterapiei de întreținere;
 - aplicarea agentului alkilant cu antidotul (Ifosfamidă cu MESNA);
 - înlocuirea cu metode neinvazive.
3. Administrarea citostaticelor în bolile nemaligne numai când nu există altă alternativă.
4. Prohibirea administrării diethylstilbestrolului (DES) în sarcină.
5. Reducerea imunosupresiei iatrogene medicamentoase.
6. Reducerea iradierii în scop diagnostic.

III. Hormonoterapia

Hormonii prepară baza pentru inițiere sau fac promoția pentru celulele inițiate. Administrarea Tamoxifenului în cancerul mamar, se asociază cu risc moderat crescut de cancer endometrial. Hormonoterapia cu estrogeni în postmenopauză poate favoriza apariția cancerului mamar și de endometru acționând aditiv cu obezitatea. Utilizarea contraceptivelor orale a arătat un risc mai crescut de cancer de endometru, adenoame hepatice. O relație a fost demonstrată între hormonii androgeni anabolizanți și hepatoame.

IV. Terapia imunosupresivă

S-au observat cancere transplantate de la donatorii de organe la primitorii de transplant care sunt condiționați prin terapie imunosupresivă. La primitorii de transplante se observă un exces de limfoame non Hodgkin, melanoame, hepatoame și tumori mezenchimale (sarcom Kaposi). Limfoamele au ca trăsături speciale apariția după primii 2 ani de la transplant, tipul B-cell și predilecție pentru sistemul nervos central.

Melanoamele apar pe nevi displastici precursori.

La bolnavii tratați cu medicamente imunosupresive pentru afecțiuni nemaligne s-au observat limfoame, neoplasme cutanate, vezicale, hepatice; un exces de limfoame nonhodgkiniene s-au observat și la hemodializați. Semnificația excesului unor cancere asociate cu imunosupresia poate fi pusă în legătură cu supravegherea imună; acestea operează primar în relație cu carcinogeneza virală, transformarea având loc imediat dacă virusul era deja prezent.

V. Alte medicamente

Au fost implicate ca având posibil potențial cancerigen: clorocid, preparatele arsenicale per os, clofibratul, fenacetin, hidantoin, tiouracil, chinolone, griseofulvina, reserpină, fierdextran, disulfiran, zaharină, cimetidină, psoralen.

Teoriile clasice și actuale ale cancerogenezei

În decursul timpului s-a încercat explicarea mecanismelor de producere a cancerului prin diferite teorii și ipoteze ce pot fi grupate în patru categorii:

Teoria mutației genice ce presupune că apariția cancerului s-ar datora unor anomalii ale genelor care reglează creșterea și diferențierea celulară. Modificările pot fi ereditare sau pot apare în timpul vieții sub acțiunea factorilor cancerigeni exogeni sau endogeni. Argumentele în favoarea acestei teorii erau:

- Prezența anomaliilor cromozomice constante în celulele canceroase din anumite tipuri de tumori, cu intensitate și frecvență proporțională cu stadiul bolii;
- Asocierea frecventă a neoplaziilor cu anumite defecte genetice congenitale (de exemplu cu sindromul Down, Klinefelter sau hemopatiile maligne asociate anomaliilor cromozomice);
- Corelația dintre acțiunea factorilor cancerigeni și mutagenicitate: cu cât un agent este mai mutagen cu atât devine mai mare posibilitatea de a induce un cancer (de exemplu radiațiile ionizante).

Teoria diferențierii aberante ce consideră originea cancerului ca fiind secundară unor tulburări funcționale, fără modificări structurale (teoria epigenetică).

Teoria virală ce atribuie declanșarea cancerogenezei unor virusuri oncogene care, după integrarea în genomul gazdei, determină fie supresia genelor proprii, fie activarea anormală a protooncogenelor normale. Deși importantă ca mecanism, exprimarea oncogenelor virale nu poate explica toate aspectele cancerogenezei.

Teoria selecției clonale în care cancerizarea este considerată ca rezultat al selecției unei populații celulare autonome și cu malignitate crescută care cu timpul devine preponderentă. Teoria explică multe din aspectele evoluției cancerelor, dar ignoră rolul important al mutațiilor care intervin în evoluția neoplaziei.

Concepția actuală consideră cancerogeneza ca un proces multistadial ce începe odată cu intervenția unui anumit agent carcinogen și cuprinde totalitatea transformărilor, de la apariția primelor celule neoplazice, până la moartea gazdei. Procesul transformării maligne parcurge mai multe etape, fiecare dominată de factori multipli, unii genetici alții epigenetici.

Figura 4.6. prezintă stadiile pe care le parcurge o tumoră din momentul apariției unei singure celule modificate până în momentul metastazării.

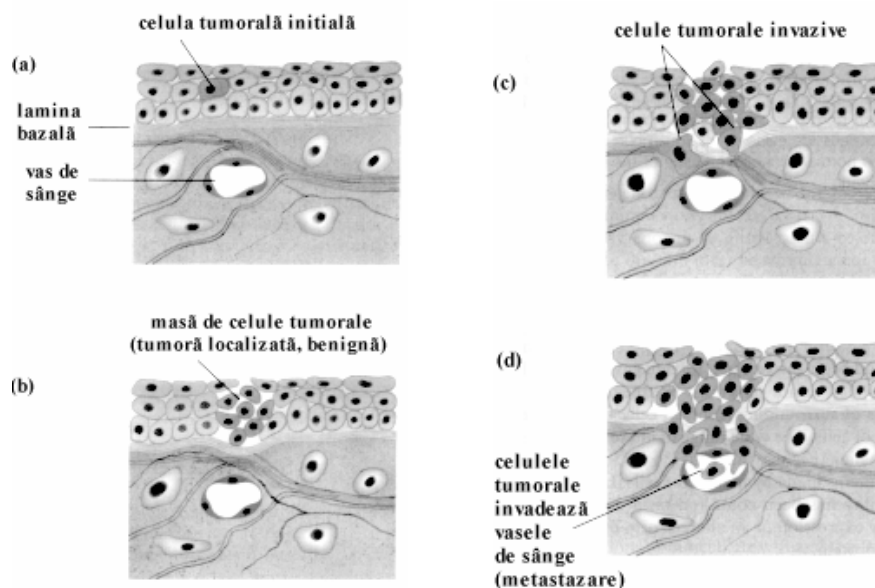


Figura 4.6. Stadiile formării tumorale și a metastazării (a) apariția unei singure celule modificate în țesut; (b) celula modificată se divide, deși celulele din jur nu, rezultând o tumoră localizată; această tumoră este încă benignă; (c) în cursul progresiei spre malignizare tumora invadează lamina bazală; (d) celulele tumorale invadează vasele de sânge diseminând astfel la distanță

Procesul transformării maligne a celulei este rezumat de două teorii: teoria mutagenică și cea non-mutagenică (epigenetică).

Teoria mutagenică consideră mutația somatică ca o modalitate primordială de alterare a informației genetice. Numeroase observații au confirmat rolul modificărilor mutagenice în cancerogeneză, dintre acestea descoperirea oncogenelor și a mecanismelor de activare ale acestora ilustrând cel mai bine această teorie.

Teoria non-mutagenică (epigenetică) consideră transformarea malignă ca o consecință a diferențierii anormale a celulei datorită modificării expresiei genice, fără modificarea structurii ADN.

Astăzi sunt admise ambele teorii pentru explicarea mecanismelor de transformare malignă: mutageneza explică satisfăcător fenomenele biologice caracteristice etapei de inițiere, iar teoria non-mutagenică concordă cel mai bine cu etapa de promoție.

Este unanim acceptat că 85-95% dintre cancere sunt datorate unor factori de origine exogenă dar nu se poate afirma că unul singur ar putea iniția cancerul. Cancerogeneza este inițiată de una sau mai multe leziuni (mutații) ale genomului, estimate la un număr variabil între 3 și 12, în funcție de tipul de tumoră.

Concluzia este că un cancer este multifactorial în cauzalitate, iar transformările care au loc sunt multiple și complexe, ceea ce a dus la enunțarea teoriei evenimentelor multiple și complexe.

Țesutul tumoral și fenotipul malign

Țesutul tumoral are următoarele caractere:

- proliferarea excesivă → clinic, creștere a volumului tumoral;
- migrare anormală → clinic, invazie și metastazare;
- variabilitate genetică → progresie și heterogenitate tumorală cu rezistență la tratament.

Organizarea țesuturilor normal proliferative cuprinde compartimentul celulelor sușă, de tranziție și diferențiere. Țesutul tumoral datorită heterogenității proliferative a celulelor cuprinde compartimentele celulare (fig.4.7):

1. Compartimentul proliferativ P (Proliferation) - cuprinde "celule P" care sunt în ciclu, printre altele și cele în faza S și celule sușe clonogene sub 1%;
2. Compartimentul Q (Quiescent) cuprinde celule care nu participă la ciclul de diviziune, inclusiv G₀ și E.;
3. Compartimentul G₀ (celule din faza G₀).;
4. Compartimentul E (End cell) – celule viabile dar care și-au pierdut capacitatea de proliferare (celule diferențiate).

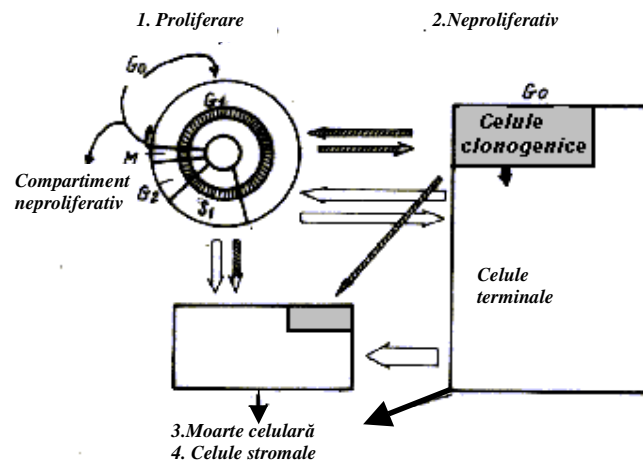


Figura 4.7. Model al unei tumori cu 4 compartimente celulare

Caracterizarea cineticii celulare a neoplaziilor

Parametri măsurabili sunt:

1. Numărul total de celule: $N = N_p + N_q$;
2. Durata ciclului celular (T_c ; T_G); durata medie a ciclului celulelor, cuprinde:

$$T_c = T_{G1} + T_S + T_{G2} + T_M$$

3. Indexul mitotic (Mi): $Mi = \frac{NM}{N}$

NM = număr de celule în mitoză

4. Indexul de marcarea pentru proporția celulelor în faza S (LI = labeling index):

$$LI = \frac{NS}{N}; \quad LI = \frac{\lambda T_S}{T_{pot}}$$

NS = număr de celule marcate după incubație scurtă cu ³H timidină.

5. Frația de creștere (GF = growth fraction) în medie în tumori sub 40% (4-80%), (Norton):

$$GF = \frac{N_p}{N} = \frac{\text{numar celule in ciclu}}{\text{nr. total de celule}} \quad \frac{T_S}{T_c} = \frac{NS}{N_p}$$

6. Rata producerii celulare (Kprod):

$$K_{prod} = \frac{Mi}{T_M} \quad K_{prod} = \frac{Li}{T_S}$$

7. Rata pierderii celulare K_L (Φ) (cell loss factor – CLF):

$$CLF = 1 - \frac{Td(\text{potential})}{T_D} \quad Kl(\phi) = 1 - \frac{Td(\text{potential})}{T_D}$$

8. Timpul de dublare (T_D):

$$TD = (GF \cdot T_C) - \Phi$$

Parametrii cineticii celulare în tumori

Citometria de flux măsoară automat distribuția celulelor în ciclu. Conținutul ADN este măsurat sub forma cantității de semnal fluorescent ADN per celulă.

1. Indicele de marcare – se măsoară prin marcarea cu ^3H -timidină și pe baza curbei mitozelor marcate. Variaza între 10-40%. Se observă pe histograma populațiilor aneuploide trei vârfuri corespunzând G_1 precoce, G_1 și $G_2 + M$. Histograma celulelor normale cu conținut cromozomic $2n$ are un „peak” G_0/G_1 , un platou S, urmat de un mic „peak” G_2M . Celulele tumorale sunt aneuploide, conținând un număr mare de celule în faza S iar histograma este deplasată la dreapta.

$$T_M = T_S \frac{\text{indexul mitotic}}{\text{indexul de marcare}}$$

T_M = timpul de mitoză; T_S = timpul fazei S.

2. Timpul ciclului celular T_C = 12-18 ore în medie.
3. Timpul de intermitoză 6-10h este mai scurt decât în țesutul normal (în afara regenerării și reparării). Pentru neoplaziile hematopoietice timpul de generare este mai lung și cel puțin la fel de lung ca cel al țesutului normal.
4. Repetiția timpilor de generare (în special pentru G_1 ca și pentru G_0) este mult dispersată.
5. Relația între timpul de sinteză ADN (T_S) și timpul de generare (T_G) pare să fie constant ~ 40%.
6. Timpul de dublare potențial (T_{pot}) ia în calcul fracția celulelor proliferative și în G_0 , dar nu ține cont de factorul de pierdere celulară (este în medie 4,5-20 zile; rata pierderii poate fi 75-90%):

$$T_{pot} = \lambda TS/LI \text{ sau } \frac{\ln 2}{K_p}$$

TS = durata fazei S;

LI = indicele de marcare;

λ = factorul de corecție pentru distribuția populației celulare în ciclu ($\lambda=0,8$).

7. Timpul de dublare al volumului (T_D) este mai lung ca T_{pot} datorită pierderii celulare:

$$T_D = \frac{\ln 2}{K_p - K_L} = \frac{0,693}{K_p - K_L}$$

$V = V_0 \exp(0,693t/T_D)$ în care V_0 este volumul tumoral la timpul $t = 0$;

K_p = rata constantă pentru producția celulară;

K_L = rata pierderii celulare.

8. Mărimea compartimentului proliferativ – mai mare decât al țesuturilor normale și mai mare în special la tumorile cu creștere rapidă, decât la cele cu creștere lentă.
9. Tulburări ai timpilor de generare, respectiv ai duratei fazei ciclurilor, ca și cum fracția de creștere ar fi în relație cu progresia unui proces neoplazic.

Capacitatea de multiplicare a țesuturilor normale este limitată, spre deosebire de proliferarea celor neoplazice în care celulele se multiplică nedefinit. La început, multiplicarea este exponențială, pentru ca pe măsura creșterii masei tumorale, timpul de

dublare să se mărească prin: alungirea ciclului celular, scăderea coeficientului de proliferare, creșterea pierderilor celulare, reducerea aportului nutritiv. Creșterea tumorală depinde de fracțiunea proliferantă. La tumori de dimensiuni mici, rata de creștere și timpul de dublare depind de procentajul de celule angajate în ciclul mitotic. În cazul tumorilor mari, rata de creștere depinde și de numărul de celule tumorale care mor spontan și de capacitatea de nutriție a țesutului. Curba de creștere este inițial exponențială, iar apoi, pe măsura creșterii, capătă aspect gompertzian, cu rată de proliferare scăzută, exponențial descrescătoare, constrânsă de condițiile locale (fig. 4.8). În realitate, este vorba de un model heterogen de creștere.

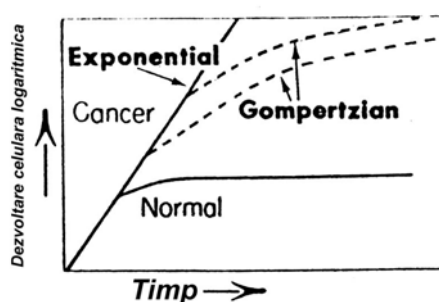


Figura 4.8. Caracteristica creșterii tumorale: cinetica exponențială (leucemii) și cinetica tip gompertz (tumori solide)

Cinetica exponențială – linia întreruptă; cinetica gompertziană – linia continuă

Ecuția creșterii exponențiale este $N = N_0 \exp[(K_p - K_L)t]$, în care N_0 este numărul de celule la timpul inițial ($t=0$).

Timpul de dublare mediu pentru tumorile umane este între 50-60 zile, cu variații mari în funcție de tipul de tumoră (tab.4.6).

Tipul tumorii	Timpul de dublare real (zile)	Fracția de creștere (%)	Pierderea celulară
Carcinom embrionar	27	90	94
Limfom high-grade	29	90	94
Carcinom cu celule scuamoase	58	25	90
Adenocarcinom	83	6	71

Tabel 4.6. Parametrii de creștere tumorală

Rata de creștere poate fi simplu legată de așa-zisul timp de dublare efectiv al populației de celule (de exemplu, TD mediu de 58 zile, cu variații de 27–166 zile). Metastazele au un TD mai scurt ca tumora primară. Rata de creștere a tumorii depinde de:

- componenta proliferativă (growth fraction);
- timpul de generare a celulelor proliferative;
- rata producerii celulare;
- rata pierderii celulare (cell loss).

Timpul potențial de dublare (T_{pot}) este între 5-30 zile, dar se dublează la 70 zile prin intervenția pierderii celulare.

Tumorile prezintă rate de creștere diferite în timpul evoluției naturale, în așa fel încât sunt necesare 30 diviziuni exponențiale ale unei celule pentru a ajunge la 10^9 celule cu un volum de 1cm^3 ; mai sunt necesari încă 10-15 timpi de dublare înainte de a atinge 10^{12} celule.

Faza preclinică a tumorii reprezintă 2/3 din viața naturală a tumorii.

În funcție de timpul de dublare al tumorii, s-au putut stabili anumiți indici prognostici. Cu cât acesta este mai scurt, cu atât agresivitatea tumorii este mai mare și supraviețuirea mai redusă.

Prezența unei fracții de fază S crescute sau de celule aneuploide se corelează cu o mai mare probabilitate de recidivă în carcinoamele mamare, gastrointestinale, ginecologice în contrast cu cancerule pediatrice unde aneuploidia are o influență pozitivă asupra prognosticului.

Bibliografie selectivă

1. Darnell J., Lodish H.- Molecular cell biology, Scientific American Book, New York, 1995.
2. Feacon E.R.- Oncogenes and tumor suppressor genes, în Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E. (ed.)- Clinical Oncology, Churchill Livingstone, New York, 1995.
3. Mendelson J., Howley P.M., Israel M.A., Liotta L.A.- The molecular basis of cancer, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.
4. Nagy V., Ghilezan N.- Curs de oncologie pentru studenți, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Editura Mediamira, Cluj-Napoca, 1999.
5. Ruddon W.R.- Cancer biology, 3th edition, Oxford University Press, New York, 1995.
6. Ștefănescu D., Călin G.- Genetica și cancerul, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1997.
7. Suryanarayana V.V., Di Giovanni J.- Carcinogenesis. în Pollock RE (ed) UICC- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss Inc., New York, 1999:19-44.
8. De Vita VT Jr. (ed.) - Cancer: Principles and practice of oncology, 6th edition, Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

CAPITOLUL 5

GENELE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA CANCERULUI ȘI FACTORII DE CREȘTERE TUMORALĂ

Pentru ca o celulă normală să se transforme într-o celulă canceroasă sunt necesare în medie șase mutații. Rata medie a mutațiilor este de aproximativ 10^{-6} per genă și per celulă. Probabilitatea ca oricare celulă din cele 10^{14} ale unui organism uman să sufere cele șase mutații succesive este de aproximativ $10^{14} \times 10^{-36}$ sau 10^{-22} . Apariția cancerului este explicată prin două mecanisme:

- Unele mutații stimulează proliferarea celulară, determinând o populație numeroasă de celule țintă pentru mutațiile următoare;
- Unele mutații afectează stabilitatea întregului genom determinând astfel creșterea ratei globale a mutațiilor.

Există trei categorii majore de gene care sunt frecvent mutate în cancer:

► **Oncogenele.** Acestea sunt gene a căror acțiune este de a stimula proliferarea celulară. Versiunile normale, nemutante se numesc protooncogene. Versiunile mutante au o activitate excesivă sau necorespunzătoare. Sunt gene dominante și, de aceea, mutația unei singure alele este suficientă pentru modificarea fenotipului celulei;

► **Genele supresoare de tumori (GST).** GST determină inhibarea proliferării celulare. Versiunile mutante din celulele canceroase au activitatea pierdută. Fiind gene recesive este necesară mutația ambelor alele pentru schimbarea comportamentului celulei;

► **Genele mutator.** Ele sunt responsabile pentru menținerea integrității genomului și a fidelității transferului informațional. Pierderea funcției ambelor alele face celula susceptibilă la mutații ce pot apare inclusiv la nivelul oncogenelor sau a genelor supresoare de tumori.

Oncogenele

Ideea existenței unor gene capabile să determine cancerul (oncogene) a apărut prin studiul unor tumori transmisibile la animale, a căror etiologie s-a bănuat a fi virală.

Primul virus izolat în genomul căruia a fost identificată o genă capabilă să determine apariția unei tumori a fost *virusul sarcomului aviar* descris de P. Rous în 1911. Acesta a evidențiat un sarcom transmisibil la puii de găină fie prin injectarea celulelor tumorale, fie prin injectarea unui filtrat tumoral acelular. Agentul cauzal s-a dovedit a fi un virus ARN, numit ulterior virusul sarcomului Rous (SV₄₀).

Studiul retrovirusurilor rapid transformante a permis identificarea a peste 50 de oncogene numite și oncogene virale (v-onc).

A devenit însă rapid evident că celulele tumorale neinfectate viral au corespondente pentru toate oncogenele retrovirale, acestea fiind denumite oncogene celulare (c-onc). S-a ajuns astfel la concluzia că retrovirusurile tumorale reprezintă doar vectori pentru aceste oncogene.

Pasul următor a fost evidențierea existenței în toate celulele normale a unor gene asemănătoare oncogenelor care au fost denumite *protooncogene*. S-a arătat însă că protooncogenele nu sunt doar simpli precursori ai oncogenelor; ele îndeplinesc roluri esențiale în desfășurarea activităților celulare normale, conversia lor în oncogene nefiind decât un eveniment accidental.

Protooncogenele sunt secvențe ADN care codifică proteine localizate în diferite compartimente celulare, ce intervin în reglarea desfășurării ciclului celular, în procesele de creștere și diferențiere celulară (figura 5.1). Ele sunt active mai ales în cursul embriogenezei iar după naștere rămân active în țesuturile cu proliferare intensă. Ocazional, prin intervenția unor factori activatori, protooncogenele se transformă în oncogene.

Oncogenele, pot fi deci definite ca gene a căror expresie anormală sau a cărui produs alterat determină producerea fenotipului malign.

După activitatea pe care o îndeplinesc proteinele codificate de către acestea, se deosebesc următoarele clase de oncogene (vezi tabelul 5.1):

I. Oncogene care codifică factori de creștere

Factorii de creștere sunt proteine care, eliminate în spațiul extracelular, acționează prin mecanisme autocrine (asupra celulelor în care au fost sintetizate) sau paracrine (asupra celulelor vecine), contribuind la malignizare prin activarea permanentă și exagerată a receptorilor membranari ce amorsează evenimente implicate în proliferarea sau diferențierea celulară. Reducând necesarul de factori de creștere extrinseci, mecanismul autocrin mărește gradul de autonomie al proliferării, iar mecanismul paracrin poate contribui la fenomenele de angieneză.

II. Oncogene care codifică proteinkinaze cu sau fără funcție de receptor

Reprezintă aproximativ 30% din oncogenele descrise până în prezent. Protooncogenele de acest tip codează structura unor kinaze celulare, prevăzute sau nu cu un domeniu extracelular de care se pot cupla specific anumiți liganzi. Proteinele codificate de oncogene sunt capabile să declanșeze, în absența unor liganzi specifici, fosforilarea reziduurilor tirozinice proprii sau ale altor proteine. Rezultatul este apariția permanentă și necontrolată de semnale intracelulare care promovează proliferarea.

III. Oncogene care codifică receptori fără activitate tirozinkinazică

Un exemplu este cel al oncogenei *mos* care codifică receptorul pentru angiotensină; efectele intracelulare se datorează stimulării proteinelor G și, consecutiv, a fosfolipazei C, proteinkinazei C și a adenilatciclazei.

IV. Oncogene care codifică proteine G membranare (GTP-aze membranare)

Familia oncogenelor *ras* codifică proteine mici care hidrolizează GTP-ul (p21). Ele prezintă două stări: una activă care include o moleculă de GTP și una inactivă care conține o moleculă de GDP. Hidroliza GTP la GDP se produce relativ lent și reprezintă etapa limitantă de viteză a activării și inactivării acestor proteine. În stare activă, p21 Ras-GTP stimulează mai multe kinaze citoplasmice (precum proteinkinaza C și kinaza RAF), inițiind astfel mai multe cascade de efecte biologice. Dobândirea potențialului oncogen se realizează prin diverse mutații punctiforme care determină o activare permanentă și necontrolată a acestor proteine.

V. Oncogene care codifică serin/treonin kinaze citoplasmice

Serin/treonin kinazele sunt proteine citoplasmice care fosforilează reziduurile de serină și treonină ale diferitelor substraturi intracelulare. Proteina Mos are rol esențial în desfășurarea mitozei. Forma oncogenică determină intrarea în mitoză a celulelor care nu și-au completat replicarea ADN. Proteina Raf stimulează mitogeneza pe două căi: fosforilarea MAPK intracitoplasmatic și pătrunderea în nucleu unde acționează direct la nivel genic. Forma oncogenică este lipsită de un domeniu reglator N-terminal, fapt care determină o stare de activitate permanentă și, posibil, localizarea exclusiv în nucleu.

Clasa	Gena	Proteina codificată
Clasa 1: factori de creștere	sis int-1 int-2	PDGF (factorul de creștere derivat din plachete) GF? (factor de creștere) FGF-like (factorul de creștere fibroblastic)
Clasa 2: tirozin-kinaze cu sau fără funcție de receptor	erbB fms kit met neu	Receptor al EGF (factor de creștere epidermal) Receptor al CSF1 (factor de stimulare a coloniilor) Receptor al MGF (factor de creștere al macrofagelor)
Clasa 3: receptori fără activitate tirozin-kinazică	mas	Receptor pentru angiotensină
Clasa 4: proteine G membranare (GTP-aze membranare)	N-ras H-ras K-ras	GTP-ază GTP-ază GTP-ază
Clasa 5: serin/treonin kinaze citoplasmatică	mos raf pim-1 cot	Serin/treonin kinază Serin/treonin kinază Serin kinază citoplasmatică Serin kinază citoplasmatică
Clasa 6: reglatori citoplasmatici	crk	Proteină SH-2/3 care se leagă (și reglează) la proteinele care conțin fosfotirozine
Clasa 7: factori de transcriere	rel jun fos erbA N-myc	Reglator al factorului de transcriere NF- κ B prin asociere cu jun formează factorul de transcriere AP ₁ Receptor pentru triiodotironină Factor de transcriere helix-loop-helix
Clasa 8: proteine neclasificate	bcl-2 bcl-1 bcl-3	Proteine situate la nivelul membranei mitochondriale interne cu rol important în semnalizarea transmembranară

Tabelul 5.1. Clase de oncogene

VI. Oncogene care codifică reglatori cu localizare citoplasmatică

Proteina codificată de oncogena *crk* are domenii reglatoare SH₂ și SH₃ și mediază interacțiuni cu alte proteine fosforilate la nivelul rezidului tirozinic (precum Abl și Src). Oncogeneza prin *crk* comportă o dereglare a activității sale de mediator.

VII. Oncogene care codifică factori de transcripție

Reprezintă un grup foarte numeros de oncogene care controlează exprimarea altor gene responsabile de modificările epigenetice care convertesc celula normală în una malignă. În funcție de conformația tridimensională există mai multe familii de factori de transcripție.

De exemplu, proteinele Jun și Fos se asamblează formând factorul de transcripție heterodimeric AP₁ care mediază transcrierea indusă de esterii de forbol prin legarea la o secvență nucleotidică specifică. Ambele proteine sunt sintetizate în primele etape ale ciclului celular. Diverse mutații punctiforme sau deleții determină transformarea protooncogenelor în oncogene. Proteinele mutante rezultate se cuplează însă și cu proteinele normale omologe, determinând blocarea activității acestora (mutații dominant negative).

Factorii de transcriere tip „zinc finger” îndeplinesc rolul de receptori pentru hormonii steroizi și tiroidieni. De exemplu, proteina ErbA este receptor pentru triiodotironină. Mutațiile care determină transformarea protooncogenei în oncogenă reduc afinitatea proteinei față de triiodotironină. Ca urmare, ea nu va mai putea activa o serie de gene țintă și nici inactiva complexul transcripțional Fos-Jun. Consecințele ultime sunt reprezentate de stimularea proliferării, concomitent cu blocarea diferențierii celulare, fenomene care se fac responsabile de apariția eritroblastozei.

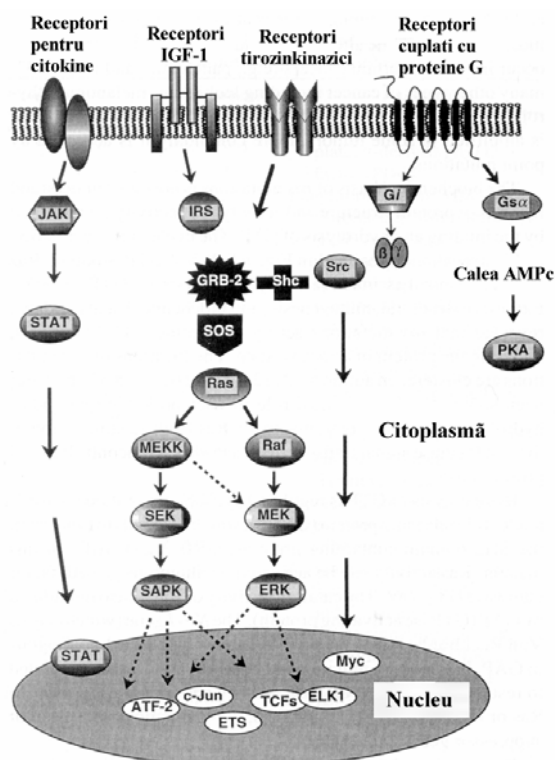


Figura 5.1. Localizarea în celulă și modul de acțiune a unor proteine codificate de oncogene

Activarea protooncogenelor

Mutațiile care activează protooncogenele sunt aproape invariabil evenimente somatice, spre deosebire de cele ale genelor supresoare de tumori. Mutațiile moștenite sunt foarte probabil letale sau au efecte nelegate de cancer.

Există totuși trei exemple de oncogene care sunt implicate în producerea unor cancere familiale în care mutațiile sunt moștenite:

- oncogena *ret*- implicată în producerea sindromului neoplaziilor endocrine multiple tip II (MEN II);
- oncogena *met*- implicată în producerea cancerului renal papilar ereditar;
- oncogena *CDK4*- implicată în producerea unei forme de melanom familial.

Activarea protooncogenelor se realizează prin patru categorii de mecanisme:

1. Inserții virale

Există două situații:

- Virusurile ADN sau ARN nepurtătoare de oncogene pot interveni în tumorigeneză prin mecanismul numit „mutație prin inserție”, explicat prin integrarea provirusului în apropierea sau chiar în interiorul unei protooncogene. Activarea este datorată modificărilor structurale sau alterării controlului genic sub acțiunea promotorilor sau intensificatorilor virali;

► În cazul retrovirusurilor rapid transformante, acestea conțin în genomul lor oncogene (pe care le-au capturat din genomul celulelor infectate anterior). După inserție, aparatul transcripțional al celulei gazdă copie oncogenele virale care vor fi traduse în oncoproteine; acestea vor interfera prin diferite mecanisme programele vitale ale celulei (de creștere, supraviețuire sau diferențiere).

2. Rearanjări cromozomice neîntâmplătoare

Aici sunt reunite diversele anomalii cromozomice de structură, în special translocațiile prin care se realizează schimb de material genetic între doi sau mai mulți cromozomi omologi sau neomologi.

Translocațiile pot conduce la activarea protooncogenelor prin două mecanisme:

► Formarea unor gene hibride (himerice) prin fuziunea unor secvențe de pe cromozomi diferiți. Proteinele rezultate sunt hiperactive asupra unor substraturi diferite. Exemplul tipic este cel al translocației t(9;22) generatoare a cromozomului Philadelphia din leucemia mieloidă cronică (vezi capitolul 4);

► Deplasarea în totalitate, fără alterări structurale, a unei protooncogene într-o altă regiune a genomului unde va stabili relații funcționale cu intensificatori sau promotori ai unei gene transcripțional active. Protooncogena va deveni la rândul ei activă, determinând sinteza unei cantități excesive de proteine. De exemplu, în limfoproliferările maligne cu celule B (leucemie limfoblastică, limfom Burkitt), gena *myc* de pe cromozomul 8 este juxtapusă genelor care codifică imunoglobuline de pe cromozomii 14, 2 și 22 ca urmare a translocațiilor t(8;14), t(2;8) și respectiv t(8;22). Gena *myc*, care în mod normal este represată în celulele B ce și-au finalizat diferențierea, ajunge sub controlul intensificatorilor genelor pentru imunoglobuline; aceștia vor activa gena *myc* care, la rândul ei, va stimula într-un moment oncogenic neadecvat expresia altor gene implicate în proliferarea celulară.

3. Amplificare genică

Este vorba de producerea a zeci sau sute de copii ale unei gene printr-o duplicație inițială urmată de fenomene succesive de crossing-over inegal. Consecințele amplificării genice sunt supraproducția proteinei pe care o codifică gena amplificată și implicata creștere a numărului de molecule țintă pentru mutațiile cu potențial oncogen.

Expresia citogenetică a amplificării genice o constituie apariția cromozomilor minusculi (double minutes - DMS) sau a regiunilor cromozomice colorate omogen (HSRs) descrise în capitolul precedent.

Protooncogenele activate prin amplificare fac parte din trei familii de gene: *myc*, *erbB* și *ras*. Tipurile de cancer în care se găsește cel mai frecvent amplificarea acestor gene sunt enumerate în tabelul 5.2.

4. Mutații genice

Există două tipuri de mutații răspunzătoare de activarea protooncogenelor: mutații punctiforme și deleții:

• **Mutațiile punctiforme** sunt modificări ale unei singure perechi de baze azotate din secvența nucleotidică a unei gene. De exemplu, peste 15% din toți bolnavii cu cancer prezintă mutații punctiforme ale protooncogenei *ras*. Cele mai frecvente sunt substituțiile unei singure perechi de baze la nivelul codonilor 12, 13, 59 sau 61 ai protooncogenei. Aminoacizii substituiți ca urmare a acestor mutații sunt localizați în zona de legare a GTP-ului și, ca urmare, are loc pierderea unei funcții esențiale a proteinei. Tabelul 5.2 evidențiază prevalența mutațiilor punctiforme ale genelor *ras* în unele tumori umane.

Familia de gene	Tumora	Frecvența (%)
Familia myc	Carcinomul de col uterin	8 – 48
	Cancerul de sân	11 – 42
	Cancerul ovarian	12 – 38
	Carcinomul pulmonar epidermoid	12 – 25
	Carcinomul pulmonar cu celule mici	11 – 23
	Carcinomul pulmonar cu celule mari	7 – 10
	Adenocarcinomul pulmonar	2 – 11
	Neuroblastomul	10 – 31
	Rabdomiosarcomul	31
	Retinoblastomul	20
Familia erbB ErbB ₁ ErbB ₂	Glioblastomul	17 – 50
	Cancerul ovarian	20 – 33
	Cancerul de sân	9 – 33
	Cancerul esofagian și gastric	5 – 13
Familia ras K-ras N-ras	Cancerul gastric	10
	Carcinoame cefalice scuamoase	30

Tabelul 5.2. Exemple de tumori umane în care sunt amplificate anumite protooncogene

• **Delețiile genice** duc la sinteza unor proteine trunchiate. Acest mecanism intervine în special în activarea protooncogenelor care codifică receptori membranari cu activitate tirozinkinazică.

Tumora	Prevalența mutației	Gena afectată
Cancerul de pancreas exocrin	95%	K-ras
Cancerul tiroidian nediferențiat	60%	H-ras
Cancerul tiroidian folicular	53%	K-ras
Adenocarcinomul de colon	60%	K-ras
Leucemia mieloblastică acută	30%	N-ras

Tabelul 5.3. Prevalența mutațiilor punctiforme ale genelor ras în unele tumori umane

Genele supresoare de tumori (GST)

Pe lângă protooncogene, creșterea normală și diviziunea celulară se află și sub controlul unei alte categorii importante de gene, care acționează într-o manieră negativă, împiedicând apariția tumorilor. Aceste gene, a căror pierdere sau inactivare conduce la proliferare celulară necontrolată, sunt cunoscute ca gene supresoare de tumori și codifică produși care suprimă formarea tumorilor.

Produșii genelor supresoare de tumori acționează prin câteva modalități diferite. Ei sunt importanți pentru reglarea progresiei ciclului celular, pot acționa în reglarea transcripției unor gene specifice, pot interveni în procesele de diferențiere și, în anumite condiții, pot direcționa celula către moartea celulară programată (apoptoza).

Mutațiile GST determină pierderea funcției. Aceste mutații sunt recesive; de aceea este necesară afectarea ambelor alele pentru apariția fenotipului mutant. Natura recesivă a mutațiilor genelor supresoare de tumori permite ca statusul heterozigot să poată fi moștenit pe linie germinală deoarece o singură alelă defectă nu interferează dezvoltarea

fetusului. Când este moștenită o alelă mutantă individul afectat nu moștenește cancerul, ci predispoziția la dezvoltarea acestuia. Dacă apare o mutație și în cea de-a doua alelă a GST și acest eveniment are loc într-o singură celulă somatică, aceasta va deveni canceroasă.

La individul normal sunt necesare două mutații separate într-o singură celulă pentru inactivarea ambelor alele ale genei supresoare de tumori și apariția unei celule canceroase. La individul care moștenește o alelă mutantă, fiecare celulă din corp poartă acest defect și este necesară numai o singură mutație la nivelul unei celule somatice pentru a rezulta o celulă canceroasă. De aceea, individul care moștenește o alelă anormală are un risc mai crescut de a dezvolta cancer față de un individ normal. În prezent sunt identificate numeroase gene de acest tip, asociate cu diferite tipuri de cancer în cadrul unor sindroame cu cancer ereditare (vezi tabelul 5.4).

Sindromul	Localizarea cromozomică	Gena clonată
Retinoblastomul familial	13q14.3	RB1
Sindromul Li Fraumeni	17p13.1	p53
Polipoza adenomatoasă familială (PAF)	5q21	APC
Neurofibromatoza tip 1 (NF1)	17q11.2	NF1
Neurofibromatoza tip 2 (NF2)	22q12.2	NF2
Tumora Wilms	11p13	WT1
Cancerul mamar familial tip 1	17q21	BRCA1
Cancerul mamar familial tip 2	13q12	BRCA2
Sindromul von Hippel-Lindau (VHL)	3p25	VHL
Neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN1)	11q13	MEN1

Tabelul 5.4. Exemple de gene supresoare de tumori implicate în producerea unor sindroame asociate cu cancer ereditare.

Dovezi suplimentare pentru prezența genelor supresoare de tumori au fost aduse prin studiul cancerelor familiale precum retinoblastomul și sindromul Li-Fraumeni. În aceste studii, moștenirea unei predispoziții la dezvoltarea cancerului poate fi urmărită în familie iar localizarea locusului genei responsabile poate fi realizată prin studii de analiză genetică. În plus, deoarece unele din mutațiile GST sunt rezultatul delețiilor, acestea pot fi depistate prin metode de bandaj cromozomic sau studii de hibridizare.

Pierderea celei de-a doua alele a genei supresoare de tumori realizează așa-numita pierdere a heterozigozității (*loss of heterozygosity* – LOH). Pierderea heterozigozității se poate realiza prin mai multe mecanisme, printre care: nedisjuncția cromozomică (care duce la pierderea în întregime a cromozomului purtător al genei normale), deleția interstițială sau mutația celei de-a doua alele (vezi figura 5.2).

Gena retinoblastomului (Rb)

Gena Rb ocupă peste 200 kb de ADN și codifică o proteină cu o greutate moleculară de 105 – 110 kDa. Proteina Rb, care este exprimată în nucleul tuturor celulelor, reglează un număr important de procese care includ progresia ciclului celular, diferențierea celulară și apoptoza acționând la nivelul factorilor de transcripție.

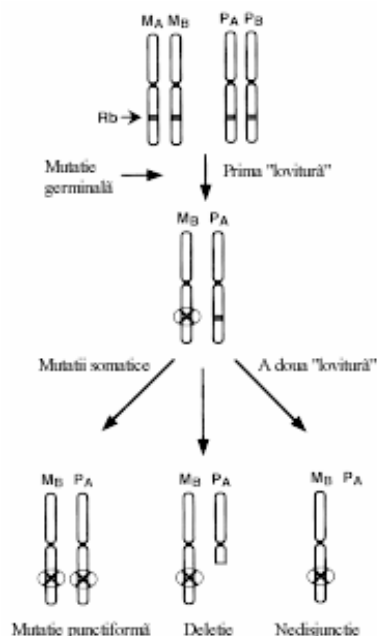


Figura 5.2. Modelul în „două lovituri” al inactivării genelor supresoare de tumori.

Majoritatea mutațiilor care apar în gena Rb conduc la alterarea sau pierderea domeniului proteinei care interacționează cu factori de transcripție. Aceste mutații sunt cauza retinoblastomului, o boală caracterizată prin dezvoltarea unor tumori oculare la copii. Boala este asociată cu o deleție a brațului lung al cromozomului 13, fapt ce a condus la identificarea și izolarea genei Rb.

Activitatea proteinei Rb este controlată prin nivelul său de fosforilare care variază în timp ce celula parcurge fazele ciclului celular. Celulele aflate în faza G_1 a ciclului celular conțin forma nefosforilată a proteinei Rb care începe să fie fosforilată înaintea trecerii în faza S. În cursul parcurgerii fazelor S și G_2 au loc mai multe fosforilări. Când celula părăsește faza M și intră într-o nouă fază G_1 , are loc defosforilarea proteinei Rb. În stadiul nefosforilat (adică în cursul fazei G_1) proteina Rb are rol de restricție a creșterii. Fosforilarea proteinei Rb, care conduce la pierderea funcțiilor sale negative, este realizată prin kinaze ciclin-dependente specifice care funcționează în diferite faze ale ciclului celular.

Reglarea transcripției este principala funcție a proteinei Rb și apare prin interacțiunea ei cu factori de transcripție legați la nivelul promotorilor și a exonilor din amonte de promotori. Proteina Rb nu se leagă direct la ADN, ci interacționează cu factorii de transcripție E_2F , *myc* și *Elf-1* care se leagă, la rândul lor, la secvențe specifice de ADN. Legarea proteinei Rb la E_2F inhibă transcripția, în timp ce legarea la proteina Myc o activează.

Interacțiunea proteinei Rb cu E_2F este un proces de control important în reglarea progresiei de-a lungul ciclului celular (vezi figura 5.3). Când E_2F este legată la forma nefosforilată a proteinei Rb, complexul este încă capabil de legare la ADN, dar nu mai este atât de capabil de a activa transcripția și de a funcționa ca represor pentru unele gene. Când o celulă este expusă unor factori de creștere care acționează în G_1 , are loc fosforilarea proteinei Rb sub acțiunea complexelor ciclină D/*cdk4* sau ciclină E/*cdk2*, eliberând E_2F din complexul cu proteina Rb. Factorul E_2F liber poate acum să activeze transcripția genelor necesare pentru trecerea graniței G_1/S , celulele angajându-se apoi către diviziunea celulară.

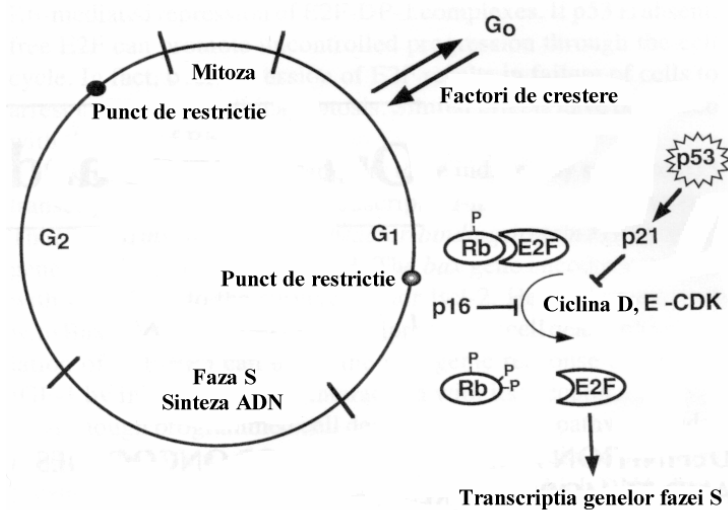


Figura 5.3. Rolul pivot al genei *Rb* în controlul ciclului celular

Gena p53

Mutațiile genei supresoare de tumori care codifică proteina p53 sunt frecvent întâlnite în cancerurile umane, fiind prezente în peste 50% dintre acestea. Ele se asociază în special carcinoamelor cerebrale, de sân, stomac, ficat, plămân, ovar și prostată, osteosarcoamelor și leucemiei mieloide cronice. Majoritatea acestor mutații sunt sporadice, apărând la nivelul celulelor somatice; de asemenea, transmiterea pe cale germinală a genei p53 mutante apare în sindromul Li-Fraumeni, în care membrii familiei dezvoltă cancer cu o frecvență crescută.

Gena p53 ocupă 20 kb din ADN-ul brațului scurt al cromozomului 17 (17p13) și codifică o proteină nucleară alcătuită din 393 aminoacizi, cu o greutate moleculară de 53kDa. Proteina p53 este un factor de transcriere care conține patru domenii funcționale: domeniul de legare la ADN, domeniul de transactivare, un domeniu de tetramerizare și un domeniu bazic. Fiecare din aceste domenii este important pentru diferitele funcții îndeplinite de p53 în reglarea creșterii celulare.

Funcția principală a proteinei p53 este monitorizarea distrugerilor ADN în cursul ciclului celular. Distrucțiile ADN sunt corectate prin sistemele de reparare prezente în toate celulele. Rolul p53 este de a sesiza prezența alterărilor ADN și de a bloca celulele în faza G₁ a ciclului celular, astfel încât procesele de reparare să aibă loc înainte ca modificările ADN să fie replicate și transferate către celulele fiică. Proteina p53 îndeplinește acest rol important prin legarea la ADN, la nivelul unui situs specific cu activarea transcripției genelor care sunt implicate în repararea ADN și controlul ciclului celular.

O problemă importantă este aceea a modului în care p53 recunoaște alterările ADN și este apoi activată pentru a regla transcripția unor gene specifice. Când celulele sunt alterate cu lumină ultravioletă, apar rupturi monocatenare ale ADN. Aceste rupturi par a fi semnalul care determină o creștere a nivelului p53. Ulterior, p53 este subiectul fosforilării prin acțiunea unor kinaze ciclin-dependente care par a fi un factor important în stabilizarea sa. P53 activează transcripția anumitor gene printre care și acelea ce codifică proteine necesare pentru reglarea ciclului celular precum p21 – o proteinkinază ciclin-dependență, GADD₄₅ – o proteină importantă pentru repararea ADN care blochează intrarea celulelor în faza S și Bax, o proteină implicată în apoptoză.

Inducția p21 și GADD₄₅ permite blocarea ciclului celular în faza G₁ astfel încât pot avea loc procesele de reparare. În situația în care repararea ADN nu este eficientă, este activată calea morții celulare programate (apoptoza). În ambele situații, alterarea ADN nu este perpetuată la generațiile ulterioare. Celulele cu mutații ale p53 nu pot bloca ciclul celular ca răspuns la alterările ADN. Aceste celule continuă să evolueze de-a lungul ciclului celular, intrând în fază S și transferând alterările ADN-ului celulelor fiice. Foarte adesea, aceste alterări ADN sunt reprezentate de anomalii cromozomice ca translocatii și amplificări genice care pot activa protooncogenele în oncogene, conducând la dezvoltarea tumorilor.

Genele mutator

Așa cum am precizat la începutul acestui capitol, cancerul apare numai dacă într-o singură celulă se produc un număr mediu de șase mutații. Acest lucru este posibil deoarece mutațiile oncogenelor și genelor supresoare de tumori produc clone de celule țintă pentru mutațiile ulterioare. Aceste gene sunt implicate direct în controlul ciclului celular care este dereglat în cancer. A treia clasă de gene care suferă frecvent mutații în celulele canceroase este reprezentată de genele mutator. Acestea sunt gene care au un rol important în menținerea integrității informației genetice, mutațiile lor conducând la replicarea și repararea ineficace a ADN-ului.

De mult timp s-a evidențiat faptul că celulele canceroase prezintă o instabilitate genetică particulară. Ele prezintă kariotipuri bizare cu multe pierderi, câștiguri sau rearanjamente cromozomice, dintre care numai câteva par a fi în legătură cauzală cu cancerul.

Exemple de cancer în care este implicată alterarea genelor mutator:

1. Cancerul de colon nonpolipozic ereditar (HNPCC)

HNPCC este o afecțiune autosomal dominantă cu penetranță crescută în care, spre deosebire de polipoza adenomatoasă familială, nu există o fază precedentă de polipoză.

S-a dovedit că afecțiunea este determinată de mutații ale unor gene care codifică proteine ce fac parte din câteva sisteme de reparare a erorilor de împerechere a bazelor ADN în cursul replicării. Aceste sisteme sunt capabile să identifice catena matriță pe baza diferențelor de metilare față de catena nou sintetizată și să opereze corecțiile la nivelul acesteia din urmă. Greșelile de împerechere sunt mai întâi excizate și ulterior înlocuite. Mutațiile acestor gene au ca rezultat creșterea de 100-1000 de ori a frecvenței mutațiilor. Aceste mutații pot interesa diverse gene, inclusiv protooncogene sau gene supresoare de tumori.

Ca și în cazul genelor supresoare de tumori, mutațiile acestor gene sunt recesive, fiind necesare două evenimente mutaționale pentru apariția fenotipului mutant. Pacienții cu HNPCC sunt heterozigoți constituțional, moștenind o mutație de la unul din părinți. Inițial celulele au sisteme funcționale de reparare a erorilor, iar apariția cancerului este rezultatul unei noi mutații ce interesează singura alelă funcțională prezentă.

2. Ataxia telangiectazia (AT)

Ataxia telangiectazia este o afecțiune recesivă rară caracterizată prin semne neurologice (în special ataxie cerebeloasă progresivă) și dilatația vaselor sanguine (telangiectazii) în conjunctivă și globii oculari. De asemeni, există o imunodeficiență marcată, retard mintal și imaturitate sexuală. Pacienții cu AT au o predispoziție crescută la cancer. Homozigoții mor de regulă printr-o boală malignă înainte de vârsta de 25 de ani. În plus, se crede că heterozigoții pentru AT au un risc crescut pentru cancer (un risc de patru ori mai mare pentru cancerul de sân la femei decât în populația generală).

AT afectează în medie o persoană la 100.000 locuitori și, conform distribuției Hardy–Weinberg, rezultă că o persoană din 158 din populația generală este heterozigotă.

În vitro, celulele pacienților cu AT prezintă instabilitate cromozomică cu rupturi și translocații ce implică frecvent genele TCR sau IGG. Celulele sunt hipersensibile la radiațiile ionizante sau la substanțele chimice radiomimetice, deși sistemele de reparare ale ADN par a fi normale. Pacienții prezintă mutații ale genei ATM localizată pe 11q22. Gena codifică o fosfatidilinozitol 3 kinază, enzimă implicată în controlul ciclului celular și în recombinarea meiotică. Funcțiile sale exacte rămân a fi definite; fenotipul AT sugerează un rol important în controlul la nivel înalt al integrității genetice.

Gene care codifică enzime implicate în metabolizarea carcinogenilor

Pe lângă cele trei clase majore de gene implicate în apariția cancerului discutate mai sus, un rol important îl au și genele care codifică enzime implicate în metabolizarea carcinogenilor. Este vorba de gene care prezintă la nivel populațional multiple variante alelice, dintre care unele sunt asociate cu o eliminare mai lentă a substanțelor carcinogene din organism sau cu o transformare mai eficientă a substanțelor procarcinogene în substanțe carcinogene. De exemplu, N-acetiltransferaza (NAT) catalizează activarea carcinogenilor de tip arilaminei. Există două izoenzime: NAT₁ și NAT₂ care transformă hidroxiaminele în derivați acetoxi prin N-acetilare și, respectiv, O-acetilare. Numai enzima NAT₂ (codificată de o genă de pe cromozomul 8) este responsabilă de un polimorfism al acetilării. În Europa și America de Nord 40-70% din indivizi sunt acetilatori lenți. Cancerurile colorectale sporadice tind să fie asociate cu fenotipul rapid acetilator în timp ce acetilatorii lenți au un risc mai crescut pentru cancerul de vezică urinară.

Evoluția multistadială a cancerelor

Dezvoltarea cancerelor parcurge mai multe etape, fiecare dintre acestea fiind rezultatul unei noi mutații (vezi figura 5.4). În cazul cancerelor colorectale, acestea se dezvoltă din formațiuni epiteliale benigne numite adenoame ce pot fi clasificate în precoce (sub 1cm), intermediare (peste 1cm, dar fără focare de carcinom) și tardive (peste 1cm și cu focare de carcinom). Din punct de vedere genetic, există mai multe secvențe de mutații posibile implicate în dezvoltarea fiecărui carcinom colorectal, dar secvența cea mai frecventă este una în care fiecare etapă succesivă conferă un avantaj de creștere celulei (modelul Feacon și Volgestein, 1990) (fig. 5.4):

- Pierderea constituțională a unei copii a genei APC de pe 5q21 este suficientă pentru tapetarea colonului cu polipi adenomatoși. Aceasta sugerează că pierderea sau mutația APC poate fi un eveniment precoce în dezvoltarea cancerelor sporadice;

- Aproximativ 50% din adenoamele intermediare și tardive și numai aproximativ 10% din adenoamele precoce au mutații ale oncogenei *K-ras*. Astfel, mutațiile *K-ras* pot fi implicate adesea în progresia de la adenoamele precoce la cele intermediare;

- Aproximativ 50% din adenoamele tardive și carcinoame prezintă pierderea heterozigozității pentru 18q. Aceasta este relativ rară în adenoamele precoce și intermediare. Gena supresoare de tumori localizată la acest nivel a fost caracterizată și denumită DCC (deleted în colon cancer). DCC codifică o proteină cu structură omologă cu a glicoproteinelor de la suprafața celulelor implicate în adeziunea intercelulară;

- Cancerul colorectal, dar nu și adenoamele, are o frecvență foarte crescută a mutațiilor genei p53.

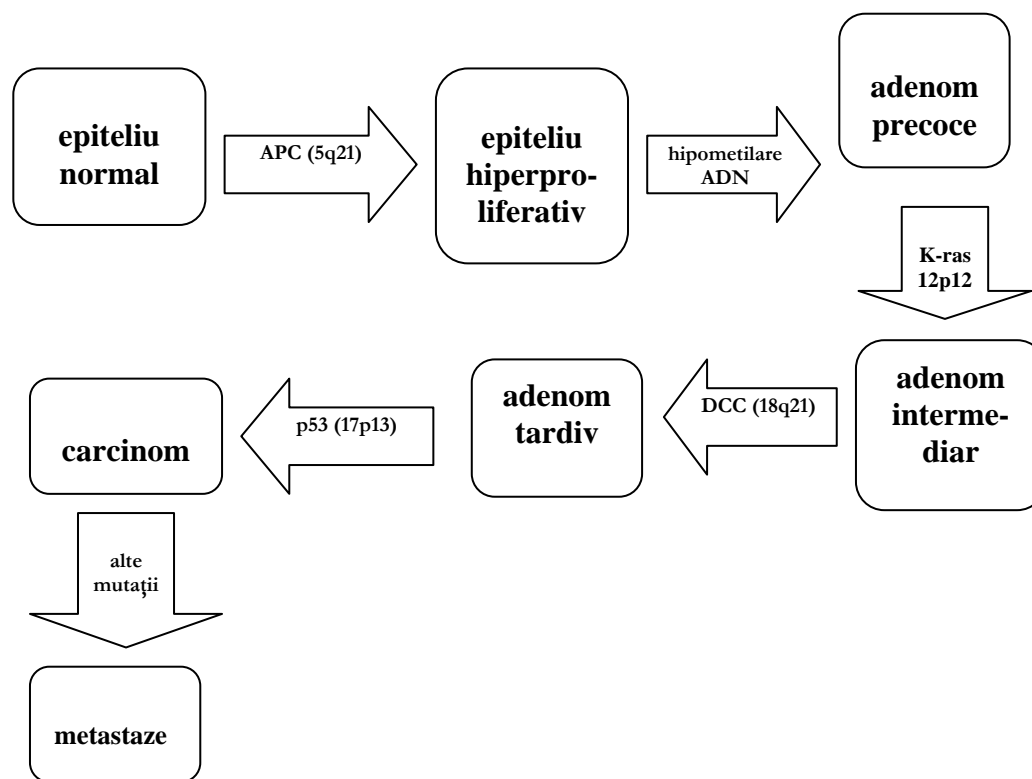


Figura 5.4. Evoluția multistadială a cancerelor colorectale

Factorii de creștere tumorală

Țesuturile normale și maligne sunt capabile să reacționeze la o varietate de stimuli biologici prin sinteza unor factori de creștere. Factorii de creștere (FC) sunt substanțe polipeptidice cu greutate moleculară mică ce exercită acțiuni specifice de reglare a funcțiilor de proliferare și creștere. FC sunt apreciați printre cele mai potente substanțe biologice implicate în controlul creșterii fiziologice deoarece sunt activi la concentrații deosebit de mici, de 10^{-12} moli.

Spre deosebire de alte substanțe ce acționează în interiorul celulei, FC acționează la suprafața membranei celulare prin intermediul unor receptori glicoproteici specifici ce funcționează ca transformatori (traducători) ai informației în semnale specifice pentru interiorul celulei. Specificitatea răspunsului biologic este condiționată de activarea receptorilor membranari și nu de diversitatea FC. Mesajul biologic este tradus de către receptor într-un semnal pentru nucleul celulei.

Un număr de receptori transmembranari posedă activitate tirozinkinazică (receptorii pentru EGF, FGF, CSF-1). Aceștia posedă în comun un domeniu de legare extracelular, un domeniu hidrofob transmembranar și un domeniu ce conține o regiune catalitică tirozinkinazică. În celulele normale, activarea receptorului FC este urmată de fenomenul de „internalizare” a domeniului extracelular, ceea ce duce la stimularea activității enzimatice: activarea unei tirozinkinaze ce fosforilează proteinele intracelulare implicate în transmiterea semnalului proliferativ la nucleu. Aceste semnale declanșează o

cascadă de evenimente soldată cu sinteza proteinelor nucleare ce se leagă de ADN și induc sinteza (replicarea) acestuia.

Este de remarcat că reglarea proliferării celulare este un mecanism atât de delicat încât nu suportă intervenția mai multor receptori sau a mai multor semnale. În ultimii ani s-a conturat conceptul de polifuncționalitate a factorilor de creștere, adică aceștia posedă nu numai o acțiune de stimulare a creșterii și proliferării ci și un alt spectru larg de acțiuni asupra celulei țintă.

Factorii de creștere polipeptidici aparținând unor familii diverse pot interacționa între ei.

Factorii de creștere pot fi secretați într-o manieră paracrină influențând activitatea celulelor din jur dar și autocrină, influențând propria lor sinteză. Exemple de FC cu acțiune autocrină sunt EGF, TGF α , PDGF și bombesina. Acțiunea autocrină a FC constituie elementul de bază al creșterii necontrolate, al invaziei și metastazării. Datele actuale sugerează că ipoteza autocrină cuprinde conceptul potrivit căruia transformarea neoplazică nu este numai rezultatul unei producții și acțiuni excesive a FC cu rol stimulator, dar și al incapacității celulei tumorale de a sintetiza și exprima sau de a răspunde la FC cu acțiune negativă eliberată de celula normală spre a-și controla propria proliferare. Din acest punct de vedere, FC pot fi împărțiți în FC cu acțiune stimulatorie și FC cu acțiune inhibitorie.

Factori de creștere cu acțiune stimulatorie:

- Factorii de creștere epidermali (EGF)

Membrii familiei EGF acționează pe un receptor unic ce posedă o secvență de aminoacizi analogă oncogenei virale *erbB* cu acțiune tirozinkinazică. O varietate largă de celule posedă receptori pentru EGF precum celulele epiteliale corneene, fibroblaștii, celulele gliale, celulele granuloase, splenice și endoteliale, indicând natura ubiquitară a țintelor pentru EGF. Acțiunea biologică a stimulării receptorilor EGF nu este pe deplin precizată dar include promovarea keratinizării și inhibiția secreției gastrice acide. Dozarea receptorilor EGF (*her2/neu*) este un element prognostic pentru anumite neoplazii (cancer mamar, pulmonar, ovarian etc.), iar blocarea acestora cu anticorpi monoclonali reprezintă o tentativă terapeutică promițătoare.

- Factorii de creștere derivați din plachete (PDGF)

PDGF cuprinde FC capabili să acționeze pe același tip de receptori și fiecare are o activitate de stimulare a celulelor respective. Unele celule tumorale umane precum cele din osteosarcoame, glioblastoame, fibrosarcoame și melanoame exprimă receptori pentru PDGF. Granulele α ale trombocitelor conțin, de asemenea, PDGF. Acțiunea biologică presupusă este de stimulare a creșterii diverselor celule mezenchimale și aceea de factor chemotactic.

- Factorii de transformare a creșterii (TGF)

Cuprind un ansamblu de factori mitogeni ce acționează pe un receptor comun cu EGF și TGF α și joacă un rol important în dezvoltarea normală, în cicatrizarea rănilor, angiogeneză și adeziunea celulară.

- Factorii de creștere a fibroblaștilor (FGF)

Factorii de creștere a fibroblaștilor sunt factori ce acționează ca stimuli mitogeni foarte eficace asupra celulelor mezodermice și neurodermice. Acționează și ca factori de stimulare a creșterii celulelor endoteliale având astfel un rol important în angiogeneză (neovascularizația tumorală). FGF au un rol important și în dezvoltarea embrionară. Ei sunt secretați de numeroase tumori precum condrosarcomul, rhabdomiosarcomul, hepatomul sau osteosarcoamele.

- Factorii de creștere insuliniți (IGF)

Descoperirea IGF a survenit după o varietate de tentative de a identifica factori cu activitate insuliniță în ser și plasmă. Inițial acești factori au primit o varietate de nume precum: factori insulin-like, somatomedine etc. Astăzi în acest grup sunt identificate mai multe polipeptide ce sunt clasificate în două categorii numite IGF1 și 2. IGF1 este asemănător structural cu receptorul insuliniț. IGF1 și 2, ca și receptorii lor, sunt regăsiți într-o varietate de tumori umane, sugerând că intervenția lor pe cale autocrină sau paracrină contribuie la realizarea fenotipului malign. Receptorii pentru IGF1 și 2 sunt exprimați de exemplu în cancerul mamar. Efectul de stimulare a sintezei de estrogeni în cancerul mamar este mediat prin IGF1 ca și efectul antiestrogenic al Tamoxifenului.

Factori de creștere cu acțiune inhibitorie

- Factorul de transformare a creșterii tip β (TGF β)

TGF β (cu origine în granulele α ale trombocitelor) are o acțiune inhibitorie asupra creșterii și chemotaxiei precum și asupra proliferării unor linii de celule epiteliale tumorale.

- Interferonii (IFN)

Interferonii reprezintă o clasă importantă de molecule biologice active produse de mai multe tipuri de celule aparținând sistemului imunitar precum și de fibroblaști. Există trei tipuri de interferoni: IFN α , β și γ , fiecare având un rol important în apărarea imunitară precum și în supresia proliferării celulelor tumorale.

- Factorii de necroză tumorală (TNF)

Factorii de necroză tumorală sunt proteine alcătuite din 157 aminoacizi produse de macrofagele activate și de către alte celule. Există două tipuri: α și β , ambele având efecte citotoxice asupra unor linii de celule tumorale putând însă și stimula unele linii de celule fibroblastice.

Factorii de creștere tumorală și oncogenele

Încă din anii '80 s-a demonstrat că FC sunt legați de oncogene, încât nu pot fi discutați separat. Rolul oncogenelor este și acela de a oferi celulei autonomie prin secreția autocrină a FC. Interacțiunea dintre FC și oncogene are loc la mai multe nivele precum receptorii FC, FC propriu-ziși, calea de transmitere a semnalului biologic la nucleu și, în cele din urmă, sinteza de noi receptori. Se încheie astfel un cerc biologic în care oncogenele reglează FC, care la rândul lor, activează noi compartimente de oncogene. Rezultă un proces de reglare genică în care o celulă răspunde la stimularea FC prin sinteza de noi molecule receptor. Stimularea persistentă a receptorului interferă cu procesele normale de reglare a ciclului celular și îi conferă un avantaj proliferativ.

FC conferă celulei prin stimulare autocrină o condiție suficientă, deși nu unică, pentru a induce transformarea neoplazică în cursul expansiunii clonale a celulelor inițiate. FC controlează la rândul lor expresia genelor pentru FC. Aceștia intervin în procesul de modificare a expresiei genice ce are loc în cursul promoției. De exemplu, un FC precum PDGF poate controla expresia unor gene specifice precum *myc* și *fas* ce codifică proteine nucleare ce au rol critic asupra controlului ciclului celular. În mod particular, expresia genelor *myc* determină o susceptibilitate mai mare la acțiunea altor factori de creștere precum EGF și IGF1. Se induce o stare de „competență” a celulei ce va răspunde la mitogeni diverși precum EGF și IGF și poate intra în ciclul de proliferare.

Identificarea moleculelor implicate în transducerea semnalelor biologice și a genelor implicate în reglarea proliferării celulare și diferențierii deschide calea unor noi mijloace pentru controlul și combaterea bolii maligne.

Bibliografie selectivă

1. Jameson J.L.- Oncogenes and tumor suppressor genes, în Principles of molecular medicine, edited by Jameson J.L., Humana Press Inc., pag. 73-82, 1998.
2. Mendelson J., Howley P.M., Israel M.A., Liotta L.A.- The molecular basis of cancer, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.
3. Ștefănescu D., Călin G.- Genetica și cancerul, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1997.
4. Strachan T., Read A.P. - Somatic mutations and cancer, în Human molecular genetics, Bios Scientific Publishing Ltd., Oxford, 1996.
5. De Vita VT Jr. (ed.) - Cancer: Principles and practice of oncology, 6th edition, Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

CAPITOLUL 6

INVAZIA LOCALĂ ȘI METASTAZAREA

Definiție. Semnificație biologică și clinică

Metastazarea reprezintă unul din fenomenele biologice definitorii ale cancerului, fiind responsabilă pentru majoritatea eșecurilor terapeutice și a deceselor prin cancer. Aproximativ 30% din pacienții cu cancer prezintă metastaze în momentul diagnosticului. Dintre cei 70% fără metastaze aparente clinic, numai 50% pot fi vindecați cu ajutorul unor tratamente locoregionale (chirurgie și radioterapie); din datele prezentate anterior rezultă că aproximativ 60% din bolnavi prezintă micrometastaze în momentul diagnosticului.

Metastazarea este procesul de răspândire (diseminare) a celulelor maligne din tumora primară în alte compartimente (organe, țesuturi, umori) ale organismului sau transferul bolii maligne de la un organ (sau de la o parte a acestuia) la un alt organ sau țesut cu care acesta nu este în contact anatomic.

Procesul de diseminare și formare a metastazelor este o etapă importantă pentru înțelegerea fenomenului general al malignității. Unele tipuri de celule normale au posibilitatea „metastazării”, așa cum sunt: celulele trofoblastului normal, limfocitul, macrofagul, megakariocitul, neuroblastul, celulele endometriale (în endometrioză), celulele nevice melanocitice în nevil joncțional (dropping-off).

Dezvoltarea metastazelor este privită astăzi ca un proces dinamic și complex ce constă într-o multitudine de etape interconectate rezultate din interacțiunea între gazdă și celulele tumorale.

Teoretic, toate neoplasmelor prezintă capacitatea de a produce metastaze, dar această capacitate potențială prezintă o variabilitate considerabilă.

Conceptul tradițional privind diseminarea neoplazică este bazat pe ideea conform căreia extensia locală este urmată de invazia limfatică sau hematogenă și de colonizarea în sedii secundare. În ultima decadă au fost evidențiate o multitudine de evenimente și mecanisme biologice care reflectă interacțiunea permanentă a celulelor maligne cu organismul gazdă, rezultatul fiind un proces selectiv continuu și secvențial. Astfel, metastazarea apare ca fiind stadiul final al progresiei tumorale de la celula normală la o celulă complet malignă care și-a dobândit fenotipul metastatic.

Din punct de vedere biologic, metastazarea este un proces puțin eficient, fapt demonstrat de observațiile clinice și experimentale. Studiul celulelor tumorale murine cu anticorpi marcați a arătat că mai puțin de 0,1% din totalitatea celulelor maligne intrate în circulație supraviețuiesc și devin capabile să formeze tumori secundare metastatice. De asemenea, studiile efectuate au indicat că, deși metastazele au o origine clonală (provin dintr-o singură celulă), nu toate celulele sunt capabile să parcurgă toate etapele necesare pentru a da naștere tumorilor metastatice. Etapa considerată a fi cea mai importantă pentru eficacitatea metastazării este supraviețuirea celulelor tumorale în circulația limfatică sau sanguină. Relativ puține celule ajung la organul țintă după ce au supraviețuit sechestrării inițiale și distrucției circulatorii precum și altor interacțiuni potențial letale puse în acțiune de organismul gazdă.

Înțelegerea bazelor moleculare ale metastazării reprezintă un moment crucial pentru dezvoltarea și utilizarea clinică a unor noi mijloace terapeutice destinate prevenirii metastazelor și, implicit, vindecării pacienților.

1. **Căile majore de metastazare** sunt spre: os, pulmon, ficat, creier (Gilbert et al.)-fig. 6.l.

2. **Incidența** metastazelor înregistrate variază intravital și postmortem, metastaze nedecelabile în cursul vieții sunt găsite la autopsie, ceea ce sugerează necesitatea utilizării de teste de diagnostic mai eficiente.

3. **Metastazele** dovedesc o tendință de afinitate tisulară și de organ:

- localizare rară pe: miocard, splină, musculatura scheletică, în ciuda vascularizației;

- frecvența localizării bilaterale în organe perechi: glanda suprarenală, în cancerul mamar și bronșic;

- frecvența localizare într-un anumit organ: hipofiză, în cancerul mamar;

- frecvența localizare, de predilecție într-un sistem.

4. **Metastazele osoase** sunt obișnuite pentru cancerule: pulmonar, mamar, renal, prostatic, reprezentând 55% din total.

5. **Metastazele pulmonare** în cancerule de sân, tiroidă, rinichi, totalizează mai mult de 50%, urmate de melanom, osteosarcom, corioepiteliom.

6. **Metastazele hepatice** sunt diseminări ale cancerului gastric, colorectal, pancreatic, dar și ale cancerului mamar și pulmonar.

7. **Metastazele cerebrale** sunt mai des solitare și reflectă existența unui neoplasm pulmonar (70%), mamar sau melanom malign.

8. **Metastaze cu punct de plecare necunoscut** ► sediile primare cele mai frecvente rămân: pulmon, pancreas, colon, ovar, stomac, rinichi.

Rolul oncogenelor în metastazare (bazele genetice ale metastazării)

Activarea unui număr din ce în ce mai mare de protooncogene în cursul promoției și progresiei tumorale determină dobândirea unor trăsături biologice de celulă malignă, care permit invazia locală și metastazarea. Activarea oncogenelor conduce la dobândirea „instabilității genetice” care constituie suportul proceselor multiple ce vor fi etalate în cursul metastazării.

Idea că este necesară o singură genă pentru configurarea fenotipului metastazant a fost repede combătută prin identificarea unui număr crescut de oncogene implicate în invazie și metastazare. Una dintre cele mai cunoscute oncogene ce induc fenotipul invaziv al celulelor maligne este gena *H-ras*. În tumorile umane exprimarea genelor *ras* a fost asociată cu un proces metastatic eficient.

Transfecția genei *c-erbB₂* activată prin mutație în cancerul de colon experimental cu malignitate joasă de la șoarece determină o creștere a numărului metastazelor pulmonare. La oameni, detecția celulelor *erbB₂* pozitive în măduva osoasă este corelată cu o incidență crescută a metastazelor. La cei cu metastaze evidente clinic, celulele *erbB₂* pozitive sunt identificate în măduvă la 68% din cazurile de cancer mamar și la 28% din cazurile de cancer de colon. Aceste date sugerează că expresia *erbB₂* este un marker al celulelor cu fenotip metastatic, ceea ce presupune un avantaj selectiv privind supraviețuirea în cursul metastazării.

Expresia crescută a oncogenelor *myc*, *erb*, *K-ras* și *hst* a fost observată în cancerul gastric metastatic, iar supraexpresia *mdm-2* este întâlnită în osteosarcoamele metastatice. Această activare sau supraexpresie a oncogenelor este un fenomen comun în cancerule metastatice. Alte oncogene implicate în inducerea potențialului metastatic sunt VEGF, *Mts1*, *Mta1*, *Tiam1*, *mos*, *raf*, *src*, *fes*, *myc* etc.

Pierderea funcției genelor supresoare (p53, Rb) a fost implicată de asemenea în dobândirea capacității de dezvoltare a metastazelor pentru unele tipuri de tumori, deși nici una nu pare a fi implicată în toate tipurile tumorale. Până în prezent se cunosc cinci gene supresoare de tumori care inhibă metastazarea: NME1, KiSS1, KAT1, caderina E și MKK4.

Din acest motiv, se pare că abilitățile necesare pentru a metastaza, nu sunt datorate unei singure gene metastatice ce reglează toate proprietățile tumorale. Pare mult mai probabil că reglarea expresiei genelor care contribuie la funcționarea cascadei metastatice este efectuată cu diferite gene reglatorii (oncogene și gene supresoare), într-o manieră dependentă de țesutul specific în care se produce metastazarea.

Este important de subliniat că nici unul dintre procesele implicate în metastazare nu este străin de mecanismele normale existente în organism. Celulele maligne utilizează aceleași mecanisme degradative și invazive care sunt utilizate în procese normale precum migrarea celulară și remodelarea tisulară din cursul dezvoltării embrionare, a cicatrizării tisulare sau a invaziei trofoblastului în peretele uterin. Diferența între aceste procese normale și cele maligne este că, în timp ce primele sunt precis reglate de mecanismele genetice de control, cele maligne reprezintă o „caricaturizare” a proceselor normale apărând amplificate și lipsite de control.

Etapale metastazării

Etapale ce intervin în procesul metastazării sunt următoarele (vezi fig. 6.1 și tab. 6.1):

1. Proliferarea tumorală necontrolată;
2. Detașarea celulelor din tumora primară;
3. Invazia matricei extracelulare;
 - ▶ Atașarea (ancorarea);
 - ▶ Distrugerea proteolitică a MB;
 - ▶ Migrarea celulelor maligne prin breșa membranei bazale în stromă.
4. Angiogeneza;
5. Pătrunderea celulelor tumorale în vasele de sânge și limfatice (metastazare limfatică și hematogenă);
6. Circulația celulelor tumorale și oprirea lor în organe aflate la distanță;
 - ▶ Metastazarea limfatică;
 - ▶ Metastazarea hematogenă.
7. Supraviețuirea și transportul celulelor în circulație;
8. Extravazarea (scăparea celulelor tumorale din circulație);
9. Creșterea și dezvoltarea celulelor sub forma unor tumori secundare;
10. Interacțiunea cu mecanismele imune ale gazdei și rezistența la tratament;
11. Generalizarea metastazelor.

O anomalie fenotipică patognomonică este dereglarea controlului ciclului celular. Transformarea celulei normale într-o celulă malignă depinde de mutațiile ce au loc în genele ce controlează progresia normală a ciclului celular. Descoperirea în 1970 a oncogenelor și a supraexpresiei acestora a indus concepția că celulele anormale sunt rezultatul unui semnal de proliferare intens. Descoperirea în 1980 a genelor supresoare de tumori a sugerat că anomaliile de creștere survin și prin scăderea intensității semnalelor celulare ce se opun proliferării.

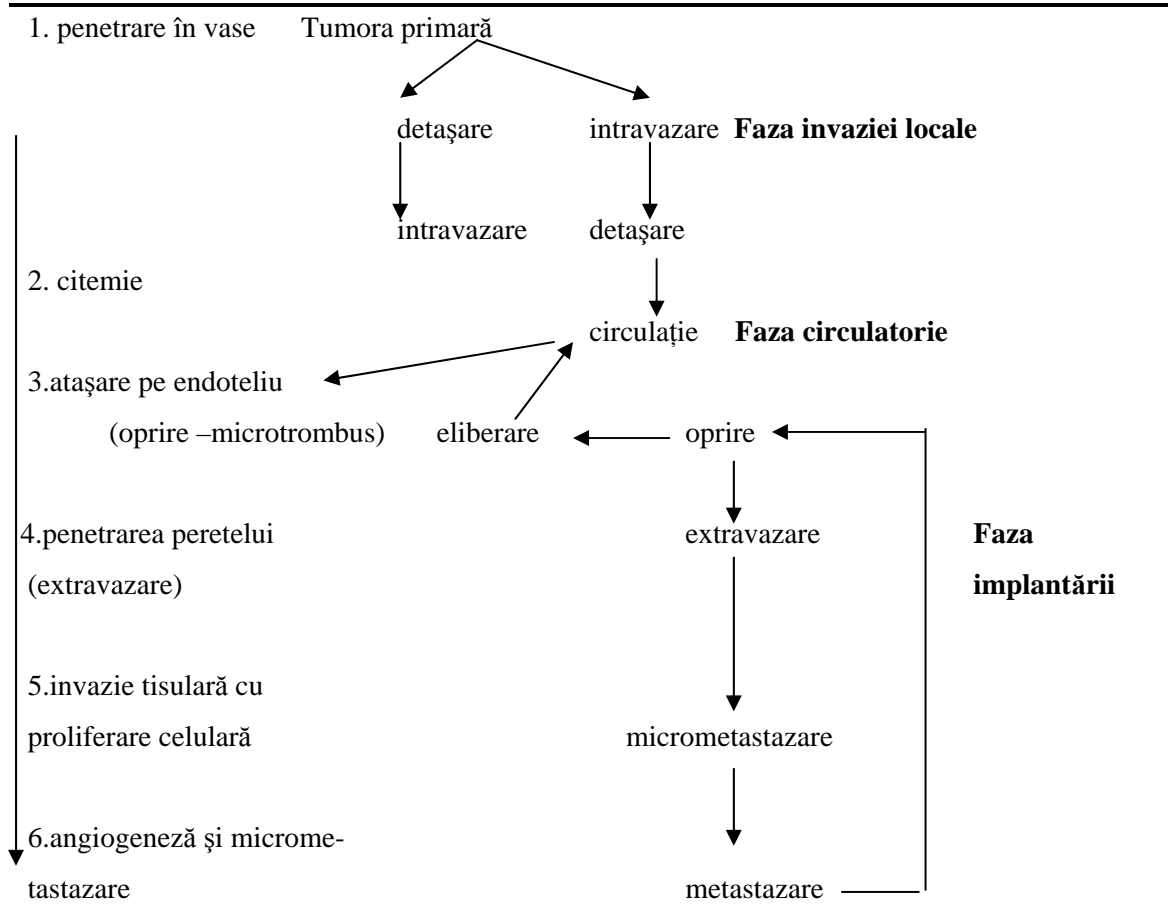


Figura 6.1. Etapele procesului de metastazare

Procesul de metastazare depinde atât pe proprietățile tumorii (A), cât și de mecanismele de apărare ale gazdei (B) (tabelul 6.1).

A	B
<ol style="list-style-type: none"> 1. Creștere tumorală autonomă, presiunea proliferării; 2. factori mecanici și osmotici, difuziune în lungul căilor de minimă rezistență; 3. diminuarea adeziunii celulare (coeziunii) și detașarea celulelor din tumoră; 4. locomție celulară, mișcările active, proprii ale celulei tumorale; 5. eliberarea de enzime de degradare celulară cu proprietăți litice tisulare; 6. factori citotoxici și blocați celulari; 7. lipsa “reducerii” mutuale a creșterii, între celulele tumorale ca și între acestea și țesutul normal (absența inhibiției de contact); 8. alți produși secretați de tumoră. 	<p>bariera tisulară și stromală a invaziei; coeziunea și adeziunea celulară normală; inhibitori enzimatici tisulari și serici (TIMP1 și TIMP 2, PAI); reacții inflamatorii și neinflamatorii; reacții imune specifice și nespecifice; reacții vasculare; nutriție și oxigenare.</p>

Tabel 6.1. Rolul tumorii și al gazdei în metastazare

Proliferarea tumorală necontrolată

Proliferarea tumorală necontrolată este rezultatul proceselor de carcinogeneză care se desfășoară în cursul etapelor premalignă (inițierea și promoția) și malignă (progresia tumorală).

În cursul promoției, celulele inițiate expansionează clonal în detrimentul celulelor normale. Oncogenele structurale (dominante) și genele supresoare mutante determină

acțiuni biologice ce dereglează ciclul celular și mecanismele sale de control. În mod normal, celulele sunt promovate în ciclul celular de către complexe kinazice dependente de ciclina sintetizate de oncogene (ciclina D și E în faza G₁, ciclina A în faza S și ciclina B în faza G₂). Punctele de control ale ciclului celular sunt numeroase (cel puțin șase), dintre care cel mai cunoscut este cel de la trecerea din faza G₁ spre faza S. Aceste puncte sunt perturbate funcțional, astfel încât celulele având defecte genetice (activări anormale ale protooncogenelor) scapă controlului și se pot replica. De exemplu, lezarea ADN determină, în mod normal, blocarea celulelor în faza G₁. Gena p53 joacă un rol critic în mecanismele de control ce determină oprirea ciclului celular după lezarea ADN. Astfel, creșterea nivelului proteinei p53 determină activarea transcripțională a proteinei p21, ce inhibă complexul ciclina E/cdk2 care previne fosforilarea proteinei Rb, ducând la blocarea progresiei celulei din faza G₁ în faza S. Pierderea funcției normale a proteinei p53 determină o replicare anormală a ADN-ului lezat sau supraviețuirea anormală a unor celule destinate apoptozei. Celulele canceroase pot achiziționa astfel trăsături fenotipice anormale precum: pierderea diferențierii, creșterea motilității, invazivitatea sau scăderea sensibilității la citostatice.

Transformarea unei celule normale într-o celulă malignă „instabilă genetic” și deci capabilă să „achiziționeze” proprietățile fenotipului invaziv și metastazant, pare să fie rezultatul mutațiilor survenite în genele care controlează progresia celulelor de-a lungul ciclului celular.

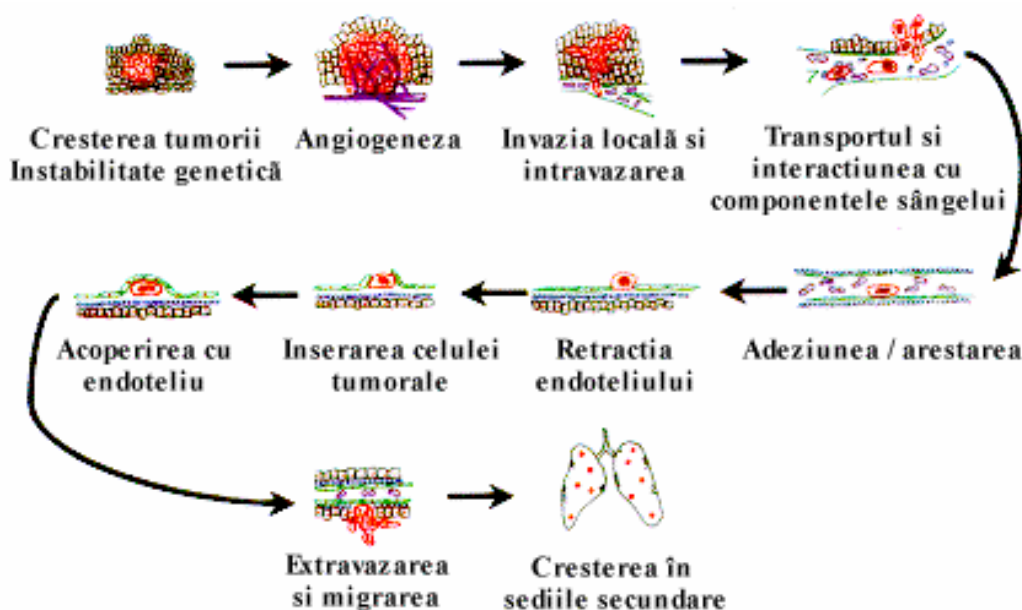


Figura 6.2. Patogeneza metastazelor hematogene

Invazia matricei extracelulare

Invazia matricei extracelulare este reprezentată de pătrunderea celulelor maligne prin membrana bazală și invazia structurilor adiacente.

Organismul mamiferelor este alcătuit dintr-o serie de compartimente tisulare separate unele de altele prin matricea extracelulară. Matricea extracelulară este formată din membrana bazală (MB) și stroma interstițială. MB este o barieră biologică foarte eficace, fiind alcătuită din:

- Porțiunea colagenică (ce conține colagen de tip IV, rar de tip V);
- Porțiunea necolagenică formată din fibronectină, laminină și proteoglicani (lanțuri de glicozaminoglicani legați la un nucleu protidic; în MB tipul de glicozaminoglicani întâlnit este heparanul).

O particularitate a celulelor maligne este că prezintă un echipament enzimatic complet, atât împotriva componentei colagenice (colagenaze), cât și împotriva celei necolagenice.

Conform *ipotezei celor trei etape*, secvența evenimentelor biochimice din cursul invaziei tumorale în matricea extracelulară este următoarea:

- A. Atașarea (ancorarea);
- B. Distrugerea proteolitică a MB;
- C. Migrarea celulelor maligne prin breșa membranei bazale în stromă.

A. Atașarea

Atașarea celulei maligne la structurile MB se face în mod normal prin intermediul unor structuri specializate numite „molecule de adeziune” (adhesion molecules). Dintre moleculele de adeziune exprimate la suprafața unei celule normale, care se regăsesc și pe suprafața celulelor maligne, cele mai cunoscute sunt:

- *Receptorii pentru laminină* sunt proteine cu rol în adeziunea celulară. Numeroase celule maligne conțin receptori de înaltă afinitate pentru laminină. Astfel, celulele canceroase din tumorile de colon și sân conțin un număr mare de receptori pentru laminină (neocupați) pe întreaga suprafață celulară. În contrast cu celulele normale, receptorii pentru laminină ai celulelor intens invazive sunt amplificați și distribuiți pe întreaga suprafață celulară.

- *Integrinele* sunt o a doua clasă de receptori de adeziune la matricea extracelulară. Rolul integrinelor este alinierea proteinelor de adeziune de la suprafața celulei precum fibronectina cu componentele citoscheletului cum sunt talina sau actina, ducând la modificarea formei celulei.

- *Caderinele* sunt molecule de adeziune celulară calciu-dependente. Familia caderinelor este împărțită în trei subclase: caderine E (epiteliale), caderine N (neurale) și caderine P (placentare). Familia caderinelor E este implicată în inhibarea potențialului de invazivitate locală.

Fenomenul de atașare a celulelor prin intermediul moleculelor de adeziune se manifestă și în timpul circulației celulelor tumorale în vasele de sânge și al extravazării acestora.

B. Distrugerea proteolitică a MB

În timpul metastazării există o serie de bariere structurale prin care celulele tumorale trebuie să treacă. Proteoliza barierelor tisulare nu este o proprietate unică a celulelor tumorale, fiind utilizată și în procese normale precum implantarea trofoblastului, morfogeneza embrionară, remodelarea tisulară sau angiogeneza, dar este limitată ca durată și ca intensitate și este controlată la mai multe nivele.

După atașarea celulelor tumorale la MB, acestea secretă enzime hidrolitice (sau determină celulele locale să secrete aceste enzime) ce vor degrada matricea extracelulară (inclusiv glicoproteinele de adeziune). Liza MB are loc într-o porțiune localizată foarte aproape de zona de adeziune celulară, unde cantitatea de enzime proteolitice o depășește pe aceea a inhibitorilor proteazici prezenți în matrice și ser. Enzimele proteazice sunt direcționate spre cele două componente ale MB: porțiunea colagenică și porțiunea necolagenică. Sistemele enzimatice implicate în proteoliză se pot împărți în:

- Metaloproteaze;
- Proteaze serice (serin-proteaze);
- Cistein-proteaze și endoglicozidaze;
- Aspartaze și treoninaze.

1. Metaloproteazele (colagenazele)

Metaloproteazele (MMP) sunt o familie de proteine transmembranare capabile să distrugă în anumite condiții matricea extracelulară și MB. În funcție de substratul pe care acționează, există 3 subgrupe majore de MMP:

- Colagenazele ce degradează colagenul fibrilar;
- Stromelizinele ce degradează proteoglicanii și glicoproteinele;
- Gelatinazele ce sunt active în mod particular asupra colagenului denaturat (gelatina).

Activitatea MMP este înalt reglată la mai multe nivele de către factori biologici activi precum factorii de creștere, hormonii, oncogenele sau promotorii tumorali.

Secreția și activarea metaloproteazelor sunt bine controlate în țesuturile normale de către inhibitorii naturali ai proteazelor denumiți TIMP (Tumor Inhibitory Metalloproteinazis). Inhibitorii naturali ai proteazelor, precum inhibitorii tisulari ai metaloproteazelor (TIMP) sau inhibitorii activatorilor de plasminogen, pot funcționa ca proteine supresoare ce inhibă invazia tumorală și metastazarea. La nivelul celulelor endoteliale au fost izolați doi membri ai familiei inhibitorilor de metaloproteaze: TIMP₁ și TIMP₂.

2. Proteazele serice

Proteazele serice participă la invazia locală prin acțiunea asupra componentei necolagenice a membranei bazale. Tumorile maligne determină activarea factorilor plasmatici printre care și activatorii plasminogenului.

Activatorii plasminogenului se prezintă sub două forme:

- Activatori de tip urokinază (descoperiți în urina umană);
- Activatori tisulari (extrași din țesuturile umane).

S-a demonstrat o activitate crescută a proteazelor serice în sarcoamele de părți moi (fibrosarcoame), melanoame, cancerile pulmonare și mamare.

3. Cistein-proteazele și endoglicozidazele

Cistein-proteazele sunt reprezentate de catepsinele B, L și D care sunt enzime lizozomale.

Endoglicozidazele sunt enzime cu acțiune asupra proteoglicanilor din structura matricei extracelulare. Activitatea endoglicozidazelor a fost evidențiată, în mod particular, în celulele de melanom.

Într-un interval de două până la opt ore după adeziunea de MB, la punctul de contact cu celula malignă se produce sub acțiunea acestor enzime o degradare localizată.

C. Migrarea celulelor maligne prin breșa membranei bazale în stromă

Migrarea celulelor maligne prin breșa membranei bazale în stromă este un proces de mare importanță, nu numai în invazia locală dar și în migrarea la distanță a celulelor maligne. În etapa invaziei locale locomoția se produce prin MB spre stromă, la nivelul zonei proteolizate a matricei extracelulare.

Un eveniment important este emiterea unui pseudopod la nivelul polului inferior al celulei. Pseudopodul servește ca organit de direcționare a mișcării celulei și ca senzor

de chemotaxie. Inducția pseudopodului este direcționată și reglată de suprafața celulei ligand și implică o mobilizare coordonată a elementelor citoscheletului ce interacționează cu suprafața internă a MB. Celula malignă trebuie să-și adapteze forma la „textura” tisulară adiacentă și să-și genereze o forță de propulsie necesară pătrunderii și migrării locale. Aceste două activități sunt îndeplinite cu ajutorul unor organite celulare fibrilare care intră în alcătuirea citoscheletului. Acestea sunt reprezentate de filamente lungi de actină (cu proprietăți contractile) și vinculina (care leagă filamentele de actină în punctele de contact). În celulele epiteliale de colon s-a demonstrat că pierderea organizării fibrelor de actină marchează tranziția de la formele non-invazive spre formele invazive, maligne. Variantele celulare înalt metastazante își pierd punctele de adeziune determinate de plăcile de vinculină.

Locomoția celulelor tumorale se produce prin intermediul unor factori diferiți ca origine care joacă rol de *chemoattractanți*. Chemotaxia semnifică mobilizarea direcționată prin factori solubili, spre deosebire de haptotaxie ce presupune factori imobili sau chemochineză ce semnifică o motilitate întâmplătoare. Aceste proprietăți sunt mediate printr-o varietate de factori derivați din tumoră și din țesuturile gazdei precum:

- Fragmente de colagen;
- Fragmente de complement;
- Factori de creștere tumorală: FGF, PDGF, TGF β , IFN α și β , autotaxina etc;
- Fragmente sau molecule intacte din matrice precum: fibronectina, laminina și colagenul.

Motilitatea celulelor tumorale poate fi direcționată și de factori imobili (haptotaxie) precum laminina și fibronectina.

Celulele maligne pot să-și secrete și proprii lor factori de stimulare a locomoției: „autocrine motility factors” (AMF) ce implică activarea fosfolipazelor C și A₂. Sinteza de AMF este controlată de produsul oncogenei *H-ras*.

În cursul etapelor invaziei locale (atașare, proteoliză și locomoție) se selectează o populație de celule ce aparțin fenotipului invaziv, adică celule capabile să reacționeze prin adeziune la colagenul de tip IV, fibronectină și laminină și să migreze puternic ca răspuns al gradientelor de laminină și fibronectină solubile și insolubile.

Angiogeneza

Proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale este dependentă de un aport corespunzător de factori nutritivi și de eliminarea cataboliților toxici. După o fază de creștere „avasculară”, în care nutriția s-a făcut prin difuziune simplă atâta timp cât MB a fost intactă, nutriția celulelor tumorale este periclitată. Tumora are nevoie de propriile vase de sânge pentru nutriție și dezvoltare.

Procesul de angieneză (neovascularizație) este indus de tumoră printr-o varietate de factori. **Fenomenul de formare a unei rețele vasculare tumorale proprii se numește angieneză.** Angiogeneza este un proces normal, care intervine în numeroase fenomene precum dezvoltarea placentei, vascularizația organelor și vindecarea plăgilor.

În aceste condiții fiziologice, angiogeneza este înalt reglată, fiind activată numai pentru perioade foarte scurte de timp și apoi oprită.

Mecanismele angiogenezei tumorale sunt asemănătoare cu cele normale, dar sunt necontrolate și activate aleator. Inducția angiogenezei este mediată de o multitudine de molecule care sunt eliberate atât de tumoră cât și de celulele gazdei precum celulele epiteliale, celulele endoteliale, mezoteliale și leucocitele. Printre aceste molecule se regăsesc membri din familia factorilor de creștere fibroblastică (FGF), din familia factorilor de creștere a endoteliilor (VEGF), familia factorilor de permeabilitate vasculară

(VPF), IL₈, angiogenina, angiotropina, factorul de creștere epidermal (EGF), fibrina, nicotinamidele, factorul de creștere trombocitar (PDGF), factorul de transformare (TGF α și β), factorul de creștere insulenic (IGF₁) și factorul de necroză tumorală (TNF) - tab. 6.2. Inițial acești factori angiogenetici au fost cunoscuți sub numele generic de factori angiogenetici tumorali (TAF) și au fost descriși de Folkman și colaboratorii lui.

Angiogeneza este un proces secvențial, ce pornește de la celulele endoteliale ale microcirculației. Pentru a genera noi vase (angiogenează) sunt necesare trei etape:

- Distrugerea locală a laminei bazale endoteliale;
- Proliferarea celulelor endoteliale;
- Migrarea celulelor endoteliale de-a lungul laminei densa a MB.

Factorii angiogenetici menționați mai sus intervin în diferitele etape ale acestei cascade. Extensia angiogenezei este determinată de balanța dintre factorii de creștere ce stimulează neovascularizația și cei care o inhibă. Vasele tumorale nu sunt identice cu cele ale țesuturilor normale. Apar diferențe în compoziția celulară, permeabilitate, stabilitatea vasculară și reglarea prin factori angiogenetici. Factorii inhibitori ai angiogenezei sunt: heparina, fragmentele de heparină, antiestrogenii (precum tamoxifenul), nafoxidina și clomifenul.

Factori angiogenetici		Factori anti-angiogenetici
Factorul de creștere endotelial	(VEGF)	Trombospodina-1
Factorul de creștere plachetar	(PDGF α)	Factorul plachetar 4
Factorul de creștere fibroblastic beta	(FGF β)	Angiostatin
Factorul de transformare a creșterii alfa	(TGF α)	Interferon alfa (IFN α)
Factorul de transformare a creșterii beta	(TGF- β)	Inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor
Factorul de creștere epidermal	(EGF)	Endostatin
Interleukina-8	(IL-8)	
Factorul de creștere hepatocitar	(HGF)	

Tabel 6.2. Factori cu acțiune pro- și anti-angiogenetică (lista neexhaustivă)

Angiogeneza este un proces esențial ce intervine în mai multe etape ale cascadei metastatice. Studiile de angiogenează tumorală au dus la sinteza mai multor factori antiangiogenetici cu un posibil impact în terapia antitumorală. Studiile recente conduc la ideea că o creștere a densității microvascularizației în ariile de neovascularizație tumorală constituie un factor important de prognostic negativ (de exemplu în cancerul mamar).

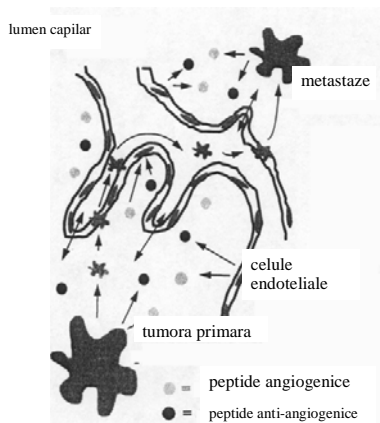


Figura 6.3.
Mecanismele angiogenezei

Tumora malignă primară secretă peptide cu rol atât angiogenetic cât și anti-angiogenetic, ce acționează asupra endoteliului vascular, stimulându-l să producă noi factori angiogenetici. Aceste peptide stimulează celulele endoteliale să prolifereze și să

formeze noi vase. Mici depozite de celule tumorale, desprinse din tumora primară invadează matricea extracelulară; aceste celule intră în circulație printre celulele endoteliale și extravazează la distanță. Metastazele tumorale subendoteliale (M) secretă proprii factori angiogenetici promovând producerea de noi peptide angiogenetice și proliferarea celulelor endoteliale, asigurând astfel neovascularizația metastazei.

Pătrunderea celulelor tumorale în vasele de sânge și limfatice (intravazare)

Odată aflată în stroma interstițială, tumora întâlnește vasele limfatice și sanguine ale gazdei (venule, capilare limfatice) sau vasele de neovascularizație cu pereți defectuoși, ușor de invadat. Celulele tumorale metastazează prin invazia vaselor de sânge și limfatice. Rareori tumora diseminează prin extensie directă într-o cavităte, pe calea seroaselor (peritoneu, pleură, pericard) sau pe calea lichidului cefalorahidian. Deși clasic se știe că sarcoamele metastazează predominant hematogen, iar carcinoamele predominant limfatic, această distincție este arbitrară deoarece vasele de sânge și limfaticele comunică frecvent și s-a demonstrat că celulele tumorale ce invadează lanțurile ganglionare limfatice intră în sânge și invers.

Capilarele, venulele și vasele limfatice ale gazdei ca și vasele de neoformație ale tumorii oferă o rezistență minimă la penetrarea de către celulele tumorale datorită grosimii reduse a peretelui vascular și a pierderii joncțiunilor intercelulare. Arteriiolele și arterele, cu pereții mai groși și mai bogați în colagen și fibre elastice, sunt mai rar invadate de tumoră.

Mecanismele de invazie ale celulelor tumorale prin pereții vasculari și limfatici nu sunt bine cunoscute, dar se presupune că participă aceleași mecanisme mecanice și enzimatică invocate la invazia tumorală locală. Pe măsură ce tumora crește presiunea exercitată asupra vaselor de sânge, limfatice și asupra țesuturilor sporește și contribuie la „forțarea” spațiilor intercelulare, dar aceste mecanisme nu sunt suficiente pentru a contribui la intravazare.

Circulația celulelor tumorale în sânge și vasele limfatice (citemia) și oprirea lor în organe aflate la distanță

Diseminarea celulelor neoplazice se face pe calea vaselor limfatice și sanguine unde acestea întâlnesc un mediu ostil, ce distruge cea mai mare parte a celulelor tumorale.

- **Metastazarea limfatică**

Vasele limfatice sunt ușor de penetrat pentru că au o MB subțire. Diseminarea se produce prin locomoția celulelor maligne și prin fenomenul de permeație, sub forma unor emboli tumorali compacți ce invadează limfaticele din aproape în aproape (permeația limfatică). Caracteristic circulației limfatice este prezența pe traseul său a ganglionilor limfatici. Metastazarea ganglionilor limfatici urmează dispoziția anatomică în sensul drenării limfei, în ordinea distribuției stațiilor ganglionare.

Celulele tumorale pot determina la nivelul ganglionilor trei tipuri de influențe: colonizare tumorală, stimulare reactivă sau nici un efect. Rolul ganglionilor în reținerea celulelor tumorale este controversat.

Considerat inițial o barieră mecanică și imună eficientă în calea diseminării tumorale, s-a evidențiat posibilitatea distrugerii celulelor maligne de către celulele imuno-competente din ganglion, sau dimpotrivă, posibilitatea colonizării maligne a ganglionului, constituind metastaza ganglionară, cu trecerea ulterioară din ganglion în circulația sanguină.

Ganglionii regionali suferă reacții importante în cursul evoluției tumorii; inițial, apare histiocitoză sinusală (hiperplazia histiocitară), asociată cu apariția celulelor dendritice și a macrofagelor foliculare care proliferază în centrul germinativi.

Există corelații între modificările ganglionare și prognosticul neoplaziei; astfel, prezența unei predominanțe limfocitare paracortico-timodependente și hiperplazia centrilor germinativi ar reprezenta o activitate imunogenă, cu prognostic mai bun decât în cazul ganglionilor cu depleție limfocitară.

Acest subiect este important, deoarece problema înlăturării ganglionilor regionali odată cu chirurgia tumorii primare a cunoscut diferite atitudini. Prelevarea adenopatiilor regionale („sampling” în cancerule de colon, mamar, melanom etc.) nu are un rol terapeutic, ci oferă un bun element prognostic și de individualizare a terapiei antineoplazice.

- **Metastazarea hematogenă**

Se dezvoltă în etape secvențiale:

- Penetrarea în vasele de sânge;
- Eliberarea celulelor tumorale din conglomeratul tumoral și circulația celulelor maligne (citemia);
- Oprirea la nivelul patului capilar parenchimos;
- Multiplicarea și creșterea în stroma vasculară;
- Expansiunea tumorală.

După ce celulele tumorale invadează vasele limfatice și sanguine acestea formează un embol local prin interacțiunea cu alte celule tumorale și cu celulele sanguine precum și prin stimularea depunerii de fibrină.

În cursul circulației celulelor tumorale se disting mai mult subetape:

a) Detașarea

Din embolusul inițial, format la locul intravazării, se desprind celule tumorale individuale sau emboli tumorali în cadrul procesului de detașare tumorală. Detașarea celulelor tumorale este un moment important al metastazării dar puțin cunoscut. Sunt discutate mai multe mecanisme implicate precum:

- Efectele factorilor de creștere;
- Necroza mediată de TNF;
- Acțiunea enzimelor de degradare, mai concentrate în ariile de necroză;
- Recircularea celulelor tumorale arestate inițial.

b) Circulația propriu-zisă a celulelor tumorale

Circulația sanguină și limfatică reprezintă un mediu foarte ostil pentru celulele tumorale, 80% dintre acestea fiind distruse la acest nivel. Restul celulelor tumorale circulă agregate între ele (*agregare homeotipică*) sau atașate de trombocite, eritrocite, limfocite (*agregare heterotipică*). Aceste embolusuri tumorale sunt acoperite de o peliculă de fibrină cu rol de protecție și ulterior sunt sechestrate la nivelul micii circulații. Celulele tumorale „arestate” în circulația sanguină pot supraviețui 2-3 săptămâni. Prezența celulelor tumorale în sânge (citemia) nu semnifică neapărat metastazarea și are mică valoare ca factor prognostic pentru metastazele clinice. Așa cum s-a menționat, majoritatea celulelor tumorale care intră în circulație sunt rapid distruse. Distrugerea celulelor tumorale în timpul citemiei poate fi atribuită mai multor caracteristici ale celulelor tumorale: deformabilitatea, agregabilitatea de suprafață și moleculelor de adeziune, cât și a unor factori din mediul gazdă, precum turbulențele sanguine, celulele NK, macrofagele și trombocitele. La fel, trecerea celulelor tumorale prin patul capilar le supune la noi solicitări prin forțele de adeziune și oxidul nitric (NO) produs de celulele endoteliale. În mod special, NO determină efecte multiple ce pot influența soarta metastazării: vasodilatație, agregare plachetară și efecte citotoxice asupra macrofagelor.

c) Arestarea celulelor tumorale (sechestrarea), adeziunea și extravazarea

Odată aflați în circulație, embolii tumorali se atașează ferm de stratul intern al intimei vaselor și sunt „sechestrați” în teritoriile capilare ale diverselor organe. După sechestrarea celulelor tumorale în sânge sau limfă au loc următoarele evenimente:

- i) Aderența la endoteliu;
- ii) Retracția celulelor endoteliale;
- iii) Distrugerea MB vasculare;
- iv) Locomoția celulelor tumorale în parenchimul organului gazdă.

i) Aderența la endoteliul vascular

Celulele tumorale se atașează foarte ferm de peretele vascular dacă există leziuni discrete ale acestuia. De asemenea, și alți factori în afară de cei mecanici sunt implicați în arestul celulelor tumorale la nivelul patului vascular. Astfel, adeziunea celulelor tumorale la endoteliul vascular se poate efectua prin mecanisme similare cu acelea utilizate de leucocite în cursul inflamației.

Suprafața celulelor endoteliale conține o varietate de componente specializate în adeziune, precum molecule de adeziune nespecifice între care: CD-44, integrine, lectine (substanțe asemănătoare celor vegetale ce se leagă de structuri carbohidrat bine definite ce reglează aglutinarea trombocitelor), sau specifice precum: L-CAM, N-CAM (prin mecanism heterofilic).

Astfel, s-a elaborat teoria conform căreia celula endotelială își selectează anumite variante metastatice prin intermediul glicoproteinelor de suprafață.

Mecanismele de adeziune tumorală sunt similare cu mecanismele de adeziune utilizate de organismul normal. De exemplu, limfocitele T sunt stimulate să migreze către spațiile extravasculare unde se găsesc antigenele specifice. Celula endotelială este stimulată să-și exprime moleculele de adeziune de către IL-1 și TNF. Atașarea inițială a leucocitelor de peretele vascular este reglată de o familie de molecule de adeziune numite selectine. Fenomenul de adeziune este un proces complex, ce implică cel puțin patru familii de molecule de adeziune: integrine, imunoglobuline, selectine și caderine. Dintre alte numeroase clase de molecule de adeziune amintim: receptorul CD-44, integrinele $\alpha_5\beta_1$ și $\alpha_6\beta_1$ și β_4 galactozil galactina 3.

ii) Retracția celulelor endoteliale

Este un eveniment ce are loc la un interval de 1-4 ore de la adeziune. Retracția celulelor endoteliale expune suprafața MB (stratul subendotelial) la acțiunea celulelor tumorale. Matricea extracelulară oferă un mediu mult mai bun pentru adeziunea celulelor tumorale prin componente precum fibronectina, laminina, trombospodina și altele.

iii) Solubilizarea membranei bazale

Mecanismele de degradare ale MB sunt aceleași cu cele descrise la „invazia locală”. Celulele tumorale înalt metastazante eliberează o baterie de enzime proteolitice între care: colagenaze de tip I și III, stromelizină, elastază, heparinază, catepsină D și activatori de plasminogen.

iv) Locomoția celulelor tumorale

Un component al metastazării este migrația celulelor tumorale. Aceasta a fost prezentată în mai multe etape ale metastazării și are loc și acum după același scenariu.

Formarea și creșterea metastazelor în sediile secundare

Etapa finală a cascadei metastatice este reprezentată de proliferarea tumorală în sediile secundare. În cursul procesului metastatic interacțiunea dintre celulele metastatice și organismul gazdă este continuă. Semnalele biologice ajunse pe căile autocrine, paracrine sau endocrine, singure sau în asociere, stimulează sau inhibă celulele tumorale în direcția proliferării, ca urmare a echilibrului pozitiv sau negativ dintre reglatori.

Prezența factorilor de creștere tisulari inhibitori sau stimulatori este corelată cu organul specific de metastazare. Sunt cunoscuți puțini factori stimulatori ai creșterii. Astfel, a fost izolat un factor stromal ce stimulează creșterea celulelor prostatice în os. Au fost purificați și izolați, de asemenea, o serie de inhibitori tisulari incluzând: TGF β , monostatina, amphiregulina, produsul genei *nm23* (antimetastatică) precum și WDNM-1 și 2, cu rol supresor. Factorii autocrini și paracrini ce controlează repararea leziunilor tisulare sunt implicați în stimularea proliferării în sediile secundare. Între aceștia au fost identificați: TGF α , factorul de creștere al hepatocitelor (HGF) și factorul de creștere a celulelor epitelului de colon. Acești factori eliberați de țesuturi determină și creșterea celulelor tumorale.

Celule tumorale invadează stroma organului gazdă și dezvoltă o rețea vasculară prin fenomenul angiogenezei, iar apoi reintră în circulație, determinând metastaze secundare (metastazele metastazelor).

Reglarea metastazelor prin micromediul de organ. Teoriile metastazării

De-a lungul timpului s-au confruntat două teorii cu privire la specificitatea distribuirii metastazelor în organe:

Teoria specificității de organ (seed and soil)

În 1889, S. Paget publica în revista Lancet un studiu pe 73 de paciente decedate prin cancer mamar, semnalând că metastazele cele mai numeroase se întâlneau în ficat, pulmon, os, creier și suprarenale, în timp ce alte organe ca rinichii, cordul, splina și mușchii nu prezentau metastaze. Paget stipula că distribuția metastazelor nu este întâmplătoare ci favorizată de anumite particularități ale organelor. Teoria se numește și „sămânță-sol” (seed and soil).

Teoria hemodinamică (anatomică)

În 1929, James Ewing combătea teoria „seed and soil” sugerând că diseminarea metastazelor este rezultatul structurii anatomice a sistemului vascular (teoria hemodinamică).

Ambele ipoteze sunt corecte pentru că metastazele regionale pot fi atribuite particularităților mecanice și anatomice, dar metastazele la distanță sunt în funcție de tipul de cancer. Datele recente indică că metastazarea este un proces înalt selectiv și nu adaptativ al celulelor tumorale în ceea ce privește angiogeneza, motilitatea, embolizarea, intravazarea, supraviețuirea în circulație, sechestrarea lor în patul capilar și extravazarea în parenchim.

Celulele tumorale pot adera la microvascularizația de organ, dar extravazarea în parenchim și creșterea în anumite organe este dictată de o multitudine de factori, între care și cei specifici de organ. Astfel, introducerea șunturilor peritoneo-venoase pentru paleația ascitei maligne a creat un experiment natural de studiu al factorilor ce afectează metastazarea. În ciuda intrării în circulație a milioane de celule tumorale, la autopsia pacienților nu s-a constatat o creștere a frecvenței metastazelor pulmonare. Rezultatele acreditează ipoteza „seed and soil” a lui Paget. Se presupune că există o modulare specifică de organ a fenotipului metastatic al celulelor tumorale.

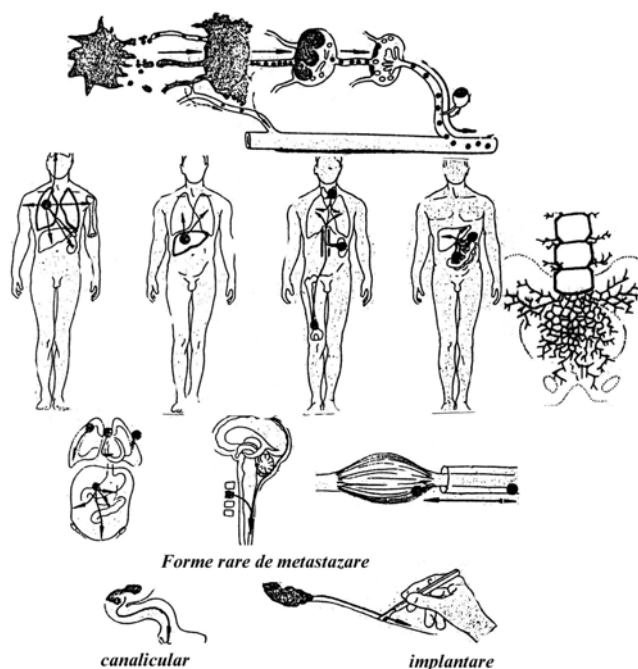


Figura 6.4. Modele de metastazare: limfogenă, hematogenă, cavitară

Interacțiunea cu mecanismele de apărare ale gazdei și scăparea de sub controlul sistemului imun

Deși celulele tumorale sunt înalt antigenice, gazda nu este capabilă să elimine metastazele prin mecanisme imune. Celulele neoplazice întâlnesc celulele sistemului imun în cursul circulației limfatice și sanguine și în cursul invaziei locale.

În procesul recunoașterii imune intervine complexul major de histocompatibilitate (MHC). Moleculele MHC sunt glicoproteine specifice fiecărui individ, reprezentând semnalul pentru „self”. Antigenele străine sunt prezentate sistemului imun asociate antigenelor MHC. Acestea sunt împărțite în două clase. Clasa I este implicată direct în interacțiunile de distrugere celulară. Gena $H_2\delta$ (la șoarece codifică antigenele MHC) intervine în eșecul sistemului imun atunci când interacționează cu un anumit antigen. Un antigen tumoral asociat cu $H_2\kappa$ va fi anihilat de către celulele killer, în timp ce atunci când este atașat de la molecula $H_2\delta$, rămâne nerecunoscut.

Limfocitele citotoxice recunosc alterările de suprafață ale celulelor neoplazice asociate cu antigenele MHC. Experimentele pe șoarece au demonstrat că proprietățile metastatice ale anumitor tumori sunt corelate cu expresia antigenelor MHC de clasă I. Utilizând liniile clonale ale unor tumori maligne precum fibrosarcomul T₁₀, s-a demonstrat o corelație între potențialul metastatic și expresia antigenelor $H_2\delta$ și $H_2\kappa$. Clonele metastatice posedă antigene $H_2\delta$ la suprafața lor, sugerând că acestea contribuie la potențialul metastatic al acestor clone. Aceste rezultate susțin faptul că celulele $H_2\kappa$ + sunt mult mai imunogene și mult mai susceptibile de a fi distruse de către limfocitele citotoxice decât cele $H_2\kappa$ negative. Mecanisme de „scăpare” a celulelor tumorale de sub acțiunea sistemului imun sunt numeroase și departe de a fi lămurite. Acestea sunt detaliate în capitolul de „Imunologie tumorală”.

Concluzii

1. Neoplazmele sunt heterogene din punct de vedere a capacității metastatice.
2. Există argumente solide că dezvoltarea clonelor metastatice într-o populație tumorală este mai curând rezultatul unei instabilități genetice decât a unui proces de aderare în anumite organe a unor celule tumorale ce prezintă un avantaj selectiv de invazie și metastazare.
3. Metastazarea este un proces secvențial și selectiv non-random sau uneori random bazat pe:
 - mecanisme genetice: mutații ale genelor reglatorii;
 - mecanisme epigenetice: amplificare genică, activare diferențiată, control transcripțional/translational, metilare/dimetilare.
4. Numai acele celule cu un set „corect” de proprietăți sunt capabile să determine comportamentul specific de organ. Au fost izolate subpopulații celulare cu potențial metastazant înalt și cu specificitate de organ (soil theory-Paget; Fidler-Nicolson). Fiecare sistem particular, tumoră-gazdă poate avea specificitate de organ printr-un set corespunzător de proprietăți și răspuns unic la micromediul diferitelor organe (metastaze specifice de organ).
5. Incidența și numărul metastazelor sunt o funcție a numărului de celule care au acces la un organ pe căile naturale anatomice (teoria diseminării a lui Ewing); procesele random (probabilistice) pot masca specificitatea de organ.
6. Creșterea metastazelor reprezintă etapa finală a numeroase evenimente letale în urma cărora supraviețuiesc numai un număr mic de celule.
7. Momentul desprinderii și migrării celulelor tumorale nu depinde de momentul în care tumora primară a devenit clinic perceptibilă.
8. Cantitatea de celule tumorale nu reflectă numărul metastazelor ulterioare; emboliile tumorale reprezintă metastaze potențiale.
9. În fiecare etapă din lanțul metastatic apar interacțiuni între proprietățile celulelor tumorale și reacțiile gazdei; există mecanisme multiple ce operează în paralel.
10. În fazele terminale, metastazele multiple fără specificități de organ, pot fi datorate creșterii sintezei de molecule autocrine tumorale care modulează adeziunea, invazia și creșterea. Celulele metastatice au rate de mutație mai mari ca cele nemetastatice; dacă tratamentul nu distruge toate populațiile celulare, cele care supraviețuiesc vor produce rapid noi variante mai agresive și rezistente la tratament.
11. Eficiența terapeutică este condiționată de identificarea prin markeri a bolii metastatice subclinice (metastaze oculte) și aplicarea chimioterapiei pre- sau post-operatorii și/sau a radioterapiei la nivel cerebral, pulmonar, abdominal.
12. Combaterea generării de noi variante fenotipice în timpul terapiei, se face prin reducerea intervalelor dintre secvențele terapeutice, urmărind distrugerea fracțiunilor susceptibile care au supraviețuit tratamentului, înainte ca acestea să genereze noi variante fenotipice rezistente la tratament. Cura metastazei necesită distrugerea tuturor celulelor.

Alte localizări metastatice mai puțin obișnuite și mai puțin frecvente

1. Metastazele mediastinale se manifestă sub forma sindromului de compresiune a venei cave superioare, compresiune esofagiană, pleurezii și/sau pericardite. Când ganglionii mediastinali sunt blocați, tratamentul local intrapleural este ineficace.

2. Metastaze intraoculare și orbitare. Metastazele coroidiene se întâlnesc în cancerul mamar, pulmonar, melanom, cancerul tiroidian, renal. Clinic debutează cu scotoame, uneori glaucom secundar. Metastazele orbitare apar mai frecvent în leucemii, limfoame, neuroblastoame, sarcom Ewing și se prezintă sub formă de exoftalmie unilaterală cu ptoză, diplopie, pierderea vederii.

3. Metastaze în glandele endocrine, cel mai frecvent în suprarenală (27%), apoi ovar (11%), tiroidă sub forma unui nodul solitar (1%), lobul posterior al hipofizei (1,2%), în cancerul mamar, pulmonar, renal, gastrointestinal, melanom, prostată.

4. Metastazele gastrointestinale apar mai rar (2%), în cancerul mamar, pulmonar, ovarian, melanom sub formă de metastaze submucoase metacrone. Clinic realizează sindroame ocluzive prin stenoză localizată sau nișă malignă.

5. Metastazele cutanate, subcutanate și musculare multiple sunt asociate cu alte localizări metastatice. Pot apare la nivelul peretelui toracic, abdominal posterior, scalp, membre. Apar (15-20%) în cursul evoluției cancerului mamar, pulmonar, colon, renal, col uterin, vezică, ovar, esofag. O formă particulară este metastaza ombilicală (Sister Mary Joseph Nodule) în cancerul vezical, ovarian, pe calea uracei.

6. Metastaze ovariene. În 1/3 cazuri, metastazele ovariene se evidențiază înaintea tumorii primare ca în tumora Krukenberg (metastaze ovariene de la un neoplasm gastrointestinal). Sunt cunoscute metastazele ovariene în cancerul mamar.

7. Metastaze genito-urinare. La nivelul rinichiului există 7,6% metastaze evidențiate necrotic, după cancerul pulmonar, mamar, colon, rinichi opus, tiroidă, melanom, orofaringe, în special la nivelul cortexului renal, clinic realizând aspect de infarct și hematurie.

8. Metastaze cardiace. Apar la nivelul pericardului și miocardului (rar) în melanoame, cancerul bronșic, mamar, limfoame, leucemii, mai mult prin extensie directă. Numai 10% au manifestări clinice sub formă de pancardită acută cu tamponadă cardiacă și mult mai rar pseudoangor, tahiaritmii ectopice, bloc atrio-ventricular, insuficiență cardiacă congestivă neexplicabilă. Este necesară diferențierea de efectele cardiace ale chimioterapiei și radioterapiei.

9. Metastazele epidurale, intradurale, peridurale. Calea de extensie a cancerelor toracice, abdominale și pelviene este reprezentată de sistemul venos perivertebral, prin care se pot realiza metastaze epidurale cu compresiune medulară.

10. Extensia limfoamelor maligne se poate efectua de la ganglionii mediastinali și preaortici spre spațiul epidural.

11. Invazia perineurală este întâlnită în cancerul apexului pulmonar, mamar, de prostată și vezică. Compresiunea medulară este realizată cel mai frecvent de metastazele vertebrale și epidurale în canalul medular; un număr redus se datorează metastazelor *intradurale* arahnoidale de la tumori cerebrale: meduloblastom, glioblastom, ependimom malign și foarte rar, metastazelor *intramedulare*.

Bibliografie selectivă

1. Balch C.M., Houghton A.N., Milton G.W., Sober A.J., Song S.J.: Cutaneous melanoma, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (PA), 1991.
2. Chambers A.F., Matrisan L.M.: Changing view of the role of matrix metalloproteinases în metastasis, J.N.C.I., 1997, vol.89 (17), 1260-1270.
3. Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999, 45-62.

4. Fidler I.J.: Molecular biology of cancer: invasion and metastasis, în DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds): Cancer: Principles and practice of oncology, 5th edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1997, 135-147.
5. Liotta L.A., Stetler-Stevenson- Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis, în DeVita V.T., Rosenberg S.A., Hellman S. (eds): Cancer: principles and practice of oncology, 4th edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993,134-141.
6. Paget S.: Lancet I, 1889, 507-513.
7. Sikora K.- The molecular basis of cancer. În Pollock RE (ed)-UICC-Manual of Ther.1998; 77:135-148.
8. De Vita VT Jr. (ed.) – Cancer:Principles and practice of oncology, 6th edition, Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
9. Welch D.R., Rinker-Schaeffer C.W.: What defines a useful marker of metastasis în human cancer? J.Nat.Cancer.Instit., 1999, vol.91, no. 16, 1351-1353.

CAPITOLUL 7

NOMENCLATURA ȘI CLASIFICAREA TUMORILOR MALIGNE

Nomenclatura

Cuvântul tumoră derivă din latinescul „tumor” și desemnează neformațiile tisulare. Termenul este utilizat atât pentru formele benigne cât și pentru cele maligne. Pentru tumorile maligne se folosește și termenul de neoplazie sau *neoplasm* (din grecescul „neos” = nou și „plaseo” = formațiune), justificat de dezvoltarea unui țesut cu caractere noi.

Tumorile maligne de origine mezenchimală sunt desemnate cu termenul de *sarcom* (din grecescul „sarcos” = carne, mușchi și „oma” = tumefacție, umflătură), cuvânt introdus de Galen (131-201 e.n.).

Tumorile dezvoltate din epiteliile de acoperire sunt desemnate cu termenul de *carcinom* (de la grecescul „karkinos” = cancer) cu excepția școlii franceze ce utilizează termenul de epiteliom (carcinom).

Termenul de blastom (de la grecescul „blastos” = germene) se folosește pentru a desemna tumorile maligne, dar astăzi este considerat a desemna tumorile sistemului nervos (neuroblastom, retinoblastom, glioblastom). Termenul a fost folosit anterior pentru a desemna numai tumorile nediferențiate.

Astăzi, este recomandat ca în terminologia utilizată să se precizeze aspectul diferențiat sau nediferențiat al tumorii, în raport cu țesutul de origine.

Cele mai multe tipuri de tumori sunt denumite după criteriul histogenetic la care se adăuga sufixul „-om” (osteom, fibrom, adenom). În cazul tumorilor maligne de origine mezenchimală se asociază sufixul „sarcom” (fibrosarcom, condrosarcom) sau denumirea tipului tumoral la care se asociază și sufixul malign (hemangiopericitom malign, limfom malign). Alteori, la termenul de sarcom se adaugă cel care desemnează tipul celulelor proliferate (sarcom histiocitar).

Pentru tumorile epiteliale denumirile sunt variate și inconstant bazate pe criteriul histogenetic utilizându-se criterii histologice, macroscopice sau al citologiei.

Trebuie să se menționeze că în timp ce pentru tumorile benigne ale epiteliului de suprafață (pavimentoase și tranziționale) se folosește termenul de *papilom* pentru epitelii cilindrice, este preferat cel de *polip* (glandular, adenomatos). Pentru tumorile benigne de origine glandulară se folosește termenul de adenom (cu varianta chistică, papiliferă).

Carcinoamele sunt denumite în funcție de caracterele histogenetice și histologice precum: carcinom epidermoid (pavimentos, scuamos) cu variantele: bazocelular și spinocelular.

Carcinomul tranzițional se dezvoltă din epitelii mucoaselor căilor urinare (vezica urinară, ureter, bazinet); adenocarcinoamele se dezvoltă din epitelii glandulare sau din cele cilindro-cubice ce determină formațiuni glandulare.

Un aspect important determinat de caracterele celulelor neoplazice, care relevă proprietățile tumorale maligne este cel care folosește ca terminologie atât forma celulelor cu implicații practice directe asupra tratamentului și supraviețuirii (carcinom cu celule clare, carcinom cu celule mari sau cel microcelular) cât și menționarea caracteristicilor funcționale (adenocarcinomul muco-secretor).

Descrierea cito-arhitecturii tumorale (carcinom folicular, trabecular) are de asemenea o importanță practică crescută.

În cazul existenței unei proliferări simultane cu mai multe origini, neoplaziile maligne vor fi descrise ca tumori mixte, în timp ce pentru cancerule ce se dezvoltă din celulele omnipotente se utilizează termenul de tumori disembrioplazice. Acestea au o nomenclatură diferită în funcție de structura histologică sau gradul de diferențiere.

În literatură se întâlnesc de multe ori denumiri de tumori benigne sau maligne cu origine diferită, cu numele proprii ale celor ce le-au descris prima oară (tumora Grawitz, tumora Wilms, boala Hodgkin, histiocitoza Langerhans etc).

Clasificarea tumorilor

În domeniul oncologiei au fost elaborate clasificări: etiologice, embriogenetice, topografice, clinice.

Clasificarea tumorilor pe baze etiologice și patogenetice nu este aplicabilă în stadiul actual al cunoștințelor. Prin clasificarea internațională a bolilor (ICD-O) fiecare localizare a cancerului are un număr de cod care trebuie precizat în dreptul diagnosticului, pentru o mai bună urmărire epidemiologică.

În prezent, criteriile de clasificare ale tumorilor sunt:

- aspectul macroscopic;
- extensia tumorală;
- de evoluție biologică (benignă, malignă);
- de histogeneză;
- histo-patologic;
- sediu anatomic (localizare);
- grad de diferențiere.

Multe din aceste criterii conduc la clasificări limitate, fără caractere practice.

În practică, cele mai utilizate clasificări sunt:

Clasificarea macroscopică – are în vedere că:

-tumorele situate la nivelul învelișurilor ecto- sau endodermice pot prezenta:

- forme vegetante;
- forme ulcerate;
- forme infiltrative;
- forme mixte (ulcero-vegetantă sau ulcero-infiltrantă).

-tumorele viscerelor și ale organelor parenchimotoase pot fi la rândul lor de aspect:

- nodular;
- chistic;
- cavitat;
- schiros;
- encefaloid;
- masiv compactă.

Clasificarea în funcție de extensie

a. *extensia microscopică*:

- tumori neinvazive (intraepiteliale) – ex. carcinoamele *in situ* fără invazia membranei bazale (ex. clasic este cel al colului uterin);

- tumori microinvazive cu invazie incipientă dincolo de membrana bazală –se aplică carcinoamelor cu invazie limitată a corionului;

- tumori invazive (franc invazive) sunt cancerule comune cu invazie dincolo de membrana bazală.

b. *extensia macroscopică* clinică este adaptată fiecărui organ. Se utilizează clasificarea pe stadii sau, când este posibil, clasificarea TNM (a se vedea capitolul „Stadializarea cancerului”).

Clasificarea biologică (în funcție de caracterele evolutive ale tumorii)

În funcție de evolutivitate, tumorile se pot grupa în două mari categorii: benigne și maligne. Distincția este de interes major, practic și teoretic.

Tumorile benigne sunt bine diferențiate, cu creștere lentă, neinvazive, încapsulate, rar recidivante, fără să determine metastaze.

Tumorile maligne sunt puțin diferențiate, cu creștere rapidă, invazive, neîncapsulate, recidivante și metastazează fiind responsabile de tulburări din ce în ce mai importante ce culminează cu decesul gazdei. În realitate, această distincție practică este artificială, nici unul din caracterele enunțate nefiind absolute și suficiente pentru a caracteriza o tumoră benignă sau malignă. Caracterul specific de malignitate al unei tumori este fără îndoială capacitatea de a forma metastaze. Uneori, trebuie să se admită că nu se poate întotdeauna separa cu certitudine o tumoră benignă de una malignă câtă vreme există și forme ce nu se pot încadra strict într-una din cele două categorii. Acestea sunt considerate ca tumori cu malignitate „de graniță” sau cu potențial scăzut de malignitate (tumori „de graniță” sau „borderline”). De asemenea, există forme ale tumorilor maligne de prognostic favorabil datorită diagnosticului la momentul debutului evoluției acestora precum cancerele *in situ* sau *pre-invazive* numite și *intra-epiteliale* în măsura în care sunt extinse numai la nivelul stratului epitelial. Aceste anomalii, frecvente la nivelul colului uterin sau vezicii urinare, de exemplu, posedă caracteristicile citologice de malignitate dar sunt lipsite de elementul major de agresivitate: *invazia*. Evoluția naturală ulterioară se face către apariția unei invazii profunde, în absența unui tratament anterior.

Criteriul histogenetic

Este criteriul fundamental în clasificarea tumorilor și reprezintă elementul de bază pentru majoritatea clasificărilor actuale. Histogeneza neoplaziilor este stabilită în funcție de caracterele lor histopatologice, tumorile fiind grupate în raport cu originea lor tisulară care le conferă forma histopatologică. Principiul acestei clasificări este acela de a grupa cancerele în funcție de țesutul de origine.

În general, se admit două mari categorii: tumorile solide și hemopatiile maligne.

Teoretic, tumorile pot proveni din toate structurile tisulare ale organismului.

Embriologic, tumorile își au originea în cele 3 straturi embrionare primare.

Toate țesuturile iau naștere din cele trei foije embrionare: ectoderm, mezoderm, endoderm, conform schemei de mai jos:

Endoderm → tract gastrointestinal, plămâni;

Mezoderm → sistem hematopoietic;

sistem genitourinar;

cord;

țesut conjunctiv;

mușchi netezi viscerali;

pleură, peritoneu, pericard, endoteliu vascular;

os, cartilaj, mușchi.

Ectoderm → piele;

glanda mamară;

SNC, măduva spinării, suprarenale, celule Schwann etc.

Țesutul de origine	Tumorile maligne
Țesut epitelial	Carcinom
Celule scuamoase	Carcinom scuamos
Epiteliu glandular	Adenocarcinom
Celula epitelială	Carcinom nediferențiat
Epiteliu tranzițional	Carcinom tranzițional
Țesut conjunctiv	Sarcom
Țesut adipos	Liposarcom
Țesut conjunctiv	Fibrosarcom
Țesut muscular striat	Rabdomiosarcom
Țesut muscular neted	Leiomiomasarcom
Țesut sinovial	Sinoviosarcom
Endoteliu vascular	Hemangiosarcom
	Sarcom Kaposi
	Hemangiopericitom malign
Vase limfatice	Limfangiosarcom
Pleura	Mezoteliom
Celula Schwann	Schwannom malign
Țesut ganglionar	Ganglioblastom, ganglioneuroblastom
Structuri paraganglionare	Paragangliom malign
Cartilaj	Condrosarcom
Os	Osteosarcom
Țesut mezenchimal	Mezenchimom malign
Țesut limfoid	Leucemii, limfoame
Țesut germinal	Tumori maligne germinale: Seminomatoase Nonseminomatoase
Țesut nervos	Tumori maligne nervoase
Astrocit	Astrocitom, glioblastom multiform
Ependimocit	Ependimom, ependimoblastom
Oligodendrocit	Oligodendrogliom
Fibroblaști arahnoidieni	Meningiom
Celula nervoasă	Ganglioneurom, neuroblastom
Celula granulară externă	Meduloblastom
Epiteliu choroid	Carcinom choroidian
Parenchim pineal	Pineacitom malign
Resturi notocord	Chordom
Celule MSR	Feocromocitom
Tumori mixte	Carcinosarcom
Țesut embrionar	Teratom: -matur: chist dermoid -imatur -teratocarcinom
Variante particulare	
1. coristoame = țesuturi normale cu localizare ectopică ex: suprarenala situată sub capsula rinichiului, pancreas situat în intestinul subțire.	
2. hamartoame = o dereglare a diferențierii cu proliferarea excesivă a țesutului, la nivelul în care se găsește în mod normal. ex: proliferarea vaselor sangvine la nivel pulmonar.	

Tabel 7.1. Clasificarea histogenetică a tumorilor

Obișnuit, tumorile își păstrează anumite caracteristici originale care permit identificarea microscopică a țesutului de origine. De asemenea, terminologia utilizată cuprinde numele țesutului de origine (ex. fibrosarcom, adenocarcinom). Pentru anumite tumori cu filogenie neclară se utilizează *eponime* precum: boala Hodgkin, sarcomul Ewing.

Pentru alte situații, absența completă a unei filogenii dintr-un țesut normal obligă la clasificări particulare.

Tumorile solide sunt împărțite în **7 grupe**:

1. *Carcinoamele (epitelioamele)* cu punct de plecare la nivelul epiteliiilor, ce constituie 80-90% din totalitatea tumorilor.

După epiteliul de origine, carcinoamele pot fi:

- malpighiene (epidermoide), bazocelulare și spinocelulare (pavimentoase), adenoid chistic (cilindromul) și carcinomul intermediar;
- adenocarcinoame – cu origine în epiteliul glandular (stomac, colon, glanda mamară, bronșii), ce prezintă subtipurile:
 - cubice;
 - cilindrice;
 - cilindro-cubice.
- carcinoamele glandelor exocrine și endocrine;
- carcinoamele căilor urinare excretoare (urotelii).

2. *Sarcoamele* – sunt tumori conjunctive cu structură mezenchimatoasă cel mai adesea tisulară; reprezintă 3-5% din totalitatea tumorilor maligne.

Varietatea histologică este foarte mare și corespunde diversității țesutului conjunctiv dar din punct de vedere practic sarcoamele se împart în două categorii mari: tumori osoase și cele de părți moi:

A. *tumorile osoase* cuprind osteosarcoamele, cu aspecte: fibrosclerotice, chistice, telangiectazice, condrosarcoame.

B. *sarcoamele de părți moi* sunt împărțite în 4 grupe:

- tumori mezenchimale: fibrosarcoame, neurofibrosarcom, liposarcom, fibrohistiocitom malign;
- tumori musculare: leiomiosarcom;
- tumori vasculare: angiosarcom, limfoangiosarcom;
- tumori sinoviale: sarcom sinovial.

În ciuda diversității lor histologice, comportamentul clinic și terapeutic al sarcoamelor de părți moi este omogen.

3. *Carcinoamele tranziționale* (excreto-urinare), numite și urotelii, se localizează fără excepție la nivelul căilor excreto-urinare și prezintă grade diferite de diferențiere.

4. *Tumori cu structură neuroectoblastică*

Tumorile neuroectoblastice sunt separate în două grupe:

- a) tumori neuroectodermice propriu-zise: ale SNC, în special tumori ale nevroglii (gli-oame), ale învelișurilor cerebro-spinale (ependimoame, tumori ale plexurilor coroide);
- b) tumori mezectodermice ce sunt: ale meningelor (meningioame), tumori ale ganglionilor nervoși simpatici și parasimpatici (simpatom embrionar, ganglioneurinom), tumori ale tecilor Schwann = Schwannoame), tumori ale sistemelor melanogenetice (melanoamele maligne) sau cele ale sistemului endocrin difuz.

5. *Tumori cu structură embrionară* uni- sau pluritissulară sau acele tumori ce nu pot fi încadrate în grupele sus menționate.

Sunt tumori mai mult sau mai puțin diferențiate și sunt cunoscute sub numele de „disembrioame”.

- a) tumori embrionare puțin diferențiate: neuroblastomul, nefroblastomul, coriocarcinomul (cu origine placentară, testiculară, ovariană).
- b) tumori embrionare bine diferențiate: hamartomul, coristomul, teratoamele mature și imature.
- c) tumori embrionare cu structură compozită, uni- sau pluritissulară.

6. Tumori mixte

Sunt formate din structuri diverse asociate sau în forme de tranziție:

- epiteliale (exemplu carcinomul mixt, epidermoid și glandular);
- mezenchimotoase (mezenchimom);
- epitelio-mezenchimotoase (carcinosarcom, tumorile mixte, mezodermice maligne)

7. Tumori ale țesuturilor hematopoietice

Reprezintă 6-8% din totalul tumorilor și sunt împărțite în:

-limfoame maligne hodgkiniene și non hodgkiniene;
 -hemopatii plasmocitare: mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom, boala lanțurilor grele;

-leucemiile limfocitare și nelimfocitare (acute și cronice).

A se vedea tabelul 7.2.

CARCINOAME

Din punct de vedere histologic carcinoamele se împart în 3 categorii:

A. EPIDERMOIDE

Cu originea în epitelile pluristratificate scuamocelulare/epidermoide sau pe metaplazia epidermoidă dezvoltată pe epiteliul unistratificat al ductelor secretoare.

Prezintă microscopic trei grade de diferențiere:

1. bine diferențiat: insule de celule cu caracter infiltrativ în suportul conjunctiv, formate din celule atipice, poligonale, ce se încarcă cu keratină, formând structuri concentrice (globi cornoși), care reprezintă un marker pentru carcinomul epidermoid bine diferențiat. Între celule sunt vizibile tonofibrilele.
2. Moderat diferențiat: 50% din cordoanele de celule tumorale sunt diferențiate. < 50% prezintă o keratinizare redusă sau absentă, fără formarea de globi cornoși.
3. Slab diferențiat: < 25% forme cu keratinizare sau diferențiere spinoasă.

Forme particulare: carcinom bazocelular superficial, multicentric, fără invazie stromală.

B. ADENOCARCINOAME

Provin din epitelile unistratificate și parenchime glandulare.

Tipuri: CIS

Adenocarcinomul invaziv: acesta prezintă trei grade de diferențiere:

1. bine diferențiat: forme histologice:
 - tubular: cel mai frecvent, cu stromă redusă (stomac, colon, glandă mamară, plămân, căi biliare, pancreas);
 - papilar: celulele tumorale se dispun pe axe conjunctivo-vasculare (carcinomul tiroidian);
 - trabecular sau cordonal (ficat);
 - veziculos (tiroida).
 - folicular (tiroida).
2. moderat diferențiat: lumene multiple pe < 50% din câmpul microscopic și arii compacte pe > 50% din câmpul microscopic.
3. Slab diferențiat: lumene multiple în proporție < 25%.

Forme particulare: adenocarcinoame producătoare de mucus.

- a. coloid (mucoïd, mucinos): cu caracter invaziv, infiltrativ. Are prognostic bun atunci când este localizat la nivel mamar.
- b. carcinom cu celule cu nucleu în inel cu pecete: agresiv, rezistent la tratament.

C. CARCINOM ANAPLAZIC

- nu mai seamănă cu țesutul de origine;
- este avansat la momentul diagnosticului, are o evoluție foarte agresivă;
- celule disociate, anizocitoză, mitoze atipice, poate schița uneori lumene;
- diagnostic diferențial cu limfomul (imunohistochimic).

SARCOAME:

Neclasificate

Liposarcom

Rabdomiosarcom: embrionar, pleomorfic, alveolar

Sarcoame sinoviale:

1. sinoviosarcom

2. tumora cu celule gigante maligne a tendonului

Tumori nervoase maligne: 1.tumori maligne ale tecii nervilor periferici
 2.tumori cu celule granulare
 3.sarcom cu celule clare
 4.schwanom melanocitic
 5.tumori neuroectodermice primitive: neuroblastom, ganglioneuroblastom, sarcom Ewing extrascheletic, neuroepiteliom

Fibrosarcom: 1.adult
 2.congenital
 3.inflamator

Sarcoame ale vaselor de sânge și limfatice: 1.angiosarcom
 2.limfangiosarcom
 3.sarcom Kaposi

Tumori perivasculare: 1.tumora glomică malignă
 2.hemangiopericitom malign

Leiomiomasarcom: foarte agresiv la nivel peritoneal

Mezenchimom

Histiocitom fibros malign

Tumori mezoteliale: 1.tumora fibroasă malignă a pleurei și peritoneului
 2.mezoteliom difuz

Altele

TUMORILE OSULUI

Tumori formatoare de os: Osteosarcom central (medular)
 Osteosarcom central convențional
 Osteosarcom telangiectatic
 Osteosarcom intraosos bine diferențiat
 Osteosarcom cu celule rotunde
 Osteosarcom de suprafață
 Osteosarcom parosteal
 Osteosarcom periosteal
 Osteosarcom de suprafață cu grad crescut

Tumori formatoare de cartilaj: Condrosarcom
 Condrosarcom juxtacortical
 Condrosarcom mezenchimal
 Condrosarcom dediferențiat
 Condrosarcom cu celule clare
 Condrosarcom malign

Tumori cu celule gigante: Osteoclastom

Tumori medulare cu celule rotunde: Sarcom Ewing osos
 Tumori osoase primitive neuroectodermice
 Limfom malign osos

Tumori vasculare: Melanom
 Angiosarcom
 Hemangiopericitom malign

MELANOM: Melanomul nodular
 Melanomul acral
 Melanomul lentiginos

TUMORI GERMINALE

Tumori seminomatoase

Tumori neseminomatoase (vezi clasificarea tumorilor germinale)

TUMORI ALE SISTEMULUI NERVOS

Tumori neuroepiteliale: Astrocitoame: Fibrilar
 Protoplasmic
 Gemistocitic
 Anaplazic
 Glioblastom: Cu celule gigante
 Gliosarcom
 Astrocitom pilocitic
 Xantoastrocitom pleomorfic
 Astrocitom subependimal cu celule gigante

Tumori oligodendrogliale:	Oligodendrogliom Oligodendrogliom anaplazic
Tumori ependimale:	Ependimom: Celular Papilar Cu celule clare Anaplazic Ependimom mixopapilar Subependimom Oligoastrocitom
Glioame mixte:	Carcinom de plex coroid
Tumori de plex coroid:	Astroblastom
Tumori neuroepiteliale cu origine neprecizată:	Ganglioglioma anaplazic
Tumori neuronale și neurogliale mixte:	
Tumori pineale	
Tumori embrionare:	Neuroblastom Meduloblastom

Tumori ale nervilor cranieni și spinali

Schwanom

Tumori maligne ale învelișului nervilor periferici

Tumori ale meningelui

Tumori meningoepiteliale

Tumori mezenchimale

Limfoame și neoplasme hematopoietice

Tumori ale celulelor germinale

Tumori chistice

Tumori ale regiunii selare

Tumori neclasificate

Tumori metastatice

TUMORI ALE ȚESUTULUI LIMFOID

Limfoame și leucemii

TUMORI ALE ȚESUTURILOR CU DIFERENȚIERE NEUROENDOCRINĂ

Carcinoame tiroidiene

Tumori ale glandei suprarenale

Carcinoid

Tumori ale celulelor insulelor pancreatice

Tabel 7.2. Clasificarea histologică a tumorilor*Clasificare histologică și citologică*

Criteriile histologice și citologice completează prin precizie elementele clasificărilor anterioare, stabilind tipul și subtipul tumoral, gradul de diferențiere și particularitățile morfologice ale țesutului.

Asemenea precizări sunt utile atât pentru aprecierea prognostică cât și a răspunsului la tratament. De exemplu, carcinomul epidermoid spinocelular, carcinom bronșic cu celule mici.

Clasificare topografică

Clasificarea după localizarea topografică a tumorii (neoplasm laringian, de sinus piriform, rinofaringian, în sfera ORL) este improprie deoarece:

- toate organele sunt constituite din țesuturi diferite;
- tumorile cu origini în țesuturi diferite în cadrul aceluiași organ prezintă activitate biologică diferită;
- țesutul de origine mai frecvent decât organul imprimă comportamentul biologic.

Organul afectat are o anumită influență asupra naturii diferitelor tipuri tumorale care sunt întâlnite, în ciuda subtipurilor histologice diferite în interiorul aceluiași organ. Frecvența diferitelor forme anatomo-patologice este de asemenea caracteristică organului

sau tipului tisular în cauză. Astfel, mucoasele căilor aero-digestive superioare dau naștere preponderent la carcinoame epidermoide (80%) deși pot exista la acest nivel și: adenocarcinoame, melanoame, limfoame. Această noțiune de frecvență relativă poate orienta explorările în cadrul diagnosticului unei localizări secundare atunci când tumora primară rămâne necunoscută.

Gradul de diferențiere tumorală

Noțiunea de grad de diferențiere, adaugă parametrilor sus menționați un element de prognostic important. Există mai multe feluri de a exprima gradul de diferențiere a unei tumori, dar cel mai frecvent se utilizează gradele de diferențiere, ca rezultat al unui scor al trăsăturilor histologice. Noua clasificare OMS a trecut de la împărțirea în 3 grade la aceea în 4 grade de diferențiere:

- bine diferențiate - G₁
- moderat diferențiate - G₂
- puțin diferențiate - G₃
- nediferențiate - G₄

Determinarea gradului de diferențiere și a invaziei în țesuturile vecine sunt elemente fundamentale în aprecierea riscului de metastazare.

De regulă, gradul crescut de diferențiere (G₁₋₂) corespunde unei tumori bine diferențiate, cu evoluție preponderent locală cu risc redus de metastazare distanță. La polul opus, o tumoră cu grad scăzut de diferențiere (G₃₋₄), în care țesutul de origine este dificil de identificat, prezintă în general o evoluție rapidă cu tendința la metastazare.

Ținând cont de aceste considerente și de faptul că diagnosticul de certitudine în patologia tumorală este bazat pe examenul histopatologic al țesutului afectat, o clasificare pe criteriul central morfologic rămâne cea mai satisfăcătoare.

Trebuie făcută distincția între clasificarea histogenetică și cea histologică.

Clasificarea histogenetică raportează morfologia tumorii la țesutul din care tumora își are originea, în timp ce clasificarea histologică rezultă din asemănarea tumorii cu histologia țesutului de origine.

Bibliografie selectivă:

1. Daly - Schweitzer N.- Cancérologie clinique. Masson, Paris, 1998,14-20.
2. Duțu R. - Diagnosticul morfologic al carcinoamelor, Editura Medicală, București 1985, 66-72.
3. Larra F. - Manuel de cancrologie, Masson, Paris, 1985, 5-9.

CAPITOLUL 8

DIAGNOSTICUL CLINIC ÎN CANCER. FOAIA DE OBSERVAȚIE A PACIENTULUI CU CANCER

Diagnosticul oncologic

Cancerul reprezintă un proces biologic complex prin care o clonă celulară dobândește proprietățile de creștere continuă, scapă de sub controlul mecanismelor de reglare homeostatică, devine invazivă local și metastazează.

Plecând de la o singură celulă, transformarea malignă parcurge mai multe etape, dintre care cele mai multe nu prezintă o expresie clinică (perioada de latență). Deși cea mai mare parte a creșterii tumorale este silențioasă, la un moment dat aceasta determină semne și simptome care conduc la diagnostic.

Diagnosticul *reprezintă procesul prin care se urmărește stabilirea certitudinii prezenței bolii*. Diagnosticul reprezintă elementul de bază deoarece permite tratamentul și evaluarea prognostică a pacienților.

Istoricul bolii, examinarea fizică, formularea ipotezelor, examenele de laborator, studiile imagistice pe localizări, diagnosticul patologic, stadializarea și evaluarea factorilor prognostici reprezintă pașii procesului diagnostic în oncologie.

În clinica oncologică, importanța diagnosticului are o dimensiune particulară deoarece orice eroare sau întârziere în precizarea sa are repercusiuni nefavorabile pentru pacienți. Viața acestora depinde de precocitatea diagnosticului și de corectitudinea sa.

Diagnosticul de cancer este condiționat atât de comportamentul bolnavului cât și de gradul de instrucție al medicului. Pe de o parte, pacientul care trebuie să fie conștient că prezintă unele simptome de alarmă (ex. tulburări funcționale, sângerări, adenopatii), pe care nu trebuie să le ignore, iar pe de alta, medicul trebuie să aibă cunoștințe suficiente pentru a suspiciiona existența unui proces malign și a declanșa procedurile diagnostice.

Din acest motiv, diagnosticul prompt de cancer este în relație directă cu nivelul educativ al pacienților și cu cel de instrucție profesională a medicilor.

Primul medic care vede pacientul cu cancer poartă responsabilitatea de a facilita un diagnostic prompt, astfel încât pacientul să prezinte șansele cele mai mari de vindecare.

La acestea se adaugă variabila istoriei naturale a neoplaziei care să permită, un diagnostic precoce (a se vedea capitolul „Diagnosticul precoce în cancer”).

Principiile diagnosticului în boala canceroasă

În oncologie, diagnosticul trebuie să îndeplinească următoarele principii:

- certitudinea diagnosticului de cancer;
- precocitatea diagnosticului;
- formularea completă a diagnosticului.

Certitudinea diagnosticului de cancer

Diagnosticul de cancer trebuie stabilit cu certitudine pe baza examenului histopatologic. Diagnosticul de cancer este sugerat de datele anamnestice (antecedente, datele despre debut și evoluție) și de datele clinice, este susținut de mijloacele de investigație imagistice, biologice și confirmat de examenul histopatologic.

Tratamentele oncologice specifice (chimioterapia, radioterapia) sunt tratamente agresive însoțite de numeroase efecte secundare de ordin funcțional, estetic și psihologic. Aplicarea acestor metode terapeutice unor pacienți care nu au confirmarea histologică a bolii și care pot să nu aibă cancer implică consecințe severe de ordin medical și juridic. Din contra, la pacienții diagnosticați cu leziuni benigne, care în realitate sunt cancere și nu au efectuat tratamentul specific, boala va continua să evolueze până la stadiile tardive.

În concluzie, nu se va începe un tratament specific bolii canceroase fără un diagnostic de certitudine, care este conferit numai de examenul histopatologic.

Excepțiile de la această regulă sunt unele cancere cu localizări dificil de abordat biptic sau în stadiile avansate ce impun începerea unui tratament. În aceste situații se impune practicarea cel puțin a unui examen citologic obținut prin *puncție aspirativă cu ac subțire*.

Dacă citologia indică prezența unor celule cu caractere certe de malignitate asociate cu elementele furnizate de datele examenului clinic și paraclinic sugestive pentru un cancer, se poate începe tratamentul antineoplazic.

Un exemplu concludent îl constituie formele avansate de cancer mamare pentru care intervenția chirurgicală, ca gest terapeutic inițial nu este recomandată. Citologia prin puncție cu ac fin este suficientă, deoarece acuratețea sa este de 98%, rezultatele fals pozitive practic neexistând pentru un citolog avizat.

Diagnosticul oncologic complet

În oncologie, nu este suficient să se stabilească numai certitudinea prezenței bolii pentru luarea unei decizii terapeutice corecte. Sunt necesare mai multe informații asupra extinderii și agresivității tumorii.

Diagnosticul de stabilire a extensiei bolii (stadializare) este o etapă obligatorie și trebuie precizat în cadrul fiecărei investigații. Sunt necesare: precizarea tipului histologic și alți factori morfopatologici cu valoare prognostică precum: starea ganglionilor limfatici regionali și juxtaregionali, invazia intravasculară, gradul de invazie în profunzime (melanom malign, tub digestiv, vezică urinară), gradul de diferențiere tumorală (G) sau alți markeri tumorali cu valoare prognostică și în supravegherea recidivei tumorale. Antecedentele personale sugerează apartenența la o grupă de risc crescut pentru cancer. Fumatul de țigarete crește incidența cancerelor căilor respiratorii superioare și pulmonare, a celor urinare.

Prin noțiunea de factori de risc se înțeleg acei *factori care prin prezența lor cresc probabilitatea ca persoanele expuse să aibă cancer (de un anumit cancer)*.

Ocupația pacienților sugerează riscul pentru anumite cancere. De exemplu, muncitorii din industria de coloranți sunt expuși la cancere de vezică urinară, iar cei din industria azbestului prezintă risc crescut de mezoteliom pleural.

Etaple diagnosticului în oncologie

În oncologie, ca și în alte specialități medicale, stabilirea diagnosticului presupune 3 etape clasice:

- etapa investigației clinice (diagnosticul clinic);
- etapa investigațiilor imagistice (diagnosticul imagistic);
- etapa explorărilor biologice (diagnosticul de laborator).

Diagnosticul clinic

Când pacientul se prezintă la medic pentru o serie de acuze, acesta trebuie să fie familiarizat cu varietatea simptomelor de debut posibile ale unor neoplazii. Se va avea în vedere în special eventualitatea prezenței sindroamelor paraneoplazice, adevărate „măști ale cancerului”.

Anamneza este cea mai importantă parte a examenului. Trebuie efectuată cu grijă, de către un clinician și nu de un „funcționar” fără cunoștințele necesare pentru a identifica momentele esențiale de cele neesențiale (a se vedea „Foaia de observație a pacientului cu cancer”).

A. Simptomele directe de malignitate

O tumoră malignă determină anumite simptome „de alarmă” ce pot fi directe și indirecte.

Semnele directe sunt și cele mai sugestive fiind expresia prezenței tumorii. Masa tumorală poate corespunde tumorii primare, adenopatiilor regionale sau metastazelor și poate fi depistată întâmplător sau în contextul altor afecțiuni (traumatisme minore, durere nespecifică). Cea mai bună ocazie pentru a vindeca un cancer este detecția precoce urmată de tratament adecvat. În acest scop American Cancer Society a completat o listă de 7 simptome precoce cu care medicul de familie trebuie să fie familiarizat.

Cele 7 simptome „de alarmă” sunt:

- 1) modificări ale tranzitului intestinal obișnuit, tulburări funcționale digestive sau urinare;
- 2) modificarea aparentă a unei leziuni cutanate congenitale (nev pigmentar sau „aluniță”);
- 3) o plagă care nu se vindecă, o tumefacție care nu dispare;
- 4) hemoragii digestive, urinare, hemoptizii sau metroragii (orice pierdere de sânge neobișnuită);
- 5) un nodul palpabil sau o indurație în sân sau oriunde altundeva;
- 6) tulburări permanente de deglutiție;
- 7) persistența disfoniei sau tusei iritative.

Adenopatiile tumorale sunt cele mai frecvente semne directe la 60-70% din pacienți. Circumstanțele cele mai frecvente ale adenopatiilor periferice sunt: limfoamele maligne, cancerul ORL, cancerul mamar, bronho-pulmonar, melanoame și cancerul digestiv.

Palparea tumorii primare este o circumstanță relativ rară, cu excepția tumorilor în stadiile avansate sau a organelor accesibile: sân, testicul, sarcoamele de părți moi ale trunchiului sau extremităților, sistem osos, tegumente și mucoase.

Leziunile tumorale cutanate de mici dimensiuni, ce cresc rapid în dimensiuni, își schimbă culoarea sau ulcerază, fără tendință de vindecare, sunt accesibile inspecției și se pot identifica relativ ușor. Un semn important care trebuie bine cunoscut de către medici dar și de pacienți este *caracterul indolor* al leziunilor canceroase în stadiile inițiale (tumora primară și adenopatii indiferente de sediu), fiind una din cauzele principale de întârziere a diagnosticului. Întârzierea prezentării la medic poate avea cauze multiple între care: aspectul anodin al semnelor clinice (caracterul indolor al leziunilor) precum și frica pacienților de a fi diagnosticați cu cancer.

B. Semne indirecte

Sunt mai frecvente decât cele directe și au un caracter funcțional fiind cele care neliniștesc pacientul și îl determină să se prezinte la consultație.

Semnele indirecte mai frecvente sunt:

a) scurgerile anormale cu aspect seros, hemoragic, purulent la nivelul vaginului, rectului, foselor nazale, cavității bucale. Scurgerile hemoragice sunt cele ce sunt patognomonice (metroragii după menopauză în cancerul de corp uterin).

b) semne de compresiune sunt diverse: mediastinale (sindromul de compresiune de cavă superioară: edem „în pelerină”, turgescența jugularelor, ectazii cutanate venoase) și neurologice etc.

c) la nivel abdominal, tulburări de tranzit, icter mecanic, disfagie, dispnee, sindroame hemoroidale, polakiurie, nicturie.

d) la nivel cranian – sindroame de hipertensiune intracraniană.

e) semne neurologice: nevralgii, pareze, tulburări sfincteriene, dureri de tip sciatic asociate cu edemul unui membru inferior și tulburări urinare.

f) sindroame paraneoplazice, endocrine, hematologice, osteoarticulare, dermatologice și altele sunt frecvente în cancerul bronhopulmonar, tumori pelvine ginecologice.

Semne sistemice nespecifice: febra prelungită, transpirații profuze, scăderea ponderală, anorexie, prurit, sunt determinate de substanțele biologic active eliberate de tumoră. În limfoamele maligne subcategoria stadială „B” reunește: febra, transpirațiile nocturne și scăderea ponderală – dar această subclasificare trebuie identificată în toate tumorile solide fiind, de cele mai multe ori expresia unei boli maligne în stadii avansate.

Semnele indirecte sunt mai frecvente și, uneori prin persistența lor determină alarmarea pacientului.

Orice suspiciune de malignitate trebuie elucidată cu ajutorul mijloacelor de diagnostic. Examenul direct al leziunii urmat de examenul microscopic este esențial pentru diagnosticul de certitudine.

Procedurile diagnostice folosesc mijloacele paraclinice invazive și neinvazive.

Diagnosticul imagistic în oncologie

Dezvoltarea tehnicilor moderne de imagistică a permis ameliorarea considerabilă a depistării tumorilor în organele abdomino-toracice sau la nivelul sistemului nervos central. În același timp, nici un examen imagistic (computer tomografie, scintigrafie, ecografic sau rezonanță magnetică nucleară) nu permite altceva decât interpretarea unor imagini dintre care nici una nu înlocuiește examenul anatomo-patologic, pentru stabilirea diagnosticului de cancer (tabel 8.1).

De asemenea, odată diagnosticul de cancer confirmat, imagistica joacă un rol important în definirea extensiei tumorale locale, regionale și metastatice, anomaliile identificate fiind foarte sugestive pentru a fi considerate metastaze (imagini lacunare osoase și hepatice, imagini rotunde pulmonare, adenopatii limfatice sau tomodensitometrice etc.), fără a necesita adeseori biopsierea pentru confirmare histologică.

În sfârșit, tehnicile de abord biptic sau citologic se conjugă cu imagistica pentru efectuarea de prelevări biptice ghidate din organele profunde, în vederea diagnosticului.

Performanța diferitelor tehnici imagistice este diferențiată în funcție de zona explorată:

- computer tomografia și, mai recent examenul în rezonanță magnetică nucleară (RMN) constituie explorările de elecție ale: toracelui, encefalului și ariei ganglionare lombo-aortice;

- ecografia este utilizată ca primă intenție în explorarea hepatică și abdominală viscerală;

- examenele scintigrafice sunt esențiale în: explorarea scheletului, căutarea metastazelor osoase sau tiroidiene prin evidențierea tulburărilor de fixare ale radioizotopilor.

Diagnosticul oncologic comportă mai multe etape succesive, strâns corelate unele cu altele, în cursul cărora recursul la mijloacele imagistice este frecvent. În același timp, la momentul fiecărei etape, alegerea mijloacelor imagistice utile diferă în funcție de sediul de organ, tipul de tumoră în cauză, extensia sa clinică și altele. Utilizarea unei tehnici imagistice ca element diagnostic al unei boli asimptomatice (de exemplu mamografia bilaterală) nu este justificată decât dacă rezultatele sunt strâns corelate cu cele ale biopsiilor ulterioare, iar rezultatele servesc la vindecare după tratament.

Mijloacele diagnostice invazive

Obținerea certitudinii prezenței malignității pe baza examenului histopatologic adică confirmarea prezenței cancerului este un principiu de bază al îngrijirii pacientului cu cancer.

Diagnosticul de cancer este marcat de responsabilitate și caracterul de certitudine trebuie asigurat obligator.

Din acest motiv, diagnosticul inițial de cancer trebuie numai rare ori să fie bazat exclusiv pe o biopsie cu ac fin ce obține numai o confirmare citologică.

Asigurarea unui diagnostic este ameliorat de capacitatea examinatorului de a alege un țesut adecvat. De exemplu, un diagnostic de limfom nu este satisfăcător decât în urma biopsiei ganglionare, iar materialul de aspirație (citologic) este inadecvat. Utilizarea unui examen citologic este numai rareori satisfăcător, ca evidență a bolii maligne (de exemplu: în cancerele mamare local- avansate, unde secvența chirurgicală nu este prima). Principiul de certitudine a bolii maligne se va aplica și în cazul recidivelor tumorale ale unui cancer, anterior în remisiune.

Principiul confirmării prezenței bolii maligne în cazul bolii recidivate este valabil ca și în cazul diagnosticului bolii primare.

Prezența unui al doilea sediu de malignitate trebuie diferențiat de un cancer primar, în special când survine la distanță în timp de primul cancer.

Apariția a două sau mai multe cancere la un individ (sincrone sau metacrone), deși excepțională, este posibilă, în special când există mai mulți factori de risc prezenți. În ciuda consistenței și a evidenței clare a datelor furnizate de datele examenului clinic și a mijloacelor imagistice pentru o leziune într-un cancer avansat, cea mai sigură modalitate de confirmare este practicarea unei biopsii. Dacă o leziune suspectă este detectată prin examinarea fizică sau altă tehnică imagistică (radiologică sau ecografică), certitudinea diagnostică trebuie obținută prin abordul direct al leziunii celei mai suspecte (de exemplu în cazul unei leziuni rectale asociată cu hepatomegalie, cancerul rectal trebuie suspiciat mai întâi).

Dacă există date incerte ale originii tumorii primare se urmăresc acele posibilități sugerate în primul rând de simptomele și semnele pacientului.

Dacă comportamentul clinic al unei neoplazii este atipic sau ridică suspiciuni asupra diagnosticului inițial, examenul histo-patologic va trebui repetat.

De exemplu, dacă un pacient este diagnosticat inițial cu boală Hodgkin ce nu intră în remisiune durabilă după protocoalele standard de chimioterapie, este necesară reverificarea examenului histopatologic inițial, ce poate releva un limfom malign non-hodgkinian.

Metoda	Utilizare în oncologie
Examinare cu raze X	Torace (leziuni pulmonare/mediastinale) Abdomen (suspiciune de ileus sau perforație) Oase (primul examen în caz de leziuni suspecte) Sân (screening, diagnostic)
Examinare cu raze X + substanțe de contrast/ dublu contrast	Torace (esofag, tiroida) Abdomen (extensia neoplasmelor gastro-intestinale, posibil a doua neoplazie, unde endoscopia este limitată, posibile fistule)
Angiografia	Diagnostic: ex. angioame, angiosarcoame, tumori neuroendocrine, neovascularizație tumorală Preoperator: ex. variabilitatea vascularizației anatomice, infiltrarea neoplazică a vaselor mari
Urografie	Diagnostic: tumori solide, metastaze Preoperator: ureter/vezica urinară, anatomia ureterului, posibilele fistule
Examenul computer-tomografic (CT)	Diagnostic și preoperator: indicații numeroase cu/fără substanță de contrast (intravenos, angiografic, intratecal), utilizare în ghidarea biopsiilor cu ac fin, evaluarea adenopatiilor abdominale) Avantaje: diagnosticul limitat al tumorilor mici Dezavantaje: alergii la substanța de contrast, costul crescut
Rezonanța magnetică nucleară (RMN)	Diagnostic și bilanț preoperator: indicații numeroase, în special localizări SNC, sistem musculo-scheletic și pelvis Avantaje: imagini multiplane Limitări: vizualizarea slabă a ganglionilor, nu prezintă avantaje față de CT la: torace, mediastin, timp de înregistrare mai lung, posibile interferențe cu mișcările pacientului
Scintigrafie	Diagnostic, stadializare, monitorizare: tumori osoase și metastaze (tehniciu: ⁹⁹ Tc), cancer tiroidian (Iod: ¹³¹ I), Avantaje: sensibilitate crescută Limite: cost crescut, specificitate scăzută, radioactivitate.
Ecografie	Diagnostic, preoperator, intraoperator: externă și internă, ghidarea biopsiilor cu ac fin Cap: vase, sinusuri, ganglioni Gât: ganglioni, tiroidă, paratiroidă Sân: tumori palpabile (solid/chistice) Torace/extremități: țesuturi moi, ganglioni, vase mari, cord, esofag (endosonografie) Abdomen: ficat, vezică biliară, rinichi, splină, Stomac (ultrasonografie-endoscopică), pancreas, ovare, rect, vase. Pelvis: vezică urinară, prostată/vezicule seminale, vagin/col uterin/uter (transvaginal) Extremități: tumori de țesuturi moi (sarcoame de părți moi), adenopatii, invazia vasculară, metastaze cutanate. Avantaje: cost scăzut, sigură, stadializare bună pentru infiltrația profundă și adenopatii în endosonografie Dezavantaje: utilizare limitată în explorarea tractusului respirator și digestiv.

Tabel 8.1. Diagnosticul imagistic în oncologie

De multe ori, diagnosticul histo-patologic este foarte dificil (prin tehnicile clasice de microscopie optică disponibile), chiar și pentru patologul experimentat.

Din aceste motive, dialogul cu anatomo-patologul trebuie inițiat; acesta trebuie să cunoască datele clinice. Evoluția sub tratament a pacientului reprezintă un ajutor prețios în lămurirea diagnosticului.

Confruntarea mai multor opinii este un fapt benefic în toate disciplinele medicale inclusiv în oncologie. Dacă țesutul pentru analiză este insuficient, este necesară obținerea altor biopsii. Odată diagnosticul de cancer precizat, urmează procesul de **stadializare**.

Stadializarea cancerului este un eveniment important înaintea tratamentului antineoplazic.

Diagnosticul biologic

Examinările paraclinice neinvazive vor fi selecționate în ordinea informațiilor pe care le aduc. Printre acestea sunt: testele biologice și de laborator ce includ examinările uzuale (hemo-leucograma, VSH, fibrinogen, etc.), markerii tumorali (va trebui cunoscută valoarea diagnostică a markerilor tumorali pentru fiecare localizare separat) probele specifice tumorii respective (ex. AFP, ACE, HCG, NSE, fosfataza acidă și PSA), explorări radiologice uzuale, de rutină (radiografia toracică) și cele specifice în localizările respective: examinări endoscopice, izotopice și radiologice.

Metodologia de investigație a unui pacient cu cancer în etapele diagnostice menționate este sintetizată în rândurile de mai jos:

Foaia de observație a pacientului oncologic

Capacitatea practicianului oncolog, ce îngrijește pacientul cu cancer, de a colecta, ordona datele, de a înțelege și de a trata bolile maligne cu caracter imprevizibil, haotic, fără reguli bine conturate, constituie una din îndemănările spre care se tinde prin studii intens și exercițiu clinic.

Foaia de observație a pacientului cu cancer, pe lângă documentul medico-legal și de evidență contabilă, trebuie să reprezinte și un model de structurare a gândirii medicale, de ordonare a mijloacelor de investigație, de strategie terapeutică rezultată în urma cunoașterii biologiei tumorale și a factorilor prognostici.

Foaia de observație respectă marile principii ale diagnosticului clinic iar evidența oncologică impune anumite particularități.

Astfel, de obicei în serviciile de oncologie sunt internați pacienții diagnosticați deja cu cancer, ceea ce nu trebuie să determine o diminuare a raționamentelor diagnosticului diferențial, ci o amplificare a procedurilor de stadializare și încadrare prognostică. Acest fapt nu trebuie să scadă efortul de a reface raționamentul diagnostic de neoplazie și de a-l reverifica. În acest context, în cadrul unei prezentări de caz oncologic, raționamentul medical este mai puțin dedicat diagnosticului diferențial (în fața certitudinii histologice !) cât ordonării și selectării mijloacelor de stadializare, de evidențiere a categoriei de risc în care se încadrează pacientul pentru a stabili în final strategia terapeutică adecvată și programul de urmărire (supraveghere ulterioară).

Foaia de observație a pacientului oncologic cuprinde aceleași părți componente ca ale unei foi de observație clasice (tabel 8.2.):

- Datele personale
- Anamneza și examenul fizic complet
- Diagnosticul de certitudine: demonstrarea histologică a prezenței neoplaziei (varietatea histologică, grading)
 - Stabilirea extensiei anatomice a boli (stadiul bolii) și a statusului de performanță
 - Determinarea statusului biologic al pacientului
 - Individualizarea complicațiilor determinate de prezența neoplaziei
 - a) datorată invaziei locale sau sistemice
 - b) secundară activității biologice a neoplaziei
 - Individualizarea complicațiilor independente de prezența neoplaziei
- Identificarea factorilor prognostici (stabilirea categoriei de risc pentru recidivă și supraviețuire)
 - Stabilirea strategiei terapeutice
 - a) specifică (primară și singulară)
 - b) de susținere
 - Individualizarea complicațiilor secundare tratamentului (iatrogenic)
 - Stabilirea examenului periodic (follow-up)

Tabel 8.2. *Abordul clinic al pacientului cu cancer*

Datele personale

a) *numele și prenumele* pacientului – poate atrage atenția asupra unor familii cu înaltă frecvență a cazurilor de cancer.

b) *sexul* pacientului poate constitui elementul de orientare rapidă spre cele mai frecvente neoplazii feminine (cancer de sân, colon, ovar) sau masculine (cancer bronhopulmonar, prostată, colon, ORL).

c) *vârsta* este cel mai important determinant al riscului de cancer. Pentru majoritatea cancerelor epiteliale incidența crește constant de-a lungul vieții. Vârstele cele mai expuse sunt cele din decadele 5-6. Vârstele tinere, sub 40 de ani atrag atenția posibilității existenței unor: agregări familiale, tumori germinale, limfoame, carcinoame nediferențiate. Vârsta este un element de prognostic semnificativ pentru anumite localizări neoplazice. Vârsta avansată este, în general un element de prognostic nefavorabil (ex. limfoamele de agresivitate crescută) pentru unele localizări și favorabil pentru altele (cancerul mame, ovariene).

Vârstele tinere sunt asociate cu o frecvență mai crescută a tumorilor nediferențiate (limfoame și tumori germinale), cu evoluție rapidă, agresivă, dar responsive adesea la tratament.

d) *regiunea geografică* – fiecare tip de tumoră prezintă o distribuție geografică particulară. Astfel, în timp ce unele cancere sunt uniform distribuite în toate regiunile geografice, altele relevă o incidență crescută în unele zone și scăzută în altele.

e) *profesia* este un element important; atrag atenția cei ce lucrează în industriile de coloranți (anilină), cu radiații, industria azbestului. Aproximativ 4% din totalitatea cancerelor sunt datorate factorului ocupațional. Cele mai frecvente cancere ocupaționale sunt: cele de vezică urinară (coloranți), mezoteliome pleurale (azbest), tumori de cavitate nazală (acizi), leucemii (benzen) etc.

Motivele internării

Motivele internării privesc semnele directe ca expresie a unei creșteri tumorale (tumora primară, adenopatia regională sau metastază).

Adenopatia tumorală este unul din cele mai frecvente semne directe (60-70%) la bolnavii oncologici.

Semnele indirecte sunt mai frecvente și prin persistența acestora, neliniștesc pacientul. Acestea se manifestă sub forma celor 7 simptome „de alarmă” menționate.

Medicul oncolog va trebui să evedențieze prin întrebări eventuala prezență a sindromului B în limfoame dar cu valoare prognostică și în tumorile solide (febra, transpirațiile și pierderea ponderală).

Antecedentele personale

Antecedentele heredo-colaterale – prezența cancerelor familiale trebuie identificată. Se caută să se menționeze vârsta de apariție la rude, gradul de rudenie la care este semnalat, tipul neoplaziilor. Din categoria factorilor de risc prezența cancerelor familiale la rudele de gradul I și II este un element foarte important. Identificarea unor aglomerări familiale în cancere de pulmon, sân, sarcom de părți moi, limfoame, leucemii și tumori cerebrale sugerează prezența unui sindrom Li – Fraumeni (mutația p53).

Căutarea unor neoplazii înrudite de tipul: cancer mamar+ovarian+endometru sugerează participarea oncogenei supresoare (BRCA 1) sau cancer de ovar + endometru + colon (sindrom Lynch II).

A. Antecedentele personale fiziologice

- vârsta de debut a menarhei (factor de risc în cancerile mamare și ovariene; limita de vârstă > 12 ani);

- numărul sarcinilor;

- numărul avorturilor;

- status-ul menopauzal (menstruată sau nu) sunt elemente care duc la conturarea unor grupe de risc pentru: cancerile ovariene, mamare și endometriale);

- medicația hormonală contraceptivă – de exemplu grupa de risc crescut pentru cancer mamar cuprinde:

- vârsta mai mare de 45 de ani;

- factorii hormonal, activitate ovariană prelungită, pubertate precoce <12 ani, menopauză tardivă > 50 ani, celibatul, nuliparitatea, prima sarcină după vârsta de 25 de ani;

- predispoziția familială: cancer mamar la rudele de gradul I, II (mamă, bunică, mătușă);

- modul de viață –standardul social economic ridicat;

- factorii igienico-dietetici, supraalimentația și obezitatea (țesutul gras este o sursă de estrogeni !);

- antecedentele patologice: cancer la sânul cotrolateral, hiperplazia ductală atipică, carcinomul ductal și lobular în situ.

B. Antecedentele personale patologice

- *fumatul* reprezintă, de departe, cel mai important factor de risc pentru mai multe neoplazii: pulmonare, sfera ORL, vezica urinară și altele. Va trebui precizată perioada de fumat, măsurată în *pachete an*.

Pachetul-an este o unitate artificială de măsură a intoxicației tabagice cumulative. Un pachet-an este cantitatea de tabac corespunzătoare unei intoxicații active realizată prin consumul unui pachet de țigarete, în fiecare zi, timp de un an. De exemplu, un pacient de 40 de ani, care a fumat 1 pachet de țigarete pe zi, de la vârsta de 20 de ani va avea un tabagism de 20 pachete –an; un pacient de 50 de ani care a fumat un pachet pe zi de la 15 la 30 de ani, apoi 2 pachete pe zi de la 30 la 50 de ani va inhala: $15 + 40 = 55$ pachete-an.

- se va preciza prezența bolilor infecțioase (mai ales virale): hepatite, infecții cu Epstein Barr, HIV), bacteriene (TBC), boli cronice (tratamente medicamentoase îndelungate), intervenții chirurgicale, intoxicații, traumatisme

- se vor căuta și recunoaște stările precanceroase ale diferitelor localizări, tratamentele (durata și tipul)

- istoric de medicații hormonale (ex. Dietilstilbestrol și cancerele vaginale/cervix uterin), medicații imunosupresive (cancere cu orice localizare), steroizi anabolici (neoplasme hepatice), abuz de fenacetină (cancere uroteliale) etc.

- istoricul de boală autoimună se poate dovedi un element diagnostic-cheie: tiroidita Hashimoto (cancer tiroidian), myastenia gravis (tumoare), ciroza biliară primară (hepatocarcinom, cancer de căi biliare) și colita ulcerativă (cancer rectal).

Condițiile de viață

Mediul social determină anumite tipuri de morbiditate.

Mediile cu nivel crescut socio-economic sunt asociate cu cancerele ovariene, mamare, testiculare, boala Hodgkin, cancer de colon.

Mediile defavorizate asociate cu consumul crescut de alcool și fumat favorizează neoplasmele bronhopulmonare și ORL.

Consumul de alcool și fumatul sunt noxe exogene care vor fi clar precizate (a se vedea etiopatogenia cancerelor).

Condițiile de viață vor releva problemele de: locuință, alimentație, expunerea la radiații solare, intemperii etc.

Anamneza

Reprezintă unul din momentele - cheie ale examenului clinic. Obținerea unor date cu privire la istoricul bolii maligne furnizează elemente de prognostic și terapeutice de o importanță incontestabilă.

Pentru o anamneză corectă, interogatoriul va urmări o serie de repere obligatorii precum:

- debutul bolii (consemnat cât mai exact luna, anul); se vor evita formulările temporale vagi de tipul: „debut cu câteva luni în urmă...”
- modul de debut (insidios sau brusc)
- circumstanțele de apariție

- timpul de la momentul debutului bolii la cel al diagnosticului numit „timp de latență” (delay) cu o mare importanță prognostică
- succesiunea noilor simptome, evoluția preterapeutică a leziunilor
- data și locul primului diagnostic
- tratamentele efectuate – secvențele terapeutice, doze, etalarea în timp, toxicitate postterapeutică imediată și tardivă, răspunsul la tratament, data ultimului tratament
- evoluția ulterioară până la momentul internării actuale
- momentul actualei internări (bilanț, intenție terapeutică).

Examen fizic general

Trebuie executat complet, sistematic și metodic.

Inițial se consemnează înălțimea, greutatea, suprafața corporală (pentru calcularea dozei de chimioterapice). La începutul examenului se precizează statusul ponderal (starea generală a pacientului) apreciat fie pe scala Karnofsky, fie pe cea OMS (tabel 8.3).

Indicele Karnofsky	ECOG/OMS/Zubrod
100 = normal; fără simptome, fără semne de boală	0 = activitate normală, capabil de performante fizice similare perioadei
90 = capabil de activitate normală dar cu semne minore de boală dinainte de îmbolnăvire, fără restricții.	
80 = activitate normală cu efort; unele semne de boală prezente	1 = simptome ușoare activitatea fizică restricționată la (capabil să trăiască cu semne tolerabile de boală)
70 = capabil să se îngrijească singur, incapabil de activitate normală sau de muncă activă cea sedentară: casnică, de birou	2 =activitate de autoîngrijire posibilă, < 50% din timp în pat
60 = ambulator; reclamă asistență ocazională în activitățile zilnice și în îngrijirea proprie	
50 = necesită frecvent asistență medicală	
40 = invalid; necesită îngrijire specială și asistență permanentă	3 = simptome severe, > 50% din timp în pat sau fotoliu, incapabil de activitate fizică
30 = invalidare severă; este indicată spitalizarea, totuși moartea nu este iminentă	4 = simptome extrem de severe, nu se poate îngriji, 100% din timp în pat
20 = foarte bolnav; spitalizarea și tratament de susținere activ necesar	
10 = muribund (proces fatal cu evoluție rapidă)	
0 = moarte	5 ▶ decedat

Tabel 8.3. Indicii de performanță conform scalelor Karnofsky și OMS (Zubrod)

a) *Tegumentele și mucoasele* - Se examinează tegumentele și mucoasele cu atenție și se consemnează: culoarea, forma, marginile, aspectul leziunilor cutanate (melanom, sindroame paraneoplazice dermatologice, leziuni infiltrative), cicatricile postoperatorii, marcajele radiologice.

Modificările fanerelor (alopecia, coilonychia) sunt datorate tratamentelor oncologice (după chimio-radioterapie) și sunt o dovadă a intensității tratamentelor urmate.

- b) *Ganglionii limfatici* - examinarea sistematică a tuturor grupelor ganglionare periferice: suboccipitali, laterocervicali, submaxilari, axilari, supraclaviculari, trohleari, inghinali.

Se precizează sediul eventualelor adenopatii, numărul, dimensiunile, consistența, mobilitatea, sensibilitatea.

- c) *Țesutul celulo-adipos* - evaluarea globală (starea de nutriție), aprecierea pliului abdominal, distribuția (cașexia neoplazică).
- d) *Sistemul osteoarticular* - inspecție, palparea (punctele dureroase), percuția apofizelor spinoase vertebrale, proba la mers (metastazele osoase), mobilitatea mișcărilor.
- e) *Sistemul muscular* - aprecierea toxicității musculare a chimioterapiei.
- f) *Aparatul respirator* - torace inspecție, aspectul tegumentelor toracice, circulația superficială, fosele supraclaviculare, mișcările respiratorii, percuția (matitatea în pleurezii), ascultația pulmonară bilaterală.
- g) *Aparatul cardiovascular* - inspecția regiunii precordiale, ascultația: zgomotele cardiace (pericardita), pulsul periferic, aprecierea tensiunii arteriale, examinarea pulsului pedioasei.
- h) *Aparatul digestiv* - examenul cavității bucale (dentiție, aspectul mucoaselor jugale, limba, faringe, examenul amigdalelor); inspecția abdomenului (circulația colaterală abdominală); aprecierea tranzitului intestinal (încetinit în tratamentul cu analgetice morfince); palparea ficatului (limite, formă, margini, consistență, sensibilitate); palparea splinei (percuție și palpate); tușeu anorectal (aspectul mucoasei, hemoroizi, ulceratii).
- i) *Aparatul urinar* - se apreciază: micțiunea, diureza, aspectul macroscopic al urinei, lojele renale se palpează (dificil), manevra Giordano, punctele dureroase renoureterale.
- j) *Aparatul genital* - tușeu genital.
- k) *Examenul neurologic* - important prin eventualele leziuni neurologice (sindroame de compresiune, metastaze cerebrale, tulburări senzitive după medicația citostatică neurotropă). Nu se uită examinarea reflexelor osteotendinoase, manevrele de elongație.
- l) *Starea psihică* - se urmăresc orientarea, comportamentul, stări de anxietate. Afecțiunile maligne determină un profund impact psihic și o modalitate diferită de a aborda boala.
- m) *Examenul endocrinologic* are în vedere depistarea unui sindrom paraneoplazic endocrino-metabolic, leziunile, modificările, la persoanele care consumă cronic corticoizi.

Ginecomastia poate surveni în cancerle bronho-pulmonare și testiculare.

Examenul local

Pentru fiecare localizare a cancerului sunt reguli de execuție a examenului local:

- se orientează asupra leziunilor primare. Examenul local va respecta etapele examenului clinic: inspecția, palparea, percuția și ascultația.
- se urmărește să se realizeze condiția unei „ținte” terapeutice, măsurabile (aprecierea celor două diametre maxime măsurabile). Examenul local este momentul când se caută alegerea „țintei” terapeutice de preferință măsurabilă ce va fi urmărită în vederea evaluării răspunsului.

După examenul clinic se formulează un diagnostic clinic (unul sau mai multe) de *supoziție* care va orienta explorările ulterioare.

În fața suspiciunii de malignitate, etapele ulterioare ce trebuie urmate sunt:

- confirmarea diagnosticului de malignitate;
- stabilirea extensiei reale a bolii;
- aprecierea agresivității bolii;
- reactivitatea pacientului (starea aparatelor și sistemelor);
- stadializarea bolii maligne;
- încadrarea într-o grupă prognostică;
- formularea unei strategii terapeutice;
- principiile de urmărire în teritoriu, frecvența controalelor periodice și revenirea la tratament.

Examenle paraclinice uzuale sunt comune tuturor localizărilor; se solicită:

- curba termică, curba diurezei, curba ponderală, tensiunea arterială, tranzitul intestinal.

Probele biologice curente cuprind:

- VSH, glicemia, ureea, creatinina, sumar de urină, hemoleucograma și radiografia toracică.

Diagnosticul de malignitate

Se afirmă prin semnele de suspiciune directe și indirecte ale examenului clinic și paraclinic și datele examenului local.

Diagnosticul de certitudine este determinat de examenul histologic al leziunii. Acesta se va consemna sub forma buletinului histopatologic cu data, numărul, locul unde a fost efectuat și numele anatomo-patologului.

Este important de reamintit că diagnosticul de malignitate trebuie fondat pe argumente incontestabile și certitudinea este dată numai de examenul histologic.

Buletinul histologic trebuie să furnizeze maximul de informații posibile cu valoare prognostică (număr de ganglioni regionali invadați, gradul de diferențiere tumorală, prezența invaziei vasculare și limfatice și marginile de rezecție chirurgicală).

Oncologul va trebui să știe să interpreteze acest buletin histo-patologic în sensul obținerii unor informații prognostice și predictive ale răspunsului și supraviețuirii (markerii histo-patologici).

Stabilirea extensiei bolii maligne

Necesită o serie de explorări imagistice care trebuie solicitate rațional fără a se face polipragmazie, ținându-se cont de intenția diagnostică sau de depistare a fiecărei metode. Pentru majoritatea neoplaziilor investigațiile uzuale sunt:

- radiografia toracică față și profil;
- examenul ecografic abdominal;
- examenul computer tomografic și eventual RMN.

Extensia cancerului primar (sediul, localizare, extensie) reprezintă un element de mare importanță prognostică, determinant pentru modalitatea de tratament adecvată bolii maligne.

Această informație este sintetizată din datele examenului clinic (palpare directă), procedurile radiologice (radiografia toracică, CT), RMN, ecografie abdominală, examenle cu radionuclizi (scintigrafia osoasă), evaluarea endoscopică, bronhoscopia, endoscopia digestivă și abdominală.

Etapa examenelor paraclinice

Urmărește stabilirea:

- status-ului biologic al gazdei – starea aparatelor și sistemelor ce vor suporta agresivitatea unei terapii (vârstă, status de performanță fizică, statusul organelor vitale, etc);
- stabilirea agresivității tumorale (stadiul bolii, gradul de diferențiere, subtipul histologic, prezența markerilor serici, prezența markerilor histopatologici de agresivitate).

Reactivitatea pacientului este apreciată în urma examenelor biologice ale organelor țintă vizate de eventualele metastaze (în funcție de istoria naturală a cancerului) dar și de simptomele pe care le acuză pacientul.

Se solicită explorările complementare adecvate, examenul ORL, cardiologic (cu EKG), scintigrafia osoasă.

În logica solicitării examenelor paraclinice se urmăresc obiectivele:

- probarea certitudinii bolii maligne (biopsii tumorale, puncții aspirative, examenul citologic);
- stabilirea agresivității bolii (gradul de diferențiere, stadiul bolii, markerii tumorali);
- evaluarea stării aparatelor și sistemelor gazdei, care va suporta agresivitatea unui tratament oncologic.

Stabilirea extensiei bolii maligne

Diagnosticul complet va preciza: localizarea tumorală, tipul histologic, stadiul clinic al bolii, stadiul evolutiv (remisiune completă, recidivă, continuare de evoluție), procedura terapeutică, diagnosticul bolilor asociate. Afirmarea diagnosticului trebuie să satisfacă principiile esențiale: precocitate, certitudine și să fie complet.

Asocierea sindroamelor paraneoplazice ce realizează „măști” ale cancerului face oportună discutarea diagnosticelor diferențiale; atât cu scop diagnostic cât și terapeutic cunoașterea sindroamelor paraneoplazice este foarte utilă (a se vedea capitolul „Sindroamele paraneoplazice”).

Rezultatele terapiilor aplicate se exprimă în termenii răspunsului terapeutic, ai supraviețuirii fără semne de boală și ai timpului general de supraviețuire.

Evaluarea răspunsului postterapeutic

Definiții ale OMS ale răspunsurilor terapeutice pentru leziuni măsurabile sunt:

RC- răspuns complet = dispariția tuturor semnelor de boală la examenul clinic din cadrul a două observații independente, la interval de cel puțin 4 săptămâni.

RP- răspuns parțial = reducerea dimensiunilor tumorii cu peste 50% (sau a celor două diametre perpendiculare) fără nici o altă manifestare tumorală în timpul terapiei după un interval de minimum 4 săptămâni.

BS- boală staționară sau lipsa răspunsului = nu se constată o reducere mai mare de 50% a dimensiunilor maxime tumorale.

BE- boală evolutivă = creșterea dimensiunilor tumorii cu peste 25% sau apariția de noi leziuni.

De asemenea, se folosesc termenii de:

- „reluare de evoluție a bolii” în cazul progresiei bolii după o perioadă de boală staționară (BS), răspuns parțial (RP) sau răspuns complet (RC).
- „continuare de evoluție” – evoluția bolii la pacienții la care nu a existat o perioadă de RC sau RP, cu durata de minim 4 săptămâni.
- „recidivă” – evoluția bolii într-o zonă inițial afectată, dar după ce în prealabil a fost obținut RC sau RP.

Epicriza

Epicriza – la terminarea tratamentului se consemnează succint datele referitoare la situația bolnavului (prima internare, revenirea), tratamentul efectuat (metodă unică de tratament sau în cadrul unor asociații terapeutice cu scop curativ sau paliativ, incidentele și complicațiile terapeutice). La cei operați este obligatorie precizarea naturii și extensiei intervenției (tipul), radicalitatea macro- și microscopică. Chirurgului îi este recomandat să furnizeze aceste date detaliat, fără a recurge la simple formulări lapidare, incomplete.

După radioterapie se va preciza metoda de iradiere (externă, brahiterapie), doza totală de iradiere administrată, numărul fracțiilor/zi și perioada de iradiere în zile pentru fiecare volum iradiat. În cazul tratamentului multimodal, se va descrie modalitatea de asociere (secvențialitatea), relația temporală, etalarea (durata în timp) fiecărei secvențe terapeutice.

Chimioterapia va preciza protocolul utilizat (schema), dozele administrate, intervalul de timp (intensitatea dozei), efectele toxice imediate și tardive (codificate după scala OMS).

În rezumat, epicriza cuprinde date despre:

- scurt istoric al pacientului;
- motivele internării în serviciu (prima oară sau revenire);
- momentul diagnosticului (susținerea certitudinii);
- planul de tratament propus;
- secvența terapeutică aplicată (protocol, doze, etalare);
- toleranța tratamentului: efectele secundare, gradul de toxicitate de preferință după scala OMS;
- răspunsul la tratament în termenii celor 4 tipuri standardizate: răspuns complet, răspuns parțial, boală staționară și boală progresivă;
- date despre tratamentul indicat la domiciliu;
- recomandări de dispensarizare: frecvența și datele controalelor ulterioare (follow-up);
- tratamentul recomandat la domiciliu (doze, ritm de administrare);
- data viitoarei reveniri în serviciul spitalicesc sau ambulator.

Istoricul detaliat al bolii, examinarea fizică competentă sunt elementele fundamentale ale stabilirii diagnosticului de cancer.

Progresele tehnologice ale ultimilor ani au facilitat posibilitățile de diagnostic nu numai a cancerelor, dar și a subtipurilor și agresivității acestora.

Diagnosticul oncologic este momentul cheie al îngrijirii pacienților cu cancer, ce impune confruntarea cu un spectru larg de probleme medicale pe care aceștia le prezintă, îndreptând aforismul „cunoașterea tumorilor maligne semnifică astăzi cunoașterea medicinei”.

Bibliografie selectivă

1. Anthony J.N., Hoskin P.J.- Clinical Oncology- basic principles and practice, 2nd edition, Arnold, 1997.
2. Daniil C. (ed) -Metode și tehnici uzuale în radiodiagnostic. Ed.Polirom.Iasi ,1999.
3. Geraghty J.G., Wobst A.- în: Pollock R.E. (ed) –UICC- Manual of Clinical Oncology. 7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999:201-214.
4. Pazdur R., Coia L.R., Hoskins J.W., Wagman L.D.- Cancer management: a multidisciplinary approach, 2nd edition, RPR Huntington, N.Y. 1998.
5. Pollock R.E. (ed)- UICC- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999:209-210.
5. Weiss G.R.- Clinical Oncology, Appleton& Lange, Norwalk Connecticut, 1993:29-89.

CAPITOLUL 9

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Definiție

Tumorile maligne determină semne și simptome clinice prin invazie, obstrucție și mase compresive la nivelul tumorii primare, adenopatiilor regionale și metastazelor.

În afara acestei categorii de manifestări clinice, tumorile maligne pot determina simptome și sindroame la distanță de tumora primară, adenopatiile regionale și metastaze.

Sindroamele paraneoplazice (syn = același, dromos = cale, para = alături, SP) reprezintă un grup heterogen de semne și simptome asociate unor neoplasme specifice ce nu se datorează invaziei tumorale locale.

SP sunt rare dar de interes clinic deoarece acestea pot releva un cancer.

Frecvența exactă a SP este dificil de apreciat din mai multe motive:

- variații ale definiției sindromului paraneoplazic;
- ignorarea diagnosticului de SP;
- etiologie necunoscută;
- absența unor studii sistematice consistente.

Prin definiție, SP **nu sunt datorate efectului direct** al tumorii sau al metastazelor. Cele mai caracteristice SP sunt cele produse de tumorile secretante de hormoni polipeptidici care ajung în circulație și acționează pe organele țintă, la distanță de tumoră. Evoluția SP este cel mai adesea paralelă cu aceea a tumorii maligne.

În ciuda varietății acestor sindroame, importanța practică a SP este mare deoarece:

- a) pot constitui primele simptome de apariție a unui cancer, recunoașterea acestora permite diagnosticul într-un stadiu inițial (SP nu sunt dependente de stadiul evolutiv al bolii);
- b) pot simula boala metastatică și descurajează astfel aplicarea unui tratament curativ pentru un cancer localizat;
- c) complicațiile unui cancer pot fi confundate cu un SP (metastaze, infecții) contribuind la întârzierea tratamentului;
- d) pot fi utilizați ca markeri tumorali pentru a urmări evoluția sub tratament sau pentru a detecta o recidivă;
- e) în stadiile metastatice de boală, tratamentul SP ar putea fi cel mai bun tratament paliativ.

Etiologia și patogeneza sindroamelor paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice pot avea următoarele mecanisme:

1. tumora pune în libertate proteine active biologic sau polipeptide, precursori hormonal, factori de creștere, citokine, prostaglandine, proteine fetale (ACE, AFP) sau imunoglobuline și enzime produse și eliberate de tumoră;
2. fenomene autoimune sau producerea de complexe imune și supresie imunologică;
3. producția de receptori ectopici sau sinteza de hormoni biologic inactivi;
4. realizarea unor contacte „interzise” prin ruperea unor structuri sau bariere anatomice, permițând reacții antigenice neadecvate;
5. cauze necunoscute.

Pentru un diagnostic cert de SP, sunt necesare minim 3 din următoarele trăsături:

A. scăderea nivelului mediatorului biologic secretat, observată după îndepărtarea sau tratamentul tumorii;

B. demonstrarea existenței unui gradient arterio-venos al concentrației serice de mediator de-a lungul patului tumoral și concentrația crescută a mediatorului în tumoră;

C. demonstrarea sintezei și secreției hormonului de către țesutul tumoral *in vitro*;

D. demonstrarea sintezei mediatorului sau precursorului său de celulele tumorale în cultură;

E. existența unei corelații temporare între mărimea tumorii și nivelele serice ale mediatorului.

Recunoașterea SP are o mare importanță în diagnosticul și tratamentul cancerului deoarece:

a) recunoașterea SP poate conduce la un diagnostic precoce al bolii neoplazice;

b) evoluția clinică a sindromului poate fi folosită ca element prognostic al răspunsului la tratament;

c) calitatea vieții pacientului poate fi uneori ameliorată prin terapie paleativă adecvată.

Importanța și frecvența sindroamelor paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice trebuie să beneficieze de un diagnostic adecvat. Dacă cauza SP este necunoscută, acestea trebuie să facă obiectul unui **diagnostic de excludere**. În general SP trebuie diferențiate de:

- prezența unei invazii directe de către tumora primară sau a metastazelor sale;
- distrucția determinată de tumoră sau produsele sale;
- anomalii vasculare;
- infecții;
- anomalii hidroelectrolitice intercurrente;
- toxicitatea terapiei anticancerogene, inclusiv radio- și chimioterapia.

Manifestările sindroamelor paraneoplazice

SP cele mai frecvente și de importanță clinică sunt prezentate în funcție de sistemele afectate:

Sindroamele endocrine și metabolice

Sunt printre cele mai cunoscute SP și corespund unui ansamblu de manifestări clinice și biologice legate de prezența unei secreții hormonale ectopice de către un țesut canceros derivat dintr-un țesut care nu secretă în mod normal hormonul respectiv (tabel 9.1).

Manifestarea SP prin hipersecreția hormonală a anumitor cancere ale glandelor endocrine (precum hipoglicemie, în cursul insulinoamelor) trebuie excluse conform definiției SP.

Studiile experimentale pe culturile celulare au pus în evidență secreția *in vitro* a mai multor hormoni de către celulele tumorale. Aceste observații susțin ipoteza unei diferențieri celulare ale clonei tumorale maligne.

Sindrom	Secreția hormonală	Neoplazii (frecvență)
Sindromul Schwartz –Bartter	ADH	Cancere bronho-pulmonar: 70% (carcinom cu celule mici)
Sindrom Cushing (evoluție rapidă, melanodermie)	ACTH	Cancere bronho-pulmonar: 50% (carcinoame cu celule mici)
Hipoglicemie	Insulin-like = NSILA	Tumori mezenchimatoase: 40-60% - intra-abdominale (65%) - intra-toracice (35%)
Pubertate precoce (numai la băieți)	HCG	Hepatoblastom
Ginecomastie (moderată uni- sau bilaterală)	HCG și/sau HCS	Cancere bronho-pulmonare
Galactoree (rar paraneoplazică)	Prolactină	Cancere bronho-pulmonare Carcinom renal

Tabel 9.1. Sindroamele endocrine și metabolice paraneoplazice mai frecvente

HCS: hormon somatotrofinic corionic, NSILA: non suppressive insuline like activity; HCG: hormon gonatotrofinic corionic.

A. Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (sindromul Schwartz Bartter)

Acest sindrom este cu mult mai frecvent decât numărul de cazuri citate în literatură. Se traduce clinic prin tabloul intoxicației cu apă, asociind tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături) cu manifestări neuropsihice (euforie, agresivitate, confuzie mentală).

Crizele comițiale pot completa tabloul clinic atunci când sodiul plasmatic scade drastic (< 120mEq/l). Simptomele severe pot culmina prin comă, datorită edemului cerebral.

Sindromul biologic este caracterizat de:

- hiponatriemie de diluție (constantă);
- natriureză;
- hipoosmolaritate sanguină cu hiperosmolaritate urinară.

Sindromul Schwartz-Bartter este datorat secreției ADH paraneoplazic (Si-ADH). ADH sau arginin-vasopresina este un peptid format din 9 aminoacizi secretat de hipotalamus, cu rol în menținerea osmolarității plasmatice (normal 286-294mOsm/l).

În 70% din cazuri Si-ADH paraneoplazic este legat de un cancer bronho-pulmonar mai frecvent microcelular.

Sindromul se observă și în alte neoplazii precum: sarcoamele Ewing, timoame, cancere pancreatice, duodenale și cancere ale sferei ORL.

Criteriile de diagnostic ale secreției inadecvate de ADH sunt:

- sodiu seric < 135mEq/l;
- osmolaritate plasmatică <280mOsm/l;
- osmolaritate urinară >100mOsm/l;

- natriureză crescută ($\text{Na}^+ > 20\text{mEq/l}$).

Diagnosticul diferențial include:

- hiponatremia de laborator (eroare de măsurare);

- hiponatremia asociată cu depleția volemică (vărsături, sechestrare de lichide, diaree și transpirații excesive).

Sodiu urinar $> 20\text{mEq/l}$ cu depleție volemică poate fi consecința folosirii diureticelor, pierderii nefrogene de sare, deficienței de minerale, administrării de corticoizi, diurezei osmotice, alcalozei metabolice și acidozei tubulare renale.

- hiponatriemia asociată expansiunii volemice cu sodiu urinar $< 20\text{mEq/l}$ din insuficiența renală acută sau cronică.

În unele cazuri rare, chimioterapia poate releva, contribui sau agrava acest sindrom. Tratamentul simptomatic se bazează înainte de toate pe restricție. În caz de eșec se recurge la diuretice de ansă (Furosemid).

B. Sindromul Cushing paraneoplazic sau secreția ectopică de hormon adenocorticotrofinic (ACTH)

Astăzi, frecvența sa este subestimată deoarece sindromul este frust în 95% din cazuri. Apare la bărbați și la femei, cu frecvență egală la vârste de 40–60 ani, mai tardiv ca în boala Cushing clasică.

În forma sa tipică, sindromul Cushing prezintă o evoluție clinică rapidă (HTA, anomalii SNC cu psihoză, intoleranță la glucoză, distribuție anormală a țesutului adipos, sindrom de catabolism proteic, striuri cutanate, echimoze, atrofie musculară proximală) și o alcaloză metabolică hipokaliemică. Simptomele frecvente în boala Cushing pituitar-dependentă, precum: obezitatea facio-tronculară, osteoporoza, vergeturile, sunt adesea absente în sindromul paraneoplazic.

În alte cazuri, tabloul clinic este acela al unei boli Cushing, în timp ce pentru unele cazuri este recunoscut numai pe baza datelor biologice: alcaloza metabolică, hipokaliemia, kaliureza crescută, diabet precoce și intens.

Diagnosticul se bazează pe bilanțul hormonal: hipersecreția de glucocorticoizi și mineralocorticoizi (cortizolemie, 17-OH steroizi urinari, cortizol liber urinar, 17-cetosteroizi urinari) și creșterea nivelelor de ACTH.

Tehnicile de radioimunodiagnostic au permis identificarea specifică și rapidă a ACTH-ului biologic activ, distinct de moleculele de ACTH normal, cu greutate moleculară înaltă (big ACTH), provenit din degradarea enzimatică a precursorului ACTH numit **proopiomelanocortină (POMC)**.

Aproape toate neoplaziile produc cantități crescute de POMC. Sindromul Cushing clinic se observă numai în acele tumori de obicei cu histologie distinctă care sunt capabile să convertească enzimatic POMC în ACTH biologic activ.

Trei mari localizări maligne sunt responsabile de 80% din sindroamele de hipercorticism paraneoplazic: cancerul bronhopulmonar (50%), în special cu celule mici, cancerul timic (15%) și pancreatic (10-15%).

Evoluția hipercorticismului paraneoplazic este paralelă cu neoplazia: când cancerul este vindecabil, tratamentul acestuia antrenează dispariția completă, clinică și biologică a sindromului Cushing.

În formele metastatice de boală, chimioterapia poate determina regresia uneori completă a secreției hormonale.

În urmărirea pacienților, valorile ACTH sunt de un interes limitat (creșterea este inconstantă în prezența recidivei).

Tratamentul sindromului ACTH ectopic cuprinde tratamentul malignității și al anomaliilor metabolice care, adesea, sunt cauzele dominante ale morbidității clinice.

Dintre medicamentele ce controlează excesul de glucocorticoizi la cei cu tumori ce produc ACTH ectopic sunt: Metopzrona (250-600mg/zi), cu acțiune pe glanda adrenală, Ketoconazol (400-800mg/zi p.o.), ce necesită substituție cu glucocorticoizi, Aminoglutetimid (1000-1500mg/zi p.o.), Octreotid (100-300mg/s.c la 8 ore zilnic) cu acțiune pe receptorii somatostatiniici tisulari și Bromocriptina (20-30mg/zi) pe receptorii dopaminergici. În absența terapiei oncologice eficiente, se poate opta pentru tratamentul simptomatic cu anticortizolicele amintite.

C. Hipercalcemia paraneoplazică

După descoperirea în 1987 a unui analog al PTH, parathormon peptid like (PTH-rf) hipercalcemiile paraneoplazice cu sau fără metastaze osoase au devenit cauza principală a hipercalcemiilor maligne atingând, după unii autori, 80-90% din totalitatea cazurilor.

Dacă se respectă definiția sindroamelor paraneoplazice, hipercalcemia poate fi considerată paraneoplazică dacă survine într-un cancer în absența metastazelor osoase, cu semne biologice de hiperparatiroidism care regresează după tratamentul tumorii și reapare în cazul recidivei.

Sunt 4 elemente principale ce diferențiază hipercalcemia tumorală de hipercalcemia prin hiperparatiroidie:

- alcaloza metabolică;
- diminuarea nivelului seric de $1,25 - (\text{OH})_2$ vitamina D;
- diminuarea osteocalcinei serice;
- nivele normale sau scăzute de PTH (măsurate prin dozare radioimunologică) în contrast cu creșterea AMP ciclic crescut;
- dozarea PTH-rf ar facilita diagnosticul diferențial.

Hipercalcemia paraneoplazică este întâlnită în majoritatea neoplaziilor, mai ales în:

- carcinoamele epidermoide de plămân și sfera ORL, cancerul ovarian;
- cancerul tiroidian;
- cancerul de prostată;
- cancerul mamar;
- hemopatii maligne.

Dacă pacienții cu asemenea cancer prezintă semne de hipercalcemie, în absența metastazelor osoase, va trebui exclusă posibilitatea prezenței unui adenom parotidian.

Alți factori osteolitici cunoscuți sunt: prostaglandinele PGE-1 și PGE-2, factorul de creștere tumoral (TGF), $1,25 - (\text{OH})_2$ vitamina D și interleukinele IL-1 β , IL-6.

Tratamentul hipercalcemiilor neoplazice a beneficiat de progresul important reprezentat de introducerea bisfosfonaților de generația I și II (clodronat și pamidronat).

Pamidronatul singur sau în asociație cu calcitonina oferă cel mai eficient tratament al hipercalcemiei în situațiile clinice de urgență, tratamentul cu Octreotid 150mg la 8 ore este de asemenea eficient.

D. Hipocalcemia

În neoplazii, hipoglicemia ca manifestare clinică este rară, fiind diagnosticată mai frecvent biologic (calciu mai mic de 2,25- 2,65 mmol/l).

Acest sindrom poate apărea în boala metastatică osoasă, în cancerul de prostată frecvent și mai rar în cancerul glandei mamare.

Hipocalcemia poate avea mecanisme multiple precum:

- malnutriție, sepsis, hipomagneziemie și după tratamentele citostatice.

Simptomatologia clinică constă în: iritabilitate, tetanos, aritmii, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială, manifestări EKG (creșterea intervalului ST).

Hipocalcemia se poate asocia frecvent cu hipomagneziemie.

Scăderea semnificativă a calciului seric este asociată cu fenomenul de liză tumorală din leucemii și limfoame precum: limfomul Burkitt, leucemia T și diferite alte malignități B (tablou de hiperpotasemie, azotemie, acidoză, hiperfosfatemie și hiperuricemie).

Terapia sindromului se face cu soluții perfuzabile (dextroză în soluții saline 4-6l/zi) și Allopurinol (600mg/zi inițial, apoi 30mg/zi timp de 7 zile).

E. Osteomalacia

Se datorează factorilor osteolitici tumorali circulanți și se caracterizează prin hipofosfatemie, hipocalcemie asimptomatică, nivele scăzute de 1,25 - (OH)₂ vitamina D₃. Osteomalacia este asociată foarte rar cu tumori benigne și maligne: la tineri, apare la 90% din tumorile capului și gâtului și la 50% din tumorile osului; la adulți se întâlnește în: mielom, neurofibromatoză și cancer al prostatei.

Terapia medicamentoasă constă în fosfați și vitamina D administrată oral.

F. Hipoglicemia

A fost identificată în neoplasme sub forma sindromului Doege Potler.

De obicei survine la cei cu tumori de origine mezenchimală, în 80% din tumorile voluminoase. La 40% din pacienți tumorile sunt retroperitoneale, intratoracice (30%) și mai rar intraperitoneale (29%).

Aceste tumori secretă un factor de creștere insulin-like II (IGF-II); raportul plasmatic IGF-II/IGF-I este crescut rezultând hipoglicemia, asociată cu o scădere a insulinei plasmatică, a peptidului C plasmatic și a proinsulinei.

Simptomatologia clinică este aceea a unei hipoglicemii clasice (hipotensiune, transpirații, tremurături), dar fără modificările neurologice și psihice. Tratamentul este paleativ și chirurgical.

Sindroame paraneoplazice neurologice

SP neurologice sunt numeroase, variate și se întâlnesc cu o frecvență de 4-14% din cancere. Pot afecta toate structurile nervoase periferice sau centrale.

Fiziopatologia acestora nu este deplin cunoscută, fiind discutate mecanisme autoimune și/sau infecții virale. Caracterul paraneoplazic al manifestărilor neurologice în sensul strict al definiției este adesea discutabil.

Pentru diagnosticul SP neurologice se vor avea în vedere cele **4 criterii** ale definiției SP:

a) frecvența asociației sindrom-neoplazie, statistic superioară sindromului (ca frecvență în populația generală) este dificil de apreciat;

b) excluderea altor cauze de sindrom neurologic: localizările metastatice (responsabile de peste 75% din semnele neurologice la neoplazici), complicații iatrogene (ex. după chimioradioterapie, radioterapie), complicațiile infecțioase (leucoencefalopatia multifocală progresivă, considerată înainte de 1965 ca sindrom paraneoplazic este astăzi definită a fi o encefalită virală), complicațiile metabolice și carentiale, boli necanceroase (diabet, HTA, etilism cronic, ateroscleroză);

c) paralelismul evolutiv este relativ, SP neurologice nu regresează decât rar după tratamentul neoplaziei datorită caracterelor definitive + ale leziunilor neurologice;

d) au fost puși în evidență autoanticorpi antinucleari neuronali (anticorpi anti-HU) în ser și LCR-ul pacienților atinși de encefalomielită. Acești anticorpi sunt foarte specifici pentru encefalomielitele paraneoplazice.

Sindrom	Neoplazie frecventă	Comentarii
Sindromul Lambert-Eaton	Cancer bronșic cu celule mici	blocaj neuromuscular periferic ameliorat prin guanină
Neuropatia senzitivă subacută (Denny-Brown)	Cancer pulmonar cu celule mici	uneori asociat cu alte afecțiuni SNC
Encefalomielita subacută	Cancer pulmonar cu celule mici	sindroame neurologice multifocale
Degenerescenta cerebeloasă subacută	Ovar- sân- uter	sindroame cerebeloase bilaterale survenite rapid
Retinopatie paraneoplazică	Cancer bronșic cu celule mici	cecitatea, rapid instalată, precede apariția cancerului

Tabel 9.2. *Sindroamele neurologice paraneoplazice*

Dintre SP neurologice mai frecvente sunt:

A. *Neuropatia senzitivă Denny-Brown*

Este o afecțiune rară (36 cazuri publicate până în 1977), cauzată de atingerea ganglionilor și a cordoanelor posterioare medulare și reprezintă un SP autentic.

Tabloul clinic este marcat de:

- tulburări senzitive progresive la nivelul membrelor inferioare cu caracter pseudotabetic. Sensibilitatea superficială este perturbată, cu topografie metamerică. Reflexele osteotendinoase sunt abolite.

Sindromul este asociat frecvent unui cancer bronho-pulmonar cu celule mici. Evoluția neuropatiei tinde să se stabilizeze în decurs de câteva luni.

Corticoterapia este ineficace și tratamentul este exclusiv simptomatic (antalgice majore, sedative, terapie de suport).

Neuropatia senzitivă este o formă de encefalomielită paraneoplazică, cu prezența de anticorpi anti-HU (autoanticorpi antineuronali) în serul pacienților.

B. *Sindromul pseudomiastenic Lambert-Eaton*

Este un sindrom rar ce se datorează unui bloc neuromuscular presinaptic cu mecanism autoimun, asociat foarte frecvent unui cancer.

Se manifestă prin dureri musculare pe un fond de astenie generală ce atinge rădăcina membrelor, ptoză palpebrală, diplopie și tulburări de deglutiție.

Semnele neurologice constau din abolirea reflexelor osteotendinoase (ROT), tulburări senzitive de tip parestezii distale și peribucale, tulburări vegetative și uscăciunea gurii. Acest sindrom, frecvent paraneoplazic este asociat unui carcinom bronșic cu celule mici. Evoluția sa este dominată de prognosticul neoplaziei: rareori, blocul neuro-muscular poate dispărea. Tratamentul esențial este reprezentat de *guanidină*.

C. Degenerescenta cerebeloasă subacută

Degenerescenta cerebeloasă subacută apare datorită pierderii celulelor Purkinje din cortexul cerebelos și se manifestă prin pierderea acuității vizuale, vertij, ataxie de trunchi.

Este asociată cu adenocarcinomul glandei mamare și mai rar cu cancerul endometrial, de ovar.

Cancerul pulmonar microcelular este asociat rareori cu acest sindrom, dar în acest caz există frecvent semne de encefalită sau neuropatii periferice.

Sindroamele paraneoplazice dermatologice

Au fost descrise numeroase asemenea SP dermatologice asociate neoplaziilor. Acestea sunt cele mai autentice SP. Apariția lor este precoce permițând descoperirea neoplaziei într-un stadiu precoce, limitat de boală.

Biopsia cutanată este utilă pentru a exclude prezența unei infiltrații tumorale sau a unei etiologii nemaligne. Evoluția este paralelă cu aceea a neoplaziei, diminuând odată cu tratamentul curativ al procesului tumoral și reapărând în caz de recidivă sau metastază.

Caracterul paraneoplazic al unor dermatoze ca lupusul, sclerodermia și anumite boli buloase este discutabil.

Mecanismele etiopatogenice ale acestor dermatoze în cursul procesului neoplazic rămân puțin cunoscute. În general, în patogenia sindroamelor paraneoplazice cutanate, pot fi discutate următoarele mecanisme:

- în relație cu un produs de secreție a tumorii: hormoni, enzime;
- martor al unei reacții imune, legate de prezența tumorii;
- de originea carențială;
- în relație cu o tulburare neurovasculară.

Dintre SP dermatologice mai frecvente în practica clinică sunt:

A. *Acantosis nigricans*

Acantosis nigricans (AN) apare aproape numai la adulți și aspectul său clinic este foarte caracteristic. Leziunile tipice sunt: hiperpigmentarea cutanată (gri murdar) sub forma unor pete confluențe în placcarde, rugoase, ce apar progresiv și simetric în axile, pliurile mari, gât, ombilic, șanțul submamar.

Uneori se asociază și leziuni papilomatoase ale regiunilor periorificiale și ale mucoaselor, sau cu o keratodermită palmo-plantară cu pahidermatoglifye.

Histologia deși nespecifică (hiperplazia epidermului) este utilă pentru a exclude o infiltrație tumorală. Trebuie făcută diferența între AN familială, benignă (înainte de adolescență), bolile benigne, endocrinopatii (ex. acromegalie, diabet insulino-rezistent, distiroidie) sau *pseudo acantosis nigricans* survenită la obezi sau după corticoizi sau androgeni. AN malignă este cel mai frecvent asociată unui neoplasm gastric (64%) și cancerelor pulmonare (5%). Precede rareori neoplazia (17%), cel mai frecvent apărând în același timp cu tumora primară (61%). Pare să constituie un element prognostic peiorativ.

Frecvent se pot asocia simptome precum: palmele mozaicate ce sunt o îngroșare a dermului (dermatoglifye exofitice). „Sindromul palmelor mozaicate”, izolat, este frecvent în carcinoamele scuamoase ale limbii și mai rar, în carcinomul gastric și pulmonar.

B. Keratoza seboreică eruptivă

Keratoza seboreică eruptivă numită și semnul Leser-Trélat este asociată cu cancerul gastro-intestinal în 43% din cazuri, dar se poate întâlni și în cancere cutanate (acrocordoame asociate cu cancerule de colon și polipii colici) și AN.

C. Ihtioza paraneoplazică (IP)

Aspectul clinic al IP este adesea foarte asemănător cu acel al ihtiozelor vulgare congenitale: pielea este uscată, cu eroziuni și acoperită cu descuamații fine.

Particular se localizează la nivelul pliurilor mari de flexie ce sunt respectate în ihtioza vulgară (diagnostic diferențial). O hiperkeratoză palmo-plantară este frecvent asociată.

Formele localizate sunt rare. Neoplaziile asociate frecvent sunt limfoamele hodgkiniene (70%), mai rar cele non-hodgkiniene. Ihtioza, în general precede apariția clinică a tumorii.

Diagnosticul diferențial are în vedere: ihtioza vulgară congenitală (survenită înainte de 20 de ani), sindromul de ihtioză întâlnit în AIDS și pielea uscată din cașexia frecventă la cei cu cancer. Incidența altor afecțiuni de tipul pelagrei, leprei sau a sarcoidozei este mai mică.

D. Acrokeratoza Bazex (AB)

Acest SP cutanat numit și *acrokeratoza paraneoplazică* survine la sexul masculin de rasă albă la vârste de peste 50 de ani. Caracterul său obligatoriu paraneoplazic, permite diagnosticul cancerului într-un stadiu precoce.

Tabloul clinic este dominat de leziuni eritemato-scuamoase (psoriaziforme), indolore, nepruriginoase ce apar pe extremitățile membrelor bilateral, rădăcina nasului, a pavilionului urechilor, coate, unghii, genunchi. Localizarea unghială (onicoliza și coilonichia) este frecventă.

Histologia nu este specifică dar permite eliminarea unor alte afecțiuni dermatologice precum: psoriazis, lupus eritematos, eczeme, onicomicoză. Evoluția spontană este cronică, cu progresia lentă a leziunilor.

Acrokeratoza paraneoplazică Bazex precede descoperirea unui cancer la 60% din pacienți.

În 90% din cazuri este asociată unui carcinom epidermoid bronhopulmonar.

De remarcat că evoluția AB este constant paralelă cu evoluția bolii.

E. Sindroamele pemfigus-like

Sunt afecțiuni paraneoplazice frecvente, care se caracterizează prin eroziuni ale mucoaselor, erupții cutanate polimorfe cu pustule localizate pe tegumentele trunchiului și ale extremităților. Frecvent survin pustule la nivelul palmelor conferind aspectul de lichen plan sau eritem multiform. Histologic, se remarcă o vacuolizare epidermoidă la interfața epiderm-derm, acantoză, keratinoacantoză și detașarea celulară intradermică.

Pemfigusul paraneoplazic se asociază cu: limfoame maligne, timoame, sarcoame, leucemie limfatică cronică (LLC) și, rar, tumori benigne.

Principalele sindroame dermatologice frecvent paraneoplazice sunt prezentate în tabelul 9.3.

Boala	Neoplasme asociate	Comentarii
Acanthosis nigricans	Cancere gastrice (60%) Carcinoame gastro-intestinale	hiperkeratoză și pete hiperpigmentare în axile, pliuri
Sindromul Bazex	Carcinoame scuamoase ale sferei O.R.L.	leziuni papulo-pruriginoase predominant pe palme și plante
Dermatomiozita	Carcinoame gastro-intestinale și alte carcinoame	papule Gottron, rash-uri heliotrope și miopatie proximală
Erythema gyratum repens	Carcinoame mamare Carcinoame bronho-pulmonare	pete eritematoase sub forma unor „semințe de lemn”
Amiloidoza cutanată	Mielom multiplu	purpura periorbitală, noduli albicioși subcutanați
Hipertrichosis lanuginosa dobândită	Carcinoame pulmonare și de colon	peri lungi, albi, crescuți în urechi și pe față
Melanoza generalizată	Limfoame, hepatoame Metastaze hepatice de melanom	pete pigmentare cenușii
Semnul Leser-Trélat	Limfoame, cancere gastro-intestinal	debutul rapid al unui număr mare de veruci seboreice
Sindrom Torre	Cancere viscerale	excepțional; tumori multiple sebacee benigne sau maligne
Sindromul Sweet	Hemopatii maligne (85%) Mielom multiplu IgA secretant	papule roșii, dureroase pe față, membre gât, asociate cu febră
Sindromul Trousseau	Cancer pancreatic și pulmonar	tromboflebită migratorie și vasculită
Sindromul Weber-Christian	Adenocarcinom pancreatic	noduli subcutanați pe față de extensie a membrelor, evoluând spre ramolisment sau fistulizare
Sindromul unghiilor galbene	Cancere bronho-pulmonare	colorație galbenă a unghiilor, limfedem al membrelor inferioare și leziuni pulmonare
Pemfigus paraneoplazic	Limfoame	vezicule dureroase ale mucoaselor
Vasculite (leucocitoclastice)	Leucemia „hairy cell”, Carcinoame	papule/noduli eritematoși în țesutul adipos

Tabel 9.3. Sindroame dermatologice frecvent paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice cardiovasculare

Sunt reprezentate în special de tromboflebitele paraneoplazice și sindroamele carcinoide în general foarte rare, dar întotdeauna paraneoplazice.

Ansamblul acestor simptome sunt prezentate în tabelul următor:

Sindrom	Neoplasme mai frecvente	Comentarii
Tromboflebite	Cancer bronhopulmonar (26%) Cancer pancreatic (17%)	multiple și recidivante
Sindr. carcinoid	Tumora carcinoidă digestivă (95%) (intestin subțire)	atingere cardiacă
Sindrom Raynaud Endocardita marastică sau endocardita trombozantă nebacteriană	Adenocarcinom bronhopulmonar Cancer gastric Cancer pancreatic	atingere cardiacă preferențial a inimii stângi
Hipotensiune ortostatică	Carcinoame intatoracice	rare
Hipertensiune	Cancer pulmonar Cancer renal Tumora Wilms	HTA + hipokaliemie producție de renină regresie după cura neoplaziei

Tabel nr.9.4. Sindroame paraneoplazice cardiovasculare

A. Sindromul carcinoid

Sindromul carcinoid asociat neoplaziilor, descris inițial de Bjorck și Thorson în 1952, este datorat hipersecreției de serotonină și/sau a metabolizilor săi.

Survine în 95% din cazuri în cursul unei tumori carcinoide digestive (în special de intestin subțire), mai ales în stadiul metastazelor hepatice.

Rareori apare în cursul altor tumori carcinoide (pulmon, stomac) și în cursul carcinoidului tiroidian medular, al anumitor teratoame ovariene și a cancerului pulmonar cu celule mici.

Se pare că numai carcinoidele bronșice și ovariene determină un sindrom carcinoid în absența metastazelor.

Tabloul clinic asociază fenomene diverse precum: *rash-ul* cutanat (bufeuri vasomotorii, paroxistice ale feței și gâtului) și diareea sunt cele mai frecvente.

Diareea este cronică și de tip motor, imperioasă și independentă de bufeuri.

Atingerea cardiacă este tardivă: insuficiență cardiacă valvulară (tricuspidiană, inima stângă).

Alte simptome mai rare sunt: eritemul cronic, telangiectazia feței, bronhospasm, tulburări psihice, foarte rar manifestări articulare.

Diagnosticul este confirmat de prezența nivelelor serice crescute de acid hidroxil-5 indol acetic urinar, metabolitul principal al serotoninei.

Prognosticul depinde de evoluția tumorii primare și de atingerea cardiacă (mortalitate 50% la 3 ani). Evoluția este lentă: supraviețuirea la 5 ani de 80% și de 36% la 15 ani.

B. Tromboflebitele paraneoplazice (TP)

Reprezintă una dintre manifestările foarte sugestive în anumite circumstanțe pentru un cancer. Pot fi superficiale și profunde, survenind după vârstele de 50 de ani, fără cauze favorizante cunoscute.

Pentru a evoca un mecanism paraneoplazic într-o tromboflebită trebuie eliminat un mecanism tumoral direct (compresie extrinsecă, invazie venoasă) și alte circumstanțe precum radioterapia. TP preced descoperirea unui cancer în 50% din cazuri. Originea cea mai frecventă este neoplasmul bronhopulmonar (26%) sau pancreatic (17%).

Cauzele mai puțin frecvente sunt: cancerule de colon, prostată, uter, hemopatii maligne. Patogenia rămâne incertă.

Diagnosticul diferențial trebuie să elimine un sindrom de coagulare intravasculară diseminată, frecvent în patologia neoplazică.

Tratamentul face apel la anticoagulante, dar eficacitatea acestora este inconstantă.

Tratamentul neoplaziei determină prevenirea eventualelor recidive.

Sindroamele paraneoplazice osteo-articulare

Interesul pentru sindroamele paraneoplazice osteo-articulare (reumatologice) constă în faptul că, survenind precoce, pot releva tumora.

Cele mai importante SP reumatologice sunt **osteoartropatia hipertrofică pneumatică Pierre-Marie Bamberger** și hipercalcemia paraneoplazică.

Alte sindroame mai rare sunt mult mai puțin frecvente. Acestea sunt prezentate în tabelul următor.

Sindrom	Neoplasme mai frecvente	Comentarii
Osteoartropatia hipertrofică pneumatică (Pierre-Marie Bamberger)	Cancer bronhopulmonar	Periostoza radiologică este indispensabilă diagnosticului
Hipercalcemia umorală	Cancer bronho-pulmonar Cancere ale sferei ORL	Diagnostic diferențial: -metastaze osoase -adenom paratiroidian
Algodistrofia	Cancer bronhopulmonar Cancere ORL	Rezistență la tratamentele uzuale
Fasciita palmară	Ovare Pancreas Colon	Inflamația mâinilor, retractia flexorilor palmari
Sindromul Weber-Christian Artropatia amiloidă	Pancreas Mielom	Artrită, noduli subcutanați, febră, osteomalacie vitamino-rezistentă
Osteomalacia hipofosforemică	Prostata Tumori mezenchimatoase maligne	Hipofosforemie

Tabel 9.5. Sindroamele paraneoplazice osteo-articulare

Osteoartropatia hipertrofică pneumatică Pierre-Marie Bamberger

Osteoartropatia hipertrofică pneumatică (OHP) este frecventă și caracteristică, afectând sexul masculin (85%), după vârstele de 40 de ani (75%). Caracterul paraneoplazic este unanim recunoscut. Se asociază în 80% din cazuri cu un cancer bronho-pulmonar primitiv, cel mai frecvent epidermoid.

În forma sa clinic completă, OHP asociază: sindromul articular, un sindrom morfologic disacromelic, tulburări vasomotorii și periostoză radiologică.

Manifestările articulare sunt polimorfe: artralgiile simple (cu aspect inflamator), artrite subacute și cronice (simulează o poliartrită reumatoidă).

Hipocratismul digital uneori absent la debut, este constant după o perioadă de evoluție. Măinile și picioarele sunt hipertrofiate, pseudoacromegaloide.

Tulburările vasomotorii și o hiperplazie cutanată sunt frecvente.

Periostoza se poate evidenția radiologic și prezența sa este socotită ca indispensabilă pentru diagnostic, pentru cei mai mulți autori (aspect radiografic de manșon fin osos la nivelul corticalei de care rămâne separată printr-un lizereu clar).

Aceste modificări radiologice nu sunt întotdeauna evidente.

După eradicarea neoplaziei, simptomele articulare dispar rapid, în timp ce hipocratismul digital persistă mai mult timp.

Diagnosticul diferențial se face cu: hipocratismul digital simplu (fără artralgiile și periostoză) secundar unor afecțiuni benigne bronhopulmonare cronice, cardiopatii cianogene, reumatism inflamator cronic.

Sindroamele paraneoplazice hematologice

SP hematologice survin în cursul patologiei neoplazice și sunt mai curând datorate efectului direct al tumorii și al metastazelor, infecției, sau toxicității medicamentoase, decât unui adevărat sindrom paraneoplazic.

O condiție importantă pentru diagnosticul unui SP hematologic este excluderea unei alte cauze decât aceea cu caracter cert paraneoplazic. Evoluția SP hematologice este paralelă cu aceea a neoplaziei.

Cele mai caracteristice SP hematologice sunt: anemia hemolitică autoimună (AHAI), hipereozinofilia, coagularea intravasculară diseminată (CID), poliglobulia paraneoplazică și trombocitozele.

Ansamblul acestor sindroame este prezentat în tabelul 9.6.

SP hematologice se întâlnesc cel mai frecvent în cursul limfoproliferărilor maligne ale limfocitelor B și mult mai rar în unele tumori solide (2%).

Mecanismul fiziopatologic AHAI rămâne necunoscut; se pare că imunoglobulinele monoclonale produse de limfocitele B pe suprafața lor nu sunt responsabile de hemoliză.

Hemoliza, în principal cu sediu splenic, determină o anemie periferică cronică cu reticuloză și splenomegalie. Testele Coombs direct sunt pozitive.

Spre deosebire de AHAI idiopatică acestea nu răspund decât rar la corticosteroizi.

Tratamentul principal al AHAI este reprezentat de cura neoplaziei. În caz de recidivă tumorală AHAI poate reapare.

Sindroame	Neoplazii mai frecvente
<i>A. Anomalii de linie roșie</i>	
Anemii Anemii hemolitice autoimună (AHAI) Eritroblastopenie Anemie hemolitică microangiopatică Poliglobulie	Limfoproliferări B Timom 50% Adenocarcinoame (gastric 55%) Hemangioblastom cerebelos Hemangiocarcinom Carcinom primitiv renal
<i>B. Anomalii de linie albă</i>	
Hiperleucocitoza	Cancere de stomac, plămân Pancreas, sân, melanom Limfom Hodgkin și non Hodgkin
Neutropenie Hipereozinofilie	Plămân Adenocarcinoame Hemopatii
<i>C. Anomalii de hemostază</i>	
Trombocitemie	Carcinoame Leucemii Limfoame
Trombocitopenie	Limfoame maligne nonhodgkiniene Plămân, sân, rect, testicul
Anomalii de coagulare	Bronhopulmonar 26% Pancreas 17%
Coagulare intravasculară diseminată (CIVD) Anticoagulante circulante	Leucemia acută (promielocitară) Prostată, pancreas, pulmon Hemopatii, uneori tumori solide

Tabel nr. 9.6. *Sindroamele paraneoplazice hematologice*

A. Eozinofilia

Hipereozinofilia paraneoplazică se poate observa în cursul adenocarcinoamelor (mai ales pulmonare, intestinale, pancreas, corp uterin) obișnuit în stadiul metastatic și în cursul anumitor leucemii și limfoame nonhodgkiniene (Hodgkin și limfoame T).

Frecvența sa exactă nu este cunoscută. Eozinofilia nu relevă practic neoplazia, aceasta survenind când volumul tumoral este crescut. În general reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

Tratamentul neoplaziei de bază poate determina o normalizare a valorilor polimorfonuclearelor eozinofile. Eozinofilia poate apare sau se poate accentua după o cură de radioterapie datorită fenomenului de liză tumorală.

Aceste tulburări hematologice sunt asociate secreției unui peptid la nivelul tumorii ce reacționează ca o *eozinopietină*.

B. Coagularea intra-vasculară diseminată (CIVD)

Coagularea intravasculară diseminată (CIVD) poate apare în cursul tuturor afecțiunilor maligne, dar este mai frecvent întâlnită în: leucemia acută (în special

leucemia promielocitară - LAM 3), cancerul de prostată, cancerul de pancreas sau bronho-pulmonar. CIVD este particular asociată intervențiilor chirurgicale pe prostată.

Tabloul clinio-biologic este variabil; CIVD poate surveni sub forma manifestărilor hemoragice acute (în cursul leucemiei acute, chirurgiei prostatei) dar și ca forme cronice, fie simptomatice (asociate cu trombocitopenie) sau relevate de testele biologice (activarea coagulării).

Alte cauze neoplazice de CIVD sunt mai rare și trebuie căutați și alți factori asociați (infecții, accidente transfuzionale).

Terapia se bazează pe tratamentele de substituție (plasmă proaspătă, concentrate leucoplachetare) și heparinoterapia (1000 UI/h cu controlul testelor de coagulare la fiecare 8 ore).

C. Poliglobulia

Este caracterizată de o creștere a masei eritrocitare secundar unei creșteri a nivelului eritropoietinei serice.

În cadrul patologiei neoplazice, mai mulți factori concură la hipersecreția de eritropoietină, printre care: hipoxia locală, secreția de către tumoră a unui factor stimulant, modificarea tumorală a metabolismului eritropoietinei și producția de către tumoră a eritropoietinei. Unele observații identifică prezența unor nivele crescute de eritropoietină fără poliglobulie.

Tabloul clinico-biologic este constituit de o poliglobulie tipică: creșterea masei eritrocitare, fără splenomegalie, fără trombocitoză sau reacție leucocitară (spre deosebire de policitemia vera).

Neoplasmele cele mai frecvent implicate sunt: hemangioblastomul cerebelos, hepatocarcinomul, carcinoamele renale primitive, rareori și cancerul bronho-pulmonar.

Tratamentul se bazează pe rezecția tumorală ceea ce duce la regresia policitemiei în peste 95% din cazuri. Evoluția poliglobuliei este paralelă cu aceea a neoplaziei, recidiva tumorală duce la reapariția SP.

D. Trombocitozele

Trombocitoza poate surveni în cursul evoluției limfoamelor maligne (mai ales Hodgkin), a cancerelor pulmonare, gastrice, colon, ovar, sân, retinoblastoame.

Apariția trombocitozelor maligne se datorează unui factor de creștere megacariocitar secretat de tumoră, asociat sau nu proliferării altor elemente din măduva osoasă.

Trombocitozele din tumorile maligne sunt moderate (trombocite $\sim 300.000/\text{mm}^3$).

Uneori, acestea pot preceda apariția cancerului (exemplu în cancerul esofagian).

Orice trombocitoză inexplicabilă trebuie să conducă la căutarea unui cancer !

Sindroamele paraneoplazice digestive

Sunt cele mai frecvente SP întâlnite în practica curentă și sunt reprezentate de anorexie, tulburări de gust, cașexie paraneoplazică, etc.

A. *Sindroamele de malabsorbție* sunt frecvente în cursul patologiei tumorale dar rareori sunt paraneoplazice. Sindromul Zollinger Ellison și sindromul carcinoid sunt mai rare dar, întotdeauna de origine paraneoplazică.

Sindroamele de malabsorbție, ce survin în cursul patologiei canceroase pot avea cauze: iatrogene (chirurgie digestivă, radio- și chimioterapie), tumorale directe, prin

insuficiență biliară (cancere hepatice, cancere și compresii tumorale ale căilor biliare), hiposecreții gastrice, cancere de stomac, cancere de pancreas exocrin), prin infiltrație intestinală (limfoame) sau obstacol limfatic (cancer de pancreas, adenopatii tumorale abdominale, carcinoză peritoneală).

Sindrom	Neoplasme mai frecvente	Comentarii
Sindrom Zollinger-Elison	Gastrinom pancreatic	Cel mai adesea este malign Ulcer multiple, sediu atipic, evoluție severă și recidivantă
Sindromul carcinoid	Tumoră carcinoidă digestivă > 95% (intestin subțire)	Metastaze hepatice, diaree cronică motorie, Prognostic determinat de atingerea cardiacă; Diagnostic biologic: acid OH-indolacetic crescut în urină

Tabel 9.7. *Sindroamele digestive frecvent paraneoplazice*

Etiologiile paraneoplazice cele mai bine individualizate sunt reprezentate de sindromul Zollinger Ellison (diminuarea pH-ul intestinal), amiloidoza pancreatică și sindromul carcinoid.

Adevăratele SP de malabsorbție pot surveni în: cancerele renale pielocaliceale, cancerele pulmonare, prostatice, pancreatice și limfoame.

Anomalia histologică cea mai frecventă este o atrofie vilozitară parțială, uneori asociată cu leziuni ale submucoasei. Atrofia vilozitară totală este mai puțin frecventă. Gravitatea malabsorbției nu este corelată cu severitatea atingerii histologice. Tratamentul cuprinde, pe lângă cura neoplaziei și administrarea de vitamine, oligoelemente și substanțe nutritive.

Mecanismele fiziopatologice nu sunt cunoscute.

B. Anorexia și tulburările de gust

Anorexia, anomaliile de gust, scăderea ponderală, cașexia sunt frecvent prezente la pacienții cu cancer.

Caracterul paraneoplazic este evident deoarece acestea apar înaintea descoperirii neoplaziei și dispar odată cu exereza tumorii. Aceste simptome pot rezulta și ca urmare a acțiunii tumorale directe. Anumite date experimentale sugerează faptul că malnutriția singură nu poate explica cașexia la canceroși.

Consecința fiziologică a malnutriției constă într-o reducere a metabolismului bazal și a consumului caloric. Tulburările de gust sunt în general reprezentate de o aversiune față de carne, alimente proteice.

Reglarea senzației de foame și a sațietății implică mecanisme complexe ce sunt perturbate la pacienții cu cancer.

Sunt implicate substanțe active biologice eliberate de tumoră și intestin implicate în mecanismele de reglare ale foamei, sațietății, gustului și metabolismelor.

Tratamentul cel mai eficace rămâne cel etiologic reprezentat de cura neoplaziei primare.

C. Sindromul Zollinger –Ellison

Poate fi evocat în prezența unui ulcer duodenal (datorat secreției autonome de gastrină) dar și în prezența unor cancere pancreatice, intestinale și a metastazelor hepatice.

Tratamentul presupune exereza chirurgicală a gastrinomului (când este posibil), tratament cu antisecretorii și chimioterapie în caz de metastaze hepatice.

Manifestările renale paraneoplazice

Atingerile renale sunt frecvente la pacienții cu cancer.

Mai frecvent se întâlnesc afecțiuni neparaneoplazice precum: acțiunea directă tumorală (obstrucție de căi urinare, invazie renală), dezechilibre electrolitice (calciu, acid uric, potasiu) și volemice legate de tumoră sau de tratamentele oncologice. SP sunt reprezentate în special de leziuni glomerulare. Aceste SP se manifestă cel mai frecvent printr-un sindrom nefrotic. Diagnosticul este relevat de prezența unei proteinurii mai mari de 3g pe 24 ore. SP precede, de obicei descoperirea neoplaziei ce trebuie obligatoriu suspiciunată și căutată în prezența unui sindrom nefrotic ce survine la vârstele de 50-60 de ani, vârste mai avansate decât cele de apariție a sindroamelor nefrotice idiopatice.

Cancerle frecvent asociate cu leziuni glomerulare sunt: cancerle pulmonare (mai ales microcelulare), cancerle uroteliale, mamare, ovariene și uterine.

Leziuni glomerulare survin și în limfoamele non-Hodgkin dar și în boala Hodgkin. Leziunile glomerulare din tumorile solide (80%–90%) se prezintă sub formă de: glomerulonefrită extramembranoasă caracterizată prin îngroșarea membranei bazale și prezența depozitelor granuloase extramembranoase de IgG și complement (C3'), evidențiate în imunofluorescența directă.

În alte cazuri, leziunile glomerulare pot fi: scleroza focală sau glomerulonefrita membranoproliferativă.

Anumite aspecte histologice sunt mai rar întâlnite precum nefroza lipidică și glomerulonefrita proliferativă.

Diagnosticul SP nefrologice este unul de excludere; nu poate fi afirmat decât după eliminarea altor cauze precum: sindromul nefrotic, metastazele, tulburările venoase renale. Evoluția sa este paralelă cu cea a neoplaziei, diminuând după terapia acesteia și reapărând după recidiva tumorală. Alte manifestări paraneoplazice sunt amiloidoza renală (mielom multiplu), nefropatiile cu pierdere de potasiu și calciu (leucemiile monocitare și mielomonocitare), obstrucțiile intrarenale prin mucoproteine (în cancerle pancreatice), diabet insipid nefrogenic (leiomiiosarcom).

Manifestări generale paraneoplazice

SP sistemice, asociate cancerului sunt reprezentate de: febră, amiloidoză, scădere ponderală, prurit, transpirații.

A. Sindromul anemie-cașexie

Prezența sindromului anorexie-cașexie, descris la SP digestive, este inegală; sindromul sistemic de anorexie-cașexie nu trebuie confundat cu cel determinat de acțiunea directă a tumorii sau de toxicitatea tratamentelor. Acest sindrom pare datorat secreției de interleukină-1 (IL-1) și a factorului de necroză tumorală - TNF α (cașexina).

B. Febra

Febra – este un simptom frecvent la pacienții cu cancer. Cauza este adesea infecțioasă sau medicamentoasă.

Febra paraneoplazică este definită ca prezența creșterii temperaturii corporale fără o cauză aparentă în cursul unei neoplazii evolutive; este rebelă la tratamentele antitermice și antiinfecțioase și dispare rapid după cura neoplaziei, reapărând în cazul recidivelor.

În cazul tumorilor maligne avansate, persistența unei febre în absența unei alte cauze este considerată ca fiind paraneoplazică.

Fiziopatologia presupune posibilitatea intervenției unor substanțe pirogene eliberate de celulele tumorale, leucocite și alte celule (în special celulele Kupffer în hepatoame sau metastaze hepatice). Cancerelor cele mai frecvent responsabile pentru inducerea febrei sunt: boala Hodgkin (existența febrei constituie un semn de evolutivitate), leucemiile acute, sarcoamele osoase, tumorile renale, mixoamele atriale. În unele cazuri și cancerelor viscerale (gastrice și hepatice primitive sau secundare) pot determina febră dar mult mai rar. Tratamentul este etiologic.

Remisiunile cele mai spectaculoase ale febrei paraneoplazice sunt observate după tratamentul bolii Hodgkin și al tumorilor renale.

Sindrom	Neoplazie
Febă	Limfoame: Hodgkin, non-hodgkin Leucemie acută Sarcoame osteogenice Carcinom renal Mixom auricular
Amiloidoză	Mielom multiplu Boala Waldstrom Boala Hodgkin Limfoame non-hodgkin Carcinom renal Col uterin Carcinoame de căi biliare
Sindromul Poems	Plasmocitom solitar (50%) Mielom multiplu
Prurit	Boala Hodgkin Limfom non-hodgkin Leucemii Tumori cerebrale, abdominale

Tabel 9.8. Manifestări paraneoplazice generale

C. Amiloidoza

Așa cum s-a arătat anterior amiloidoza este legată de acumularea în țesuturi a amiloidului (proteine de compoziție variabilă în funcție de etiologie).

Amiloidoza recunoaște numeroase cauze non-neoplazice: TBC, sifilis, infecții cronice, colagenoze.

În 15% din cazuri poate surveni în cursul unor tumori maligne: macroglobulinemie Waldenstrom, boala Hodgkin, limfoame non hodgkiniene, carcinoame renale, de vezică și col uterin.

Tabloul clinic este reprezentat de atingerea poliviscerală: purpură cutanată, noduli subcutanați, macroglosie, alopecie, neuropatie periferică și tulburări neuro-vegetative.

Diagnosticul este bazat pe punerea în evidență a depozitelor de amiloid (colorație în roșu de Congo) pe biopsiile de mucoasă rectală și mucoasă gingivală.

Apariția unei amiloidoze în cursul unei neoplazii influențează prognosticul. Tratamentul ameliorează inconstant tabloul clinic încetinind probabil evoluția leziunilor.

D. Sindromul Poems (sindromul Crow- Fukase)

Sindromul Poems definește asocierea dintre polineuropatie, organomegalie, gamapati monoclonală și modificări cutanate. Este frecvent asociat unei proliferări plasmocitare monoclonale, vârsta medie de apariție fiind 47 de ani. Tabloul clinic este dominat de neuropatie: o poliradiculonevrită cronică predominantă la nivelul membrelor inferioare cu progresie simetrică și ascendentă. Organomegalia afectează: ficatul, splina și ganglionii limfatici.

Modificările cutanate sunt reprezentate de o hiperpigmentare difuză a tegumentelor, infiltrarea lor, hipocratism digital și angioame cutanate.

Alte manifestări posibile sunt: febra, transpirațiile, sindromul Raynaud și ischemia arterială.

Imunoglobulina monoclonală este întotdeauna prezentă. Tabloul hematologic asociază frecvent: trombocitoză, uneori poliglobulie, hiperleucocitoză și anemie hemolitică autoimună. Acest sindrom este asociat unei proliferări plasmocitare monoclonale (plasmocitom solitar) sau mielom multiplu. Leziunile osoase frecvente sunt osteocondensante. Tratamentul este în principal etiologic (radioterapia în plasmocitomul solitar, chimioterapia în cursul proliferărilor multiple), asociind corticoizi în caz de neuropatie.

Concluzii practice

Sindroamele paraneoplazice sunt numeroase și variate, cele mai sus prezentate nefiind exhaustive. Cel mai adesea, apariția unui SP este independentă de stadiul evolutiv al bolii. Din punct de vedere practic, este de multe ori dificil a se afirma caracterul paraneoplazic al unui sindrom. Unele dintre aceste sindroame sunt întotdeauna sau foarte frecvent paraneoplazice (tabel 9.9).

Sindrom	Neoplazie mai frecventă
Acrokeratoza Bazex	Carcinoame epidermoide pulmonare (90%)
Eritema gyratum repens (Gammel)	Foarte rară, în cancerule gastrice (41%)
Eritemul necrotic migrator	Cancere vezică urinară, limfoame
Sindromul Lambert- Eaton	Carcinom pulmonar cu celule mici
Neuropatia senzitivă subacută (Denny-Brown)	Carcinom pulmonar cu celule mici
Encefalomielite subacută	Carcinom pulmonar cu celule mici
Degenerescenta cerebeloasă subacută	Carcinom bronșic cu celule mici
Osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie	Carcinom bronșic epidermoid (80%)
Sindrom carcinoid	Tumoră carcinoidă digestivă (> 95% la nivelul intestinului subțire)
Sindromul Zollinger- Ellison	Gastrinom pancreatic
Sindromul Poems (sau Crow-Fukase)	Proliferare plasmocitară malignă: plasmocitom solitar (50%), mielom multiplu

Tabel 9.9. Sindroame întotdeauna sau frecvent paraneoplazice

O modalitate practică de stabilire a diagnosticului de SP este următoarea:

- se reiau criteriile de definiție ale SP:

- prezența unui cancer;
- simptome fără legătură cu acțiunea directă a tumorii sau a metastazelor;
- absența unei alte cauze non-neoplazice;
- paralelism evolutiv.

- se atribuie fiecăruia câte un punct, stabilindu-se, astfel un scor diagnostic.

a. dacă scorul obținut este de 4 (scor maxim), diagnosticul de SP este **cert**;

b. dacă sunt prezente 3 criterii din cele patru (scor 3), diagnosticul este **probabil** (în absența criteriului de acțiune directă a tumorii); un sindrom asociat unui cancer, fără a fi efectul direct al tumorii și nici al altor cauze, poate fi considerat ca paraneoplazic chiar și în absența paralelismului evolutiv sindrom-tumoră (ex. precum în cazul sindroamele neurologice sau amiloidoză;

c. dacă unul sau două criterii sunt prezente (scor 1-2) ipoteza unui SP va fi considerată ca **posibilă**;

d. dacă toate criteriile sunt absente (scor 0) etiologia paraneoplazică este **improbabilă**.

Asocierea tuturor criteriilor menționate permite afirmarea caracterului paraneoplazic al unui sindrom. Nici unul din aceste criterii, cu excepția invaziei tumorale directe (invazie, obstrucție, anomalii vasculare) nu este indispensabil pentru diagnostic.

În concluzie, sindroamele paraneoplazice sunt dificil de diagnosticat dar prezintă un interes practic major deoarece permit:

- depistarea unui cancer într-un stadiu precoce, deci curabil;
- urmărirea evoluției bolii sub tratament;
- detectarea eventualelor recidive.

În cazul tumorilor maligne incurabile, tratamentul simptomatic al sindroamelor paraneoplazice reprezintă cea mai bună alternativă.

Bibliografie selectivă

1. Bunn P, Ridgway C.E.- Paraneoplastic syndromes. în: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editori) Cancer- principles and practice of oncology.4th edition Lippincott- Raven, Philadelphia 1993: 2226-2071.
2. Gherman G. - Paraneoplaziile. Editura Dacia, Cluj-Napoca ,1986.
3. John J.W, Patchell R.A, Foon K.A.- Paraneoplastic syndromes. În: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (editori) Cancer- principles and practice of oncology.5th edition Lippincott- Raven, Philadelphia 1997: 2397-2422.
4. Lotholary A, Cossee M, Gamelin E, Larra F. - Les syndromes paraneoplasiques (1-ére et 2-éme partie), Bull Cancer 1993,(80): 280-293, 177-191.
5. Richardson GE, Johansson BE- Paraneoplastic sindrom in lung cancer – Opinion in oncology 1992, 4: 323-333.

CAPITOLUL 10

MARKERII TUMORALI

Conceptul de marker tumoral. Definiție

Conceptul de marker tumoral datează din 1930 când Zondek a pus în evidență prezența gonadotrofinei corionice umane în urina unei femei cu coriocarcinom placentar.

În 1938 E. R. Gutman și A. B. Gutman au evidențiat prezența unei fosfataze acide în țesuturile umane, confirmând supozițiile lui W. Kutscher și H. Wolberg ce identificaseră deja din 1935 o excreție urinară crescută a fosfatazelor acide la pacienții cu cancer de prostată. De mai mult timp fusese recunoscut că la pacienții cu cancer probele de sânge prezintă un profil biochimic anormal. Concluzia a fost că acele substanțe ce pot fi detectate în umorile organismului sunt produse sau asociate cu prezența tumorilor maligne. Aceste substanțe au fost numite „markeri tumorali”.

Un marker tumoral este deci o moleculă sau o familie de molecule care apar (sau reapar) în concentrații crescute la un individ cu cancer.

Noțiunea de marker tumoral a fost introdusă în limbajul medical cu sensul unor substanțe sau molecule a căror apariție și acumulare este asociată cu prezența și dezvoltarea tumorilor maligne.

Modificările celulei tumorale se pot reflecta și prin prezența unor substanțe produse de tumoră. Acestea pot fi folosite pentru diagnostic, prognostic, urmărirea tratamentului.

Unele confuzii persistă în literatură privind dacă rolul unui marker este prognostic și/ sau predictiv. Un marker prognostic este o caracteristică a pacientului sau un factor tumoral care previzionează evoluția (obișnuit supraviețuirea) independent de tratamentul administrat. Un marker predictiv este un marker clinic sau biologic care revizionează rezultatele unui tratament specific (fie în termenii răspunsului tumorii sau supraviețuirii după o terapie particulară).

Rolul markerilor în oncologie

1. Diagnostic și urmărire:
 - 1.1. determinarea în fluidele corpului: screening; diagnosticul diferențial; extensia bolii; diagnosticul precoce al recurenței; urmărirea efectelor terapiei;
 - 1.2. imunoscintigrafie diagnostică.
2. Tratament:
 - 2.1. citotoxicitate directă a Ac monoclonali.
 - 2.2. conjugarea cu: citotoxice, radionuclizi;
 - 2.3. inhibiția receptorilor pentru factori de creștere.

Clasificarea markerilor tumorali

1. Producții celulare „specifci” (proteine tisulare):
 - 1.1. Proteine oncofetale:
 - alfa fetoproteine (AFP): hepatom, teratom, adenocarcinom;
 - antigenul carcinoembrionar (CEA) – tumori germinale, embrionare, adenocarcinoame mamare, digestive, plămân, ficat, vezică, genitale;
 - proteina S-100 – tumori melanice, salivare, histiocitoza X, condrom;

- Ag factor VIII – hemangiom, sarcom Kaposi;
 - Alfa-1-antitripsină, Beta-1-antitripsină – hepatom;
 - Gonadotrofina corionică (HCG) – tumori trofoblastice, testicul.
- 1.2. Hormoni cu secreție normală non-ectopică:
- Tiroglobulina – cancer tiroidă, mielom, sân;
 - Tirocalcitonina – neoplaziile multiple endocrine;
 - Mioglobuline – sarcoame;
 - SP₁ – placentă;
 - Transferina – hepatom;
 - Ag specific prostatic (PSA) – cancer de prostată;
 - Beta 2 microglobuline – mielom, limfoame;
 - Surfactant – cancer bronșioloalveolar.
- 1.3. Imunoglobulinele – limfoame, mielom.
2. Enzime specifice de țesut:
- Fosfataza acidă prostatică;
 - Neuronspecificenolaza (NSE) – neuroblastom, cancer pulmonar cu celule mici, melanom, hipernefrom;
 - Izoenzima Reagan (fosfataza alcalină placentară – PLAP) în cancer de sân, ovar, testicul, seminom;
 - Gamma-glutamil-transpeptidaza (γ GTP) în metastaze hepatice, obstrucții biliare.
3. Alte antigene neoplazice asociate tumorii (glicoproteine, markeri de grup sau a unor tumori individualizate):
- CA 15-3 – sân, plămân, ficat, ovar;
 - CA 19-9 – adenocarcinoame digestive;
 - CA 72-4 (TAG-72) – gastric, colon, plămân, sân, ovar, prostată;
 - CA 125 – ovar, sân, plămân, pancreas, ciroză, pancreatită;
 - NKI/C3 sau MB-5 – melanom.
4. Oncogene și produsul final:
- 4.1. Factori de creștere:
- Sis cu omologul lanțului β PDGF (Platelet Derived Growth Factor) în sarcomul simian, leucemia mieloidă cronică;
 - int-2 cu EGF (Epidermal Growth factor) – în tumori mamare la șoarece.
- 4.2. Receptori celulari:
- erb-A cu receptor al hormonului tiroidian în eritroblastoza aviară, hepatom;
 - erb-B cu receptor EGF în boli mieloproliferative;
 - HER 1-2 cu receptori EGF în cancerul mamar;
 - frs cu receptor CSF (Colony Stimulating Factor) în sarcoamele feline.
- 4.3. Proteinkinaze:
- src cu tirozinkinaza în sarcomul Rous;
 - abl cu tirozinkinaza în limfom cu celule B, leucemie mieloidă cronică;
 - mos cu tirozinkinaze în sarcom murin Moloney.
- 4.4. GTP (guanozin-5-trifosfat) legat:
- H-ras cu treoninkinaza legată GTP în sarcoame umane, carcinoame, leucemii;
 - K-ras, în limfoame, leucemii, carcinoame;
 - N-ras, în neuroblastom.

Caracteristicile markerului tumoral ideal

Caracteristicile principale ale unui marker ideal sunt:

- să prezintă o acuratețe de 100% în diferențierea dintre celulele normale ale organismului și cele canceroase;
- să posede capacitatea de a depista toate tumorile în stadiile microscopice;
- să prezinte specificitate de organ;
- să fie eliberat de către celulele maligne într-un mediu ușor accesibil precum serul sau urina (fără să necesite o prelucrare laborioasă);
- să indice capacitatea de răspuns a pacientului la tratament;
- din punct de vedere biologic, testul de depistare a markerului nu trebuie să dea nici un rezultat fals pozitiv și nici fals negativ, cu alte cuvinte să posede o valoare predictivă pozitivă și o valoare predictivă negativă egală cu 100%;
- să aibă valoare prognostică;
- să aibă un preț de cost accesibil.

Așa cum s-a arătat, validitatea markerului tumoral depinde de o serie de parametri pe care acesta trebuie să-i prezinte, precum:

1. **Sensibilitatea** – desemnează raportul dintre numărul de pacienți cu rezultat pozitiv și numărul de pacienți la care a fost efectuat testul (acest număr cuprinde pe cei cu rezultate adevărat pozitive și cele fals negative); prin pacienți se înțelege persoane cu cancer.

$$\text{Sensibilitate} = \frac{\text{număr de rezultate adevărat pozitive}}{\text{număr de rezultate adevărat pozitive} + \text{număr de rezultate fals negative}} \times 100$$

2. **Specificitatea** - reprezintă raportul dintre numărul de subiecți sănătoși, cu rezultat negativ, și numărul de subiecți sănătoși la care s-a efectuat testul pentru markeri (acest număr de subiecți grupează rezultatele cu adevărat negative și rezultatele fals pozitive).

$$\text{Specificitate} = \frac{\text{număr rezultate adevărat negative}}{\text{număr de rezultate adevărat negative} + \text{număr de rezultate fals pozitive (populația fără boală)}} \times 100$$

Valoarea predictivă pozitivă reprezintă probabilitatea prezenței bolii maligne la cei cu teste pozitive.

Valoarea predictivă negativă reprezintă probabilitatea ca valori negative ale testului să corespundă absenței tumorii.

Aceste caracteristici sunt importante pentru că permit o alegere a testelor în funcție de patologie.

De exemplu, pentru a se confirma biologic un diagnostic clinic se procedează la alegerea unui marker cu sensibilitate ridicată. Pentru un diagnostic de excludere, se preferă un test cu specificitate crescută.

Proprietățile principalelor clase de markeri tumorali

Proteinele oncofetale

Proteinele oncofetale sunt normal prezente în timpul unor perioade variabile ale vieții fetale, nu dispar în întregime la adult și reapar cu ocazia unor neoplazii.

Exemplele clasice ale unor proteine oncofetale includ antigenul carcinoembrionar (CEA) și alfafetoproteina (AFP).

1. **Antigenul carcinoembrionic (ACE)** este o glicoproteină cu greutate moleculară de 200.000 kDa, identificată în tractul digestiv, ficatul și pancreasul fetal în lunile 2-6 ale vieții uterine. Molecula de ACE este heterogenă, datele recente indicând că aparține familiei supergenelor imunoglobulinelor.

Poate fi detectată în țesuturile adultului utilizând tehnicile imunohistochemice și este prezentă în cantități normale în plasmă.

Valorile crescute ale ACE survin în boli nemaligne precum: ciroza, boala obstructivă cronică pulmonară și prezintă nivele reduse la fumători.

Timpul de înjumătățire plasmatic este 6-8 zile. Valorile normale sunt mai mici de 10-20 mcg/l.

Valorile ACE revin la normal în circa 2 luni după excizia radicală a tumorii producătoare.

2. **Alfafetoproteina (AFP)** este o α 1 globulină produsă de ficatul fetal, tractul gastro-intestinal și membrana vitelină. Proteina este normal prezentă în circulația fetală. Există argumente că AFP este echivalentul fetal al albuminei adulte, deoarece există o analogie considerabilă între cele două proteine. AFP dispare gradual din plasmă în primul an de viața neonatală, dar persistă la adult într-o concentrație foarte mică.

Creșterile AFP în plasmă sunt observate la 80% din pacienții cu carcinoame hepatocelulare și la 60% din pacienții cu tumori germinale testiculare nonseminomatoase.

Valorile normale AFP sunt mai mici de 10-20 mcg/l. Semivieța sa este de 4-5 zile. Ca și în cazul CEA, nivelele de AFP pot fi crescute în plasmă în prezența unor boli precum ciroza hepatică, hemocromatoză.

Hormonii

Gonadotrofina corionică (HCG) este produsă în mod normal de sincițiu trofoblastic al placentei în sarcină. Majoritatea testelor de sarcină se bazează pe depistarea sa în ser și urină.

HCG este structural o glicoproteină compusă din 2 lanțuri α și β . Subunitatea α prezintă o analogie structurală cu hormonul luteinizant (LH), hormonul de stimulare foliculică și cu cel de stimulare tiroidiană (TSH). Subunitatea β este imunologic distinctă față de hormonii menționați, motiv pentru care în practica curentă se preferă dozarea β -HCG, care furnizează date mai exacte. Utilizarea HCG ca marker tumoral depinde de detecția imunologică a lanțului β . Nivelele crescute HCG sunt identificate în coriocarcinom (coriocarcinomul conține prin definiție atât elemente de sincițiotrofoblast cât și de citotrofoblast – ultimul nu produce HCG) și în tumorile germinale testiculare nonseminomatoase (60% din totalul cancerelor testiculare ce conțin elemente embrionare cu origine vitelină). Creșteri modeste de HCG sunt observate în neoplasmelor de sân, vezică urinară și colon. În aceste cazuri nu este clar dacă HCG este un adevărat hormon ectopic sau apare ca urmare a creșterii sintezei unui material biologic produs de organul eutrofic în cauză.

HCG prezintă o semivieță plasmatică de 36-48 de ore (maximum 70 de ore) iar valorile normale sunt mai mici de 4 mU/l.

Alți hormoni ectopici

Alți hormoni ectopici pot fi secretați ocazional de tumorile organelor neendocrine și determină sindroame paraneoplazice, asociate cu o supraexpresie de hormon.

Faptul că, invariabil, hormonii produși sunt polipeptide sugerează că mecanismul responsabil implică derepresia unei singure gene.

Metodele imunohistochimice pot pune azi în evidență o mare varietate de hormoni incluzând ACTH, calcitonina și arginina.

La majoritatea pacienților efectele clinice ale acestora nu sunt exprimate deoarece sinteza acestora este dezorganizată.

Cancerul bronhopulmonar cu celule mici (small cell) este tumora cu origine neuroendocrină asociată cu producția de hormoni ectopici.

- Calcitonina este un bun marker al cancerelor medulare ale tiroidei. Unele cancere bronșice și de sân produc calcitonina.
- Thyroglobulina este markerul epitelioamelor diferențiate ale tiroidei. Nivelul său este nedetectabil după distrucția totală a țesutului tiroidian și valorile crescute au semnificația unei recidive.
- În tumorile endocrine digestive se observă frecvent hiperproducția hormonală de glucagon, insulină, somatostatină și polipeptid pancreatic.

Enzimele

Fosfataza acidă prostatică este o enzimă secretată de glanda prostatică normală. Aceasta poate fi diferențiată de alte fosfataze prin metode chimice și imunohistochimice. La cei cu cancer de prostată nivelele crescute de FAP indică faptul că tumora s-a extins dincolo de capsula prostatică. Sinteza și secreția fosfatazei acide prostatice (FAP) este dependentă de acțiunea testosteronului și poate fi blocată prin administrarea de estrogeni sau de blocați ai receptorilor de androgeni.

Totuși, corelația cu activitatea evolutivă a cancerului de prostată este mai curând slabă și valorile FAP nu sunt utilizate în stadializarea tumorală, rol care a fost preluat de către PSA. Fosfataza alcalină (FA) există și sub forma unor izoenzime produse de ficat, os și placentă.

Creșterea nivelului FA în plasma bolnavilor cu neoplasme este în mod obișnuit datorată supraproducției hepatice sau osoase, indicând o afectare metastatică la aceste nivele. FA placentară este o proteină placentară normală ce poate apare ocazional în plasma pacienților cu cancer de ovar, seminoame testiculare și alte tumori. Pare să fie produsă de tumori și poate să joace un rol în diagnosticul seminoamelor mediastinale, când histologia este neclară.

Lactic dehidrogenaza (LDH) este un tetramer ce cuprinde asociațiile a două lanțuri polipeptidice desemnate cu H (heart) și M (muscle).

Consecutiv au fost descrise 5 posibile izoenzime și alte forme aberante.

Creșterile valorilor LDH la pacienții cu limfoame reflectă activitatea tumorală. Corelarea valorilor LDH cu cele ale β_2 microglobulinei (peptid asociat membranei limfocitare, component al sistemului major de histocompatibilitate: MHC) prezintă o semnificație prognostică importantă în limfoame.

Gamma glutamil transpeptidaza (γ GTP), ca și izoenzima FA poate fi crescută în plasma pacienților cu metastaze hepatice. Când creșterile sunt asociate cu creșteri ale valorilor FA este sugerată prezența obstrucției canaliculare hepatice.

Neuronspecificenolaza (NSE) apare sub forma unui dimer, a căror subunități sunt desemnate ca α și γ . Izoenzima γ este neuron specifică și frecvent găsită cu valori crescute la pacienții cu cancere pulmonare small cell.

Identificarea sa constituie o dovadă suplimentară pentru originea neuroendocrină a tumorilor cu a căror prezență este asociată.

Imunoglobulinele

Producția crescută de Ig este observată mai ales în proliferările maligne ale limfocitelor B: disglobulinemii (mielom multiplu, boala Waldenstrom), limfoame și leucemie limfatică cronică.

Excreția urinară a lanțurilor ușoare este întotdeauna patognomonică pentru aceste boli, în urină pot fi decelate și fragmente incomplete cu lanțuri grele.

Electroforeza proteinelor în sânge și urină pune în evidență un vârf brusc de creștere numit proteina M. Utilizarea Ig ca markeri pentru diagnostic și monitorizare în tratamentul tumorilor limfoide reprezintă un exemplu apropiat de markerul tumoral ideal: specificitate înaltă pentru mielomul multiplu și sensibilitate crescută, deoarece peste 90% din pacienții cu aceste boli vor prezenta valori crescute urinare ale Ig.

Antigene asociate tumorilor (antigene de diferențiere sau de organ)

Odată cu disponibilitatea crescută a tehnicilor de producere a anticorpilor monoclonali a devenit posibilă identificarea unor antigene (Ag) asociate tumorilor numite antigene specifice tumorale (tumor specific antigens-TSA), deși Ag cu specificitate absolută nu au fost izolate în nici un cancer.

Exemple în acest sens sunt:

1. CA-125 este un Ag izolat și purificat dintr-o linie de cultură celulară de cancer ovarian. CA-125 este crescut în 80% din cancerele ovariene epiteliale dar și în cancerele pancreatice pulmonare, mamare, colo-rectale. La subiecții sănătoși, valorile normale sunt mai mici de 35 U/ml în 99% din cazuri. În sarcina normală se pot constata concentrații crescute de CA-125, mai ales în cursul primului trimestru. CA-125 prezintă o specificitate scăzută datorită multiplelor etiologii ce provoacă creșterea sa (43% în cirozele cu ascită).

În ciuda acestui fapt, CA-125 rămâne markerul principal al adenocarcinoamelor seroase ovariene. Este un marker al seroaselor inflamate de orice etiologie și este crescut în orice patologie ginecologică, în pleurezii și pericardite.

2. CA 15-3 – este un marker crescut la pacienții cu adenocarcinoame ale sânului, ovarului, plămânului. Acesta pare să fie mult mai sensibil ca ACE în momentul diagnosticului tumorii primitive și mai ales în cursul fazei de remisiune când creșterea sa poate anunța apariția metastazelor.

Nivele crescute se pot întâlni și în cancerele ovariene, de col uterin, colon, pancreas și prostată.

CA 15-3 apare în concentrații anormale la 70-80% din cancerele de sân metastatice și în 30-40% din cazuri în formele localizate. În patologia benignă, CA 15-3 poate apare crescut în tumorile benigne ale sânului, boli hepatice, bronșita cronică, tuberculoză, pancreatita acută, infecții urinare, hipogonadism.

3. CA 19-9 – este un marker asociat cu tumorile pancreatice și colorectale.

Valorile normale sunt sub 37 U/ml. Valori crescute apar în cancerele pancreatice (80%), gastrice (50%), colorectale (>60%) și alte patologii maligne precum: cancer de ovar, hepatocarcinoame, cancer pulmonare și sân.

4. Antigenul specific prostatic

Antigenul prostatic specific (PSA) este o glicoproteină de 30-40kDa, izolată inițial din extracte prostatice și lichidul seminal. Poate că nici un marker tumoral nu a avut un impact mai profund asupra diagnosticului și tratamentului unei malignități precum PSA în cancerul prostatic ! Pentru că în cancerul de prostată, PSA reflectă fidel evoluția tumorală, acest marker și-a asumat un rol în urmărirea clinică la pacienții cu adenocarcinoame de prostată, mai ales la cei supuși prostatectomiei. PSA este un marker mult mai sensibil și mai indicat în urmărirea cancerului de prostată față de FAP.

În ciuda numeroaselor controverse, depistarea cancerului de prostată cu ajutorul PSA a devenit răspândită în multe țări.

5. Markerii diverși

Poliaminele, nucleozidele și antigenul polipeptidic tisular (TPA) sunt markeri potențiali ce reflectă proliferarea celulară și creșterea nespecifică la cei cu cancer. Poliaminele precum: spermina, spermidina și putresceina sunt produsele de decarboxilare ale ornitinei și sunt crescute când există o activitate proliferativă celulară. Procesele inflamatorii nemaligne determină creșterea nivelurilor plasmatice ale substanțelor și pot determina informații eronate. Proteinele de fază acută sunt în studiu continuu ca markeri potențiali pentru malignitate. Acestea par să fie un indicator al relației între gazdă și tumoră.

Globulinele $\alpha 1$ și $\alpha 2$, $\alpha 1$ -antitripsinele, haptoglobulinele, transferinele, ceruloplasminele, proteina C reactivă, feritina, sunt adesea legate de evolutivitatea și extensia bolii. Cele mai proeminente sunt $\alpha 1$ glicoproteina și proteina C reactivă. Aceste proteine nu sunt specifice pentru malignitate, dar prezintă valori crescute în numeroase condiții inflamatorii. Creșterea proteinelor de fază acută este însoțită de descreșterea altor proteine plasmatice, în special albumina.

Funcția proteinelor de fază acută în cancer sau alte boli este necunoscută.

Creșterea nivelurilor urinare ale unor substanțe ca OH-prolina, constituent normal al colagenului, ridică suspiciunea prezenței metastazelor osoase. Este de asemenea de subliniat importanța vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) în aprecierea evolutivității bolii neoplazice.

Interesul și limitele utilizării, rolul markerilor tumorali în oncologie

Rolul diagnostic

Utilitatea markerilor tumorali în diagnosticul precoce al tumorilor maligne este strâns corelată cu sensibilitatea și cu specificitatea acestora.

Posibilitățile actuale clinice și paraclinice nu depistează tumorile decât începând de la dimensiuni de 1cm ($1\text{cm}^3 = 10^9$ celule). Există speranța identificării acestora cu ajutorul unui marker tumoral care să servească ca test de screening.

Din păcate, astăzi, în afara unor cazuri particulare, nici un marker tumoral nu permite efectuarea depistării sistematice a unei patologii neoplazice, pe de o parte datorită caracteristicilor de sensibilitate și specificitate, pe de alta datorită prețului de cost.

Între markerii tumorali care tind să-și dovedească utilitatea în etapa de diagnostic primar se înscriu:

- PSA prezintă o sensibilitate crescută, fapt ce l-a impus în cadrul diagnosticului primar al carcinoamelor prostatice în stadiile localizate (după prostatectomia radicală) și în fazele de boală metastatică (mai ales în metastazele osoase de etiologie neprecizată).

Valorile crescute ale PSA preced cu 6 luni pozitivarea altor teste.

- β HCG reprezintă markerul de diagnostic al bolii trofoblastice chiar înaintea confirmării histopatologice (caz unic în oncologie!).

În interval de 2 luni după evacuarea unei mole, 90% din valoarea HCG inițială trebuie să descrească până la valori normale.

- AFP este un marker important în diagnosticul hepatocarcinoamelor primare și al tumorilor germinale (TG) cu originea în sacul vitelin (TG testiculare non-seminomatoase).

În cancerul testicular, prezența AFP confirmă originea vitelină a unui contingent de celule tumorale neidentificate histopatologic.

- proteinele monoclonale M sunt Ig sau fracțiuni ale acestora, produse de plasmocite proliferate clonal. Sunt reprezentate de proteinele Bence Jones, macroglobulinele Waldenstrom și subunități ale acestora. Deși prezintă o sensibilitate foarte crescută la 98% din cei cu mielom multiplu, prezintă totuși o specificitate redusă; circa 40% din rezultatele pozitive sunt generate și de alte proliferări maligne (leucemie limfatică cronică, boala lanțurilor grele, etc). sau de tumori solide precum carcinomul prostatic mamar, recto-sigmoidian.
- calcitonina este un marker util în diagnosticul tumorilor maligne tiroidiene cu originea în celulele parafoliculare C, specificitatea sa fiind de circa 95%.
- Ag oncofetal pancreatic (POA) poate prezenta o mare specificitate de organ, dar are dezavantajul unei mici sensibilități, determinând 50% rezultate fals negative.

În concluzie, în afara unor situații particulare, markerii actuali nu permit depistarea sistematică a tumorilor. Majoritatea markerilor prezintă valori crescute și în alte boli necanceroase.

O alternativă la această incertitudine este utilizarea mai multor markeri tumorali concomitent, dar cu prețul creșterii costurilor investigațiilor.

Rolul markerilor tumorali în aprecierea stadiului evolutiv

Acest rol al markerilor tumorali se poate exercita pe o perioadă mai lungă a evoluției tumorale și se bazează pe existența unei relații liniare între variația volumului tumoral și cea a valorilor markerilor.

Aceasta înseamnă că o creștere tumorală va fi asociată cu creșterea progresivă a valorilor markerilor tumorali iar ablația tumorii cu scăderea acestora. Exererea incompletă a tumorii va duce la persistența unor nivele ridicate ale markerilor depistați preoperator.

Creșterea valorilor markerilor tumorali după o inițială scădere a nivelelor serice denotă fie recidiva locală, fie metastazarea la distanță.

Tipul de markeri care se apropie de acest scop sunt:

- β -HCG ca marker al bolii trofoblastice și al tumorilor maligne germinale nonseminomatoase cu origine trofoblastică;
- Ig clonale (componenta proteică M) pentru mielomul multiplu.

Identificarea unor markeri tisulari sau enzimatici implicați în procesul metastazării pune în evidență elementul de agresivitate tumorală precum: colagenazele de tip IV, urokinazele, catepsinele B, D, L (mai ales în cancerul mamar) și sunt corelate cu etapa de invazie a carcinoamelor.

Rol în aprecierea prognosticului bolii maligne

Rolul markerilor tumorali în evaluarea prognosticului tumorilor maligne a cunoscut în ultimii ani o dezvoltare deosebită odată cu progresele efectuate de oncologia modernă, prin identificarea grupelor de risc în cadrul mai multor neoplazii, în funcție de care se poate stabili conduita terapeutică.

Un model de utilizare a markerilor tumorali în aprecierea prognosticului îl reprezintă cancerul testicular.

În tumorile testiculare nonseminomatoase, dozarea valorilor a 3 markeri: AFP, HCG și LDH, înaintea administrării chimioterapiei contribuie la definirea a trei grupe prognostice: cu risc scăzut (prognostic bun), risc intermediar și risc crescut (cu valori ale AFP > 10.000 ng/ml, LDH > 10×N și HCG > 50.000 UI/l) (tabel 10.1).

Un alt exemplu de participare a markerilor tumorali la definirea unor grupe prognostice este cel al limfoamelor maligne nonhodgkiniene unde valorile LDH, alături

de vârsta pacientului (peste 60 de ani), stadiul bolii (I, II vs. III, IV) și formele histopatologice definesc de asemenea 3 grupe de risc: *scăzut, intermediar și crescut*.

Dozarea β_2 microglobulinei în limfoamele non-hodgkin joacă un rol important prognostic: pacienții cu valori inițial scăzute (la momentul diagnosticului) prezintă supraviețuiri semnificativ mai lungi la 5 ani.

Valorile β -HCG în boala trofoblastică cu cele 3 variante stadiale: mola benignă, mola invazivă și coriocarcinom joacă un rol prognostic semnificativ: pacientele cu valori inițiale > 100.000 U/l ale HCG sunt candidate de la început pentru polichimioterapie, deoarece au un prognostic nefavorabil.

Nivelele crescute ale sialil-transferazei și ale fucozei reprezintă indicatori de prognostic rezervat în coriocarcinomul mamar prin riscul crescut al recidivei sau al metastazării la persoanele cu valori crescute ale acestor markeri.

De asemenea, ca markeri cu rol prognostic pot fi menționate și *galactozil transferaza* pentru carcinoamele ovariene, *proteina M* pentru proliferările maligne ale plasmocitelor, γ -GTP pentru metastazele hepatice precum și *fosfataza acidă* pentru metastazele osoase.

Rolul în monitorizarea pacienților (depistarea recidivei)

Rolul markerilor tumorali în monitorizarea răspunsului la tratament apare în momentul în care valorile acestora sunt modificate față de normal, în prezența unei tumori maligne. În acest context, persistența unor valori crescute după aplicarea tratamentului semnifică lipsa de răspuns la terapia aplicată sau persistența tumorii după o intervenție chirurgicală.

Revenirea valorilor markerilor la normal semnifică un răspuns terapeutic favorabil și permite monitorizarea tratamentului aplicat, orice creștere ulterioară fiind asociată cu probabilitate crescută de recidivă tumorală sau metastazare.

Când se preconizează utilizarea markerilor tumorali în vederea aprecierii răspunsului la tratament trebuie luate în considerare și alte cauze de creștere a valorilor precum: fumatul, vârsta crescută, catabolismul crescut, liza tumorală, excreția perturbată etc.

Monitorizarea tratamentului sau a recidivei poate fi efectuată cu ajutorul unor markeri precum:

a) *ACE* – reprezintă unul dintre cei mai cunoscuți markeri tumorali; nu prezintă specificitate de organ sau de tumoră, este folosit în schimb în supravegherea unor pacienți cu tumori. Deși este asociat cu tumorile tubului digestiv derivate din ectoderm, creșteri ale ACE pot surveni și în tumori cu origine ecto sau mezodermică (70% din cancerele pulmonare, 50% din cancerele tiroidiene medulare, 60-70% din cancerele ovariene, de col uterin, de vezică urinară, 40-50% din cancerele mamare, 39-50% din cancerele prostatice, precum și în neuroblastoame, plasmocitoame și osteosarcome).

Astfel, creșterea valorilor ACE și-a găsit utilizarea în monitorizarea evoluției carcinomului colo-rectal, gastric, pancreatic, mamar, hepatic, tiroidian medular, bronșic, ovarian, col uterin și prostatic. ACE nu prezintă specificitate de organ sau de tip tumoral, fapt ce îl exclude de la eventualitatea testelor de screening. Pentru a crește sensibilitatea în unele carcinoame se utilizează dozarea CA 19-9 sau CA 15-3. Tendința de creștere a valorilor ACE după scăderea inițială, în urma tratamentului, semnifică apariția recidivei sau prezența metastazelor. O creștere gradată indică o recidivă locală, în timp ce o creștere rapidă semnifică metastazarea la distanță.

Dozarea ACE în cazul cancerelor colo-rectale pare să fie cea mai importantă utilizare a acestui marker tumoral. La momentul diagnosticului inițial, aproximativ 15%

din cei cu stadiul A (clasificarea Dukes) prezintă nivele crescute de CEA, în timp ce în stadiile C și D proporția este de 55% și respectiv 70%.

ACE este un marker util al evidenței metastazării pe cale sanguină. Nivele ridicate ale ACE pot anticipa metastazele în oase, ficat, plămân și metastazele multiple.

b) *AFP* – glicoproteină asemănătoare albuminei, din grupul proteinelor fetale. Rolul AFP este legat de diagnosticul și monitorizarea carcinoamelor primare ale ficatului și a tumorilor germinale (ex. TGNS).

c) *β -HCG* – este un foarte bun marker al recidivei în boala trofoblastică, în tumorile germinale ovariene (cu elemente de coriocarcinom) și cele testiculare nonseminomatoase (coriocarcinom, carcinom embrionar și teratocarcinom).

Dinamica de scădere a valorilor HCG după tratamentul celor două neoplazii menționate reprezintă de asemenea un element prognostic important.

Prezența valorilor crescute ale HCG peste cele ale timpului mediu de înjumătățire poate semnifica și instalarea rezistenței la tratament.

d) *CA 15-3* – este utilizat alături de CEA în monitorizarea tratamentului cancerului mamar precum și în identificarea metastazelor.

e) *CA 27.29* – este un marker tumoral utilizat în supravegherea pacienților cu cancer mamar; studii actuale bine documentate relevă că o creștere a valorilor *CA 27.29* poate prezice recidiva în medie cu 5,3 luni în cancerele mamare, înaintea altor teste sau a apariției simptomelor.

f) *CA 19-9* – este glicopeptidul ce poate fi detectat la nivelul epiteliilor fetale ale stomacului, intestinului gros, ficat, pancreas. Markerul este utilizat în urmărirea recidivei carcinoamelor pancreatice, colo-rectale, ale stomacului, tractului biliar, în asociere cu CEA.

g) *CA 125* – este utilizat în monitorizarea terapiei și evoluției bolii la pacienții cu carcinoame ovariene. Valorile *CA 125* sunt corelate cu masa tumorală, iar scăderea acestora după extirparea tumorii reprezintă un factor prognostic pozitiv.

h) *Antigenul carcinomului epidermoid (SCC)* – se utilizează în monitorizarea evoluției și controlului pacienților cu cancer epidermoid spinocelular al colului uterin, bronho-pulmonar, al carcinomului scuamos din sfera ORL. Este recomandat ca dozarea să se facă paralel cu cea a CEA. Nivelele crescute ale SCC au fost depistate la cei cu afecțiuni inflamatorii pulmonare, afecțiuni renale sau hepatice.

i) *PSA* – utilizat în monitorizarea bolii și controlul tratamentului pacienților cu cancer de prostată.

j) *FAP* – este mai puțin sensibilă comparativ cu PSA ceea ce limitează utilizarea acestui marker la monitorizarea bolii și controlul tratamentului pacienților cu carcinom de prostată.

k) *β_2 microglobulina* – poate fi utilizată în monitorizarea evoluției bolii și controlul terapiei pacienților cu LLC și limfoame maligne.

l) *Feritina* – este o componentă normală a serului uman și a eritrocitelor circulante. Este utilizată în monitorizarea evoluției unor tumori maligne precum: leucemie acută, boala Hodgkin, carcinoame pulmonare, colon, hepatic, prostatic și mamar.

m) *Tiroglobulina umană (h TG)* – are ca principală utilizare monitorizarea evoluției bolii la ei cu carcinom tiroidian (folicular sau papilar) după intervenția chirurgicală sau după terapia cu ^{131}I . Persistența nivelelor crescute semnifică persistența tumorii sau existența unor metastaze la distanță.

n) *Receptorii hormonal* – sunt utili în stabilirea conduitei terapeutice, dar în același timp reprezintă un factor prognostic în evoluția neoplaziei. Determinarea recepto-

rilor estrogenici și progesteronici în cancerul mamar reprezintă indicatorul principal pentru acele paciente ce ar putea beneficia de tratament hormonal. Prezența receptorului estrogenic are un important rol prognostic la pacientele cu cancer mamar, fără invazie axilară (N₀).

Rol în controlul rezultatelor terapeutice

Măsurarea nivelelor de β-HCG și AFP demonstrează un rol important în diagnosticul, monitorizarea și tratamentul coriocarcinomului și al tumorilor germinale testiculare nonseminomatoase. Markerii ar avea o valoare limitată dacă nu ar exista și un tratament foarte eficient în aceste două localizări.

Eficacitatea intervenției de tip *second look* în cancerule de colon, în prezența creșterilor ACE, a fost investigată fără rezultate semnificative.

Monitorizarea tratamentului în funcție de PSA în cancerul de prostată este de actualitate.

Ca o regulă generală, nu se acceptă o atitudine terapeutică bazată numai pe nivelul valorilor unui marker tumoral (ex. instituirea tratamentului hormonal numai în prezența valorilor crescute ale PSA).

O sinteză a rolului markerilor tumorali în principalele localizări neoplazice este prezentată în tabelul 10.1.

Căutarea tumorii primare

Căutarea tumorii primare reprezintă un aspect interesant al utilizării markerilor tumorali, deși nu există specificitate de organ, în faza metastazelor cu punct de plecare necunoscut. În aceste situații se poate apela la dozarea unui „profil” de markeri tumorali în funcție de informațiile furnizate de datele clinice și explorările complementare.

Cancer	Marker	Diagnostic	Stadializare	Răspuns	Follow-up	Prognostic
Cancer pulmonar	CEA, CYFRA 21 NSE, TPA	nu	nu	rol limitat	nu	nu
Cancer mamar	CEA, CA-15.3 CA 27.29	nu	nu	rol limitat la oase	nu	factor independent
C. colo-rectal	CEA, CA 19.9 CA 50, CA 242	nu	nu	rol limitat	dependent de stadiu	rezultate contradictorii
C. testicular	CEA AFP LDH	nu	da	da	da	da
C. ovar	CA 125	f. limitat	nu	da	limitat	limitat la viteza de descreștere
Hepatocarcinom	AFP	limitat	nu	limitat	f. limitat	nu
C. pancreas	CA 19.9 CA 242, CA 50	limitat	nu	nu	nu	nu
C. prostată	PSA	da	nu	da	da	da

Tabel 10.1. Rolul markerilor tumorali

În concluzie, mai multe tipuri de molecule eliberate de tumori pot avea un potențial de utilizare ca markeri de boală. Astfel, în tumorile germinale, markerii tumorali prezintă o valoare deosebită în diagnostic, prognostic și urmărire.

Producția de Ig monoclonale în mielomul multiplu, HCG în coriocarcinom, HCG și AFP în tumorile testiculare non seminomatoase este înalt sensibilă și specifică, fiind de mare utilitate în diagnosticul și monitorizarea tratamentului acestor neoplazii. Markerii tumorali reflectă evoluția tumorală și aplicația lor majoră rezidă în monitorizarea tratamentelor.

Unii markeri precum AFP, HCG, CEA pot juca un rol prognostic asupra evoluției și a recidivei post terapeutice. În numeroase alte boli precum: cancerul mamei, gastro-intestinale, cancerul prostatei, markerii tumorali au un rol diagnostic dar, datorită limitelor terapeutice, numai un rol limitat în controlul terapiei și monitorizare.

Cancerul bronho-pulmonar este un exemplu despre lipsa de utilitate a markerilor tumorali la toate capitolele. Aceasta deoarece nu există sancțiuni terapeutice curative în stadiile clinice avansate, diagnosticate frecvent.

Până în prezent nu există un marker tumoral ideal și nu există organo-specificitate.

Nu se recomandă tratamentul pacienților în funcție numai de valorile markerilor tumorali. Valorile markerilor tumorali vor fi considerate patologice numai după repetarea determinărilor (ex. cel puțin 4 determinări în cancerul ovarian).

Sunt necesare în continuare studii clinice pentru a stabili avantajul altor markeri tumorali în predicția recidivei, a procedurilor diagnostice convenționale și a diagnosticului precoce.

Bibliografie selectivă:

1) Hayes D.F. (editor) - Tumor markers in adult solid malignancies, Hematology/Oncology Clinics of North America, WB Saunders Company, Philadelphia 1994, Vol. 8, nr.3.

CAPITOLUL 11

DEPISTAREA PRECOCE ÎN CANCER

Definiții

Depistarea cancerului se referă la procesul prin care un număr mare de oameni dintr-o populație sunt supuși la unul sau mai multe teste destinate să descopere cancerele oculte.

Depistarea reprezintă descoperirea prin examen sistematic a unei boli deja existente anatomo-patologic la un pacient ce nu prezintă simptome clinice de boală.

Termenul de „screening” (de la cuvântul englez „to screen” = a căuta) este utilizat ca sinonim cu „**depistarea precoce**” sau „**prevenție primară**” și implică testarea populației asimptomatice în vederea descoperirii bolii „ascunse” sau în stadiul preclinic.

Noțiunea de „depistare precoce” este diferită de aceea de „diagnostic precoce”.

Diagnosticul precoce semnifică descoperirea într-un stadiu incipient a bolii deja existente, în faza simptomatică. Simptomele alertează pacientul care se adresează medicului pentru consult.

Definiția OMS a **prevenției primare** este „depistarea pacienților înainte de declanșarea bolii”. Scopul principal al prevenției primare îl reprezintă diminuarea frecvenței cancerelor prin identificarea și, eventual, suprimarea factorilor de risc. Indivizii nu sunt egali în fața riscului de cancer. În cursul ultimilor 30 de ani, cercetările epidemiologice au permis identificarea anumitor factori numiți „de risc” în prezența cărora probabilitatea de a avea un cancer este crescută.

Factorii de risc sunt foarte diverși incluzând: modul de viață, obiceiurile alimentare, factori de mediu, profesionali, factori hormono-genitali și factorii genetici.

Factorii de risc diferă de la o localizare canceroasă la alta și trebuie bine cunoscuți de către medicul practician pentru că au valoarea unui adevărat simptom.

Prevenirea secundară înseamnă tratamentul unor leziuni precanceroase a căror eradicare poate suprima evoluția spre neoplazie, ceea ce corespunde depistării precoce.

Prevenția terțiară este reprezentată de diagnosticul și tratamentul cancerelor deja avansate (invazive), dar asimptomatice sau în faza absenței complicațiilor. Aceasta ar permite o diminuare a sechelelor post-terapeutice și o scădere a nivelelor de mortalitate.

Din punct de vedere practic, depistarea unui cancer corespunde prevenției secundare (leziunilor precanceroase) și terțiare (cancerelor invazive asimptomatice).

Acțiunea de depistare se poate face prin controlul colectiv sau „depistarea de masă” ce implică intervenția guvernamentală. Este cea mai eficace pentru că exclude opțiunea sau depistarea individuală și implică o modificare a comportamentelor. Se bazează pe acțiuni de informare a publicului și puterea de convingere a instanțelor implicate în asistența sanitară (fumatul și alimentația). Medicul de familie joacă un rol foarte important în cadrul prevenției individuale prin acțiunea sa de educație sanitară. Scopul screening-ului de masă este scăderea morbidității și mortalității într-o populație, prin detecția precoce la cei asiptomatici.

Principiile depistării în cancer

Conceptul de depistare se bazează pe două ipoteze:

a. conceptul de **prevenție secundară**, ce pornește de la faptul că neoplaziile evoluează după un model liniar pluristadial, de la o celulă inițiată (cu anomalii ADN) la cancerul

invaziv; aceasta presupune existența unei faze preclinice inițiale: cu cât această fază este mai lungă, cu atât posibilitatea de depistare este mai mare. De exemplu: intervalul dintre apariția displaziei și cea a carcinomului în situ este de 5-6 ani, iar intervalul de timp până la invazia membranei bazale (cancer invaziv) este de 7-10 ani. Celula inițiată poate evolua spre boala canceroasă, manifestă clinic, în absența tratamentului: displazia cervicală evoluează în 70% din cazuri spre carcinom invaziv de col uterin; transformarea polipozei de colon în cancer se produce în aproape 100% cazuri.

b. prevenția terțiară se bazează pe ipoteza că toate cancerurile prezintă în cursul evoluției lor o fază localizată, suficient de lungă pentru a permite un diagnostic și un tratament mai eficace în acest stadiu, când nu sunt prezente complicațiile bolii. Astfel, de exemplu, vindecarea unui carcinom de col uterin în stadiu I este de 80-100%, în timp ce în stadiul IV aceasta scade la 10-15%.

Acest concept este valabil pentru majoritatea cancerurilor, dar discutabil pentru altele, unde diagnosticul coincide practic cu descoperirea metastazelor.

Condițiile de depistare

În acțiunile ce vizează anumite canceruri pentru depistare trebuie avute în vedere 3 categorii de condiții ce privesc:

- caracteristicile cancerului;
- testele de screening disponibile;
- evaluarea programelor de screening.

Caracteristicile unui cancer propus pentru screening

Cancerul vizat pentru acțiunile de depistare va trebui să îndeplinească următoarele caracteristici (tabel 11.1):

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - cancer frecvent; - prevalența crescută a formelor cu evoluție lungă preclinică; - asociere cu mortalitate și morbiditate crescută; - evoluție preclinică detectabilă, faza preclinică nemetastatică lungă; - detectarea preclinică a cancerului să permită ameliorarea rezultatelor; - existența unor teste de screening eficace. |
|--|

Tabel 11.1. *Condițiile unui cancer pentru screening*

1. să reprezinte o problemă serioasă de sănătate publică la populația vizată pentru screening. Mortalitatea este cea mai frecventă și mai serioasă consecință, dar dacă aceasta survine numai la o populație vârstnică, rata de mortalitate este o măsură mai puțin relevantă asupra gravității bolii. Astfel, se pot justifica costurile pe care le presupune o acțiune de screening de masă.

2. istoria naturală a cancerului respectiv să prezinte o **fază preclinică** (asimptomatică) cu o durată care să permită detectarea bolii prin screening înaintea instalării simptomelor clinice, ce fac posibil diagnosticul clinic (fig.11.1).

Existența unei faze preclinice (FPC) cu durată scurtă face imposibilă detecția unui cancer într-o populație înaintea evoluției spre metastazare.

De exemplu, cancerurile bronho-pulmonare pot fi depistate precoce înaintea apariției simptomelor clinice, dar majoritatea acestora prezintă metastaze la acest moment.

În absența unei bune cunoașteri a istoriei naturale preclinice a cancerelor este dificil a se afirma cu certitudine impactul potențial al depistării cancerelor.

3. să existe tratamente eficiente pentru cancerele detectate prin screening dacă se scotează pe efectele benefice ale depistării.

Astfel, detecția precoce nu presupune obligatoriu și un tratament mai eficient. De asemenea, când terapiile anumitor tipuri de cancer implică și o anumită morbiditate și mortalitate, decizia de tratament trebuie să facă obiectul unui consens în comisia oncologică pluridisciplinară.

În prezent, depistarea precoce este eficientă în: cancerul de sân, colul uterin, colon, melanom malign și mai puțin adecvată pentru cancerul de plămân, prostată, tiroidă, vezică urinară, stomac, uter, ovar, orofaringe, testicul și limfoame maligne.

4. să fie respectată calitatea metodelor de depistare.

Medicii trebuie să fie informați de condițiile de aplicare a metodelor (testelor) de depistare, a performanțelor și limitelor acestora. Alegerea unei localizări neoplazice presupune existența unor teste de depistare cu următoarele calități:

a) un test de depistare trebuie să fie *confortabil* și acceptabil de către pacient, orice disconfort determină un obstacol major în repetarea examinării.

b) *sensibilitatea* – noțiune ce reprezintă procentul de indivizi cu un examen pozitiv numit „adevărat pozitiv” dintr-o populație de adevărați bolnavi sau procentul de pacienți cu testul negativ din cei etichetați ca „falși negativi”.

Un examen este considerat cu o bună sensibilitate când nivelele de „adevărați pozitivi” sunt crescute și când „falșii negativi” sunt puțini într-o populație ce nu cuprinde decât bolnavi. Astfel, mamografia este un examen relativ sensibil pentru cancerul de sân, deoarece este general pozitiv într-o populație cu cancer.

Din contra, radiografia pulmonară prezintă o sensibilitate redusă în cancerul pulmonar, deoarece într-o populație cancerosă nu este revelatoare la un număr mare de cazuri.

c) *specificitatea* – semnifică probabilitatea ca un test să fie negativ într-o populație fără boală. Într-o populație, indivizii al căror test este negativ reprezintă „adevărații negativi”, în timp ce acei ce prezintă teste pozitive reprezintă „falșii pozitivi”.

Un examen este caracterizat printr-o bună specificitate când nivelul de „adevărați negativi” este crescut și acela de falși pozitivi este scăzut într-o populație fără boală. De exemplu, frotiul citovaginal este un examen foarte specific pentru cancerul de col uterin.

Mamografia nu este specifică pentru cancerul de sân pentru că adesea identifică și leziunile benigne (microcalcificările). În practica depistării, o modificare în sensibilitate este obținută în detrimentul specificității și invers. De exemplu, în cazul testului de detectare a hemoragiilor oculte în materiile fecale (hemocult test). Specificitatea acționează în stadiile preclinice fără boală la 99% din indivizi. Un bun test presupune o foarte înaltă specificitate de ordinul a 99%.

Una din dificultăți o reprezintă faptul că markerii tumorali pentru diferite cancere nu sunt specifici numai pentru acele cancere. Pentru caracterizarea unui test se mai utilizează și alte două noțiuni legate de prevalența bolii:

d) *valoarea predictivă pozitivă* ce reprezintă procentul de indivizi bolnavi dintre cei ce prezintă un test negativ.

e) *valoarea predictivă negativă* ce reprezintă procentajul pacienților fără boală dintre indivizii prezentând un test negativ. Astfel, în timp ce sensibilitatea și specificitatea sunt fixe, deoarece evaluează o populație de bolnavi sau sănătoși, valorile predictive negative și pozitive depind de frecvența bolii, adică de prevalența sa în populația supusă investigației.

f) *randamentul bun* – depistarea trebuie să posede un bun randament, adică un raport satisfăcător între numărul leziunilor descoperite și numărul pacienților examinați.

g) *fezabilitatea* – privește posibilitatea de a aplica cu adevărat un program prevăzut. Trebuie să se țină cont și de gradul de acceptabilitate a testului de către populație, dar și de evoluția mijloacelor tehnice existente.

- sensibilitate crescută;
- specificitate crescută;
- cost convenabil;
- fără riscuri;
- simplu de efectuat;
- ușor de administrat;
- să poată fi utilizat ca test „de masă”;
- să conducă la un tratament precoce și să reducă mortalitatea specifică prin cancer;
- cost scăzut psiho-social și financiar asociat cu rezultate fals pozitive reduse.

Tabel 11.2. *Caracteristicile mai importante ce determină utilizarea unui test în programele de screening*

Evaluarea programelor de depistare

Evaluarea programelor de depistare trebuie să țină cont de mai multe influențe printre care:

- a) influența timpului de avans-diagnostic;
- b) viteza creșterii tumorale (tabel 11.3).

1. **Intervalul de detecție** (engl. „lead time”) este timpul datorat precocității diagnosticului (fig. 11.1).

În mod obișnuit se presupune ca atunci când unele cancere sunt diagnosticate înaintea apariției simptomelor (timp de „avans-diagnostic”) vor supraviețui mai mult.

Figura 11.1 arată că supraviețuirea cazurilor depistate pare mai lungă ca aceea a cazurilor diagnosticate, deși data decesului este aceeași în ambele cazuri.

Timpul „normal” este intervalul de timp la care ar fi diagnosticat un cancer în faza simptomatică.

Întrebarea care se pune este: dacă supraviețuirea absolută este mai lungă după diagnosticul în faza asimptomatică față de aceea în faza simptomatică ?

Dacă decesul survine la același interval de timp la care ar fi apărut oricum, atunci depistarea nu face decât să crească timpul în care pacientul și medicul cunosc diagnosticul de cancer (pacientul trăiește aceeași perioadă de timp dar cunoscând că are cancer !).

Dacă un pacient A este diagnosticat precoce față de un pacient B, datorită screening-ului, dar amândoi vor deceda în același interval de timp, pacientul A pare să fi avut o mai lungă perioadă de supraviețuire, dar de fapt mortalitatea a fost neschimbată.

Timpul de „avans-diagnostic” apare deoarece supraviețuirea pare să fie întotdeauna mai lungă dacă cancerele sunt depistate precoce. Această supraviețuire mai lungă poate fi sau nu reală, certă fiind prelungirea perioadei în care pacientul își cunoaște boala.

Datorită timpului de avans-diagnostic, mortalitatea trebuie luată ca obiectiv în evaluarea impactului asupra unui program de screening.

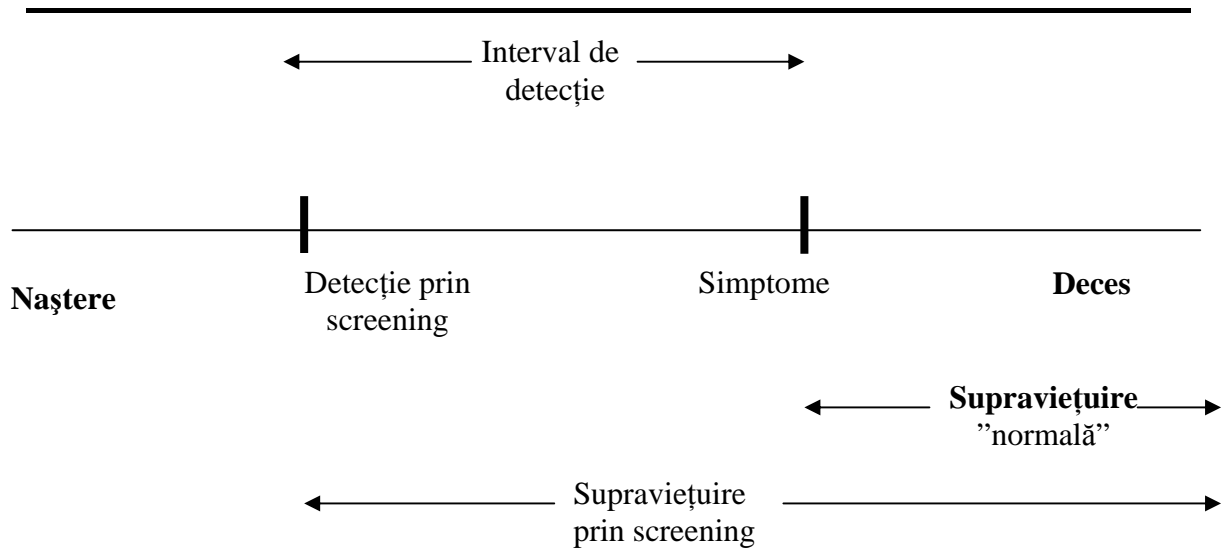


Figura 11.1. *Influența timpului „de avans la diagnostic”*

2. Influența creșterii tumorale (engl. „length bias”) se datorează faptului că acele cancere cu o evoluție lentă și deci cu un prognostic favorabil, prezintă o perioadă preclinică mai lungă în care depistarea este posibilă. Aceste cancere sunt cele mai susceptibile de a fi detectate în programele de screening dar nu sunt reprezentative pentru toate cancerurile ce survin într-o populație.

Cancerurile descoperite prin screening vor avea o supraviețuire mai lungă deoarece acestea posedă istorii naturale mai lungi. Depistarea de masă tinde să selecționeze neoplazmele cu evoluție lentă și deci de prognostic mai bun. Cancerurile diagnosticate în faza clinică (între acțiunile de screening) sunt cele susceptibile să fie malignități rapid evolutive.

interval de detecție („lead time bias”)
timpul de creștere a tumorii („length bias”)
erori voluntare („volunteer bias”)
erori prin exces-diagnostic („overdiagnosis bias”)

Tabel 11.3. *Surse de eroare întâlnite în cursul acțiunilor de evaluare a eficacității programelor de screening a cancerelor*

Evaluarea rezultatelor depistării

Evaluarea rezultatelor depistării se face în termenii nivelelor de morbiditate și mortalitate:

- prin reducerea nivelelor de mortalitate;
- prin ameliorarea calității supraviețuirilor, deoarece tratamentele cancerelor în stadii localizate la momentul diagnosticului necesită tratamente mai puțin „grele”, mai puțin mutilante, mai puțin costisitoare față de cele avansate, diagnosticate tardiv.

Depistarea precoce prezintă un interes esențial prin faptul că poate identifica leziunile precanceroase ce pot fi tratate profilactic, ceea ce scade incidența cancerelor invazive (de exemplu: displaziile cervicale) sau cancerelor *in situ* ce beneficiază de intervenții chirurgicale conservatorii).

Depistarea precoce poate fi efectuată ca:

◆ depistare de masă ce poate fi realizată ca screening polivalent de masă, care poate fi inclus într-un examen de sănătate; aceasta comportă un examen clinic general, ca acțiune ținută pe localizări (sân, col uterin, prostată) ce respectă condițiile de: frecvență a leziunii, accesibilitate anatomică și posibilitate de vindecare.

◆ depistare individuală de către medicul de familie, în cadrul unei consultații motivate; prezintă dezavantajul că nu poate desfășura metodele și testele unei acțiuni sistematizate și nu trebuie deci generalizată.

Studiile din literatură ce privesc rezultatele screening-ului sunt de 3 tipuri: studii istorice, studii caz-control și studii prospective randomizate (SPR).

Studiul caz-control este o analiză retrospectivă ce compară rezultatele pacienților cu screening față de cele fără screening (de control). Deși literatura abundă de studii tip cazuri-control, o mai bună eficacitate a programelor de screening este realizată de SPR. SPR înlătură influențele negative voluntare ale timpului de avans-diagnostic și ale timpului de evoluție tumorală prin distribuția întâmplătoare (random) în grupe de screening și fără screening. Ambele grupe sunt ulterior analizate în termenii rezultatelor: numărul de cazuri diagnosticate cu cancer, supraviețuire, mortalitate specifică prin cancer, ani de viață salvați, măsuri de calitate a vieții și costuri financiare.

Cancer	Test de screening
Cancer mamar	Mamografie Examinarea clinică a sânelui Autoexaminarea sânelui
Cancer de prostată	Tușeul rectal prostatic Ecografia transrectală (TRUS) Antigenul specific prostatic (PSA)
Cancere colo-rectale	Testul fecal de hemoragii oculte Sigmoidoscopia Colonoscopia
Cancer de col uterin	Frotiul cito-vaginal (testul Papanicolau)

Tabel. 11.4. Testele de screening mai frecvent utilizate în cancerelor: mamar, col uterin, colo-rectale și de prostată

Metode de optimizare a testelor de screening

În ultimii ani au crescut cunoștințele despre metodele de optimizare și maximalizare a beneficiului programelor de screening. Acestea sunt:

1. aplicarea testelor de depistare trebuie să fie la optimul performanței. De exemplu, sensibilitatea testului cito-vaginal pentru cancerelor de col uterin depinde de priceperea cu care acesta este efectuat.
2. focalizarea programelor de screening la grupele de mare risc (exemplu: bărbații fumători, în vârstă de 50-60 ani, pentru cancerelor pulmonare sau femeile cu antecedente familiale pentru cancerelor mamar).

3. optimizarea testelor prin considerarea unui interval optim între teste în funcție de istoria naturală a neoplaziei respective.
4. o altă condiție a reușitei acțiunii de depistare o constituie identificarea dificultăților și pregătirea acțiunii, care presupune:
 - a. o bună informare a publicului. O participare slabă a populației țintă este datorată blocajelor de comportament psihologic în fața anumitor examene: tușeu rectal, examen ginecologic, palparea sânilor sau frica de boală, obstacolele socio-economice (populația din mediile socio-economice defavorizate este mai puțin accesibilă în condițiile în care reprezintă adesea populația cu risc crescut (cancerul de col uterin).
 - b. adaptarea informării publicului prin mass media sau prin campanii naționale. Progresele în acest domeniu sunt încă insuficiente deoarece informația nu a fost bine adaptată, fiind bazată numai pe noțiunea de risc, în loc să fie focalizată pe valorizarea individului; mesajul mass mediei nu este bazat pe aspectul educativ, util asupra publicului ci adesea spre subiectele de senzație, considerate mai spectaculoase.

Rolul medicului de familie

Medicii de familie au un rol esențial pentru a asigura o cuprindere cât mai completă a populației în acțiunea de depistare.

Aceștia au un rol de educare în domeniul sănătății ce le poate permite să asocieze depistării și o educație sanitară și preventivă (fumatul, alcoolul, alimentația, igiena de viață). Medicul de familie are marele avantaj al încrederii pacienților săi.

Datorită acestor aspecte, medicul de familie trebuie să aibă o formație oncologică minimă (formare gestuală, palparea sânilor, frotiul citovaginal, examenul cavității bucale, tușeu pelvin). Formarea gestuală trebuie însușită într-un mediu spitalicesc alături de cunoașterea factorilor de risc, ce au rolul echivalent al unui veritabil *simptom* în cancer. De asemenea, medicul de familie trebuie să cunoască metodologia de depistare (cancerile care sunt cele mai frecvent depistabile, intervalele de timp între examene, utilizarea testelor paraclinice sensibile, specifice, puțin costisitoare).

Medicul de familie trebuie să accepte o participare activă și directă la eforturile de educație sanitară și să se integreze în structurile de prevenție și depistare.

Tehnicile și rezultatele depistării precoce în unele cancere

Cancerul de sân

Reprezintă cea mai importantă neoplazie și principala cauză de mortalitate prin cancer la sexul feminin. Din acest motiv, interesul pentru depistarea precoce este în mod special crescut. Detecția precoce este esențială deoarece tumorile de mici dimensiuni permit intervenției chirurgicale conservatorii.

Cel mai important factor de risc îl reprezintă istoricul personal de cancer mamar precum și istoricul familial de neoplazie la una sau mai multe rude de gradul I (riscul relativ de cancer mamar la persoanele cu istoric familial pozitiv este de 1,7).

Atunci când o femeie a avut deja un cancer mamar prezintă un risc de 1% pe an de a dezvolta un al doilea cancer mamar. Când una sau mai multe rude de gradul I au cancer de sân în postmenopauză, riscul este de 3-10 ori mai mare față de populația normală. Când una din rudele de gradul I (mamă, fiică sau soră) a prezentat boala bilateral, riscul crește de 5 ori, iar când survine și la vârsta postmenopauzei riscul crește la de 9 ori.

Sunt 3 proceduri stabilite pentru detecția precoce a unui cancer mamar: autoexaminarea sânilor, controlul clinic de către personajul specializat și mamografia (tabel 11.4).

a. Autoexaminarea se va desfășura într-o manieră sistematică și instruită.

Mai multe studii sugerează că femeile care își autoexaminează atent sânii pot descoperi tumorile de mici dimensiuni deci au un prognostic mai bun.

Mai mulți factori pot avea un impact negativ asupra autoexaminării sânilor precum:

- teama de autoexaminare;
- subiectivismul examenului;
- natura intimă a gestului;
- disconfortul produs de examinarea sânilor;
- frica de amputație a sânelui.

Instrucția în vederea autoexaminării trebui să prevadă aceste obstacole și să familiarizeze subiectul cu propria anatomie. Se vor identifica reperele anatomice normale (marginile coastelor, aria glandulară, șanțul submamar și vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii execuției (presiuni adecvate și anomaliiile țesuturilor subiacente) și a necesității de a se alocă un timp adecvat acestui examen.

Se recomandă ca acest examen să aibă loc la sfârșitul fiecărui ciclu și medicul de familie trebuie consultat în fața descoperirii oricărei anomalii.

b. Examenul clinic al sânelui de către medic

Examenul clinic are un rol esențial în cancerul mamar datorită eficacității și simplității sale. Examenul fizic mamar efectuat de personalul medical este fiabil și fezabil cu condiția ca regulile inspecției și palpării să fie binecunoscute.

Cu începere de la vârsta de 35 de ani toate femeile trebuie să se supună unui examen anual al sânelor. Această recomandare devine indispensabilă la femeile ce prezintă unul sau mai mulți factori de risc.

Datele actuale pledează pentru ideea că aplicarea examinării corecte a sânelor determină un impact pozitiv asupra mortalității prin cancer mamar. Este de reținut că examinarea clinică este benefică numai dacă este efectuată foarte atent.

c. Examenul mamografic (examinarea sânelui cu raze X) sistematic, crește randamentul și calitatea depistării tumorilor mamare. Fiabilitatea sa este excelentă, fiind capabil să depisteze cancere mamare oculte, asimptomatice clinic și nedetectabile la palpate.

Mamografia poate diagnostica un cancer în 30-80% din cazurile când este prezent (sensibilitatea sa nu este de 100%).

Specificitatea la femeile sănătoase este de 91-95%. Aceasta înseamnă că 5-9% din toate femeile ce efectuează o mamografie vor avea un rezultat pozitiv, în timp ce numai una până la 10 din 100 persoane vor avea cancer mamar adevărat.

Atât sensibilitatea cât și specificitatea mamografiei cresc pe măsură ce femeia este mai vârstnică, pentru că sânul capătă un caracter mai fluid (mai încărcat cu grăsime).

În trecut, repetarea exagerată a mamografiei la femeile tinere sau pe sâneli de aspect dens a fost acuzată a predispune la cancer datorită expunerii la radiații. Tehnicile actuale, cu noile mamografe care limitează examenul la două clișee fac această suspiciune nejustificată.

În absența unor studii speciale se admite ca **periodicitatea** examenelor de sân să fie:

- în absența factorilor de risc: un examen clinic anual, un examen mamografic la 2-3 ani și autoexaminare lunară.
- în prezența factorilor de risc crescuți: un examen clinic anual, o mamografie anuală, mai ales la femei cu vârsta peste 50 de ani.

Societatea Americană de Cancer (ACS) recomandă:

- la femeile cu risc mediu de cancer, autoexaminare lunară la toate femeile de peste 20 de ani, examinarea clinică la fiecare 3 ani la femeile de vârstă 20-40 ani și anual după 40 de ani; mamografia se va face la fiecare 1-2 ani la vârstele de 40-49 ani și anual după 50 de ani.

- la femeile cu risc crescut, autoexaminare lunară, examinare clinică la 6 luni și mamografie anuală.

Beneficiile scontate prin depistarea cu ajutorul mamografiei sunt cel puțin 3:

- creșterea probabilității de vindecare;
- liniștirea pacientelor (confort psihic);
- un posibil beneficiu de cost prin depistarea bolii în stadiile ce necesită proceduri terapeutice și îngrijire postoperatorie minimă.

Cel mai important beneficiu scontat prin depistarea precoce a cancerului mamar este creșterea probabilității de vindecare la femeile cu vârste peste 50 de ani.

Datele actuale demonstrează că numărul de cancere mamare depistate este între 2-6 la 1000 persoane.

Studiile randomizate întreprinse până în prezent indică faptul că beneficiile depistării sunt mai semnificative la vârste peste 50 ani. Există controverse în ceea ce privește beneficiul în termenii supraviețuirii după screening mamografic la femeia sub 40 de ani.

Studiile recente apreciază că 40% din cancerele la această grupă pot fi identificate mamografic. Se apreciază în general că 10-15% din toate cancerele mamare pot fi omise utilizând numai examenul mamografic. Valoarea mamografiei pentru screening în cancerul mamar este bine stabilită.

Totuși, utilizarea mamografiei ca mijloc diagnostic este mai puțin eficace. În 1979 Moskowitz a fost primul care a arătat diferența între detecție (screening) și diagnostic în cancerul mamar. **Detecția** este procesul de identificare a anomaliilor mamare ce ar deveni cancer.

Diagnosticul este procesul de identificare, dintre anomaliile deja existente în sân, a leziunilor care sunt deja un cancer. Diferența dintre aceste noțiuni este capitală pentru utilizarea optimă a mamografiei.

În prezent, sunt necesare noi eforturi pentru a face ca medicii de familie să înțeleagă rolul autoexaminării, examenului clinic al sânelui și mamografiei în acțiunile de depistare precoce a cancerului mamar.

Cancerul de col uterin

Carcinoamele invazive de col uterin au continuat să scadă în incidență în ultimele decade în numeroase țări ale Europei, probabil și datorită aplicării programelor de depistare în care testul Papanicolau (frotiul cito-vaginal) joacă un rol central. Nu astfel stau lucrurile și în țara noastră, unde neoplazia de col continuă să ocupe un loc de frunte între neoplaziile feminine (al II-lea cancer ca incidență după cel mamar).

Cancerul de col uterin este ideal pentru screening deoarece prezintă o fază lungă de evoluție preclinică, în cursul căreia leziunile precanceroase și canceroase precoce pot fi ușor diagnosticate printr-un simplu test (testul Papanicolau). Cancerele cervico-uterine pot fi depistate prin examen clinic, colposcopie și examen citologic (cito-vaginal). Evoluția naturală a cancerului cervico-uterin cu stadiile sale precursori (displazie, carcinom in situ) precum și accesul anatomic facil al colului uterin pentru examenele repetate sunt circumstanțe favorabile pentru o depistare precoce. Testul cito-vaginal Papanicolau reprezintă un model de cost-eficiență, ușurință de aplicare și eficiență. La toate populațiile studiate introducerea frotiului cito-vaginal a determinat o reducere

semnificativă a incidenței cancerului invaziv de col uterin ca și o deplasare a patologiei diagnosticate spre stadiile precoce.

Succesul citologiei cito-vaginale s-a transpus în scăderea incidenței cancerului de col uterin, dar și-a deschis o serie de controverse cu privire la aplicarea acestei metode.

Odată cu reducerea pronunțată a incidenței carcinomului cervical, mai mulți pacienți au fost depistați și costurile au crescut pentru fiecare caz de cancer de col adevărat diagnosticat. De asemenea, au fost stabilite și mijloacele de creștere a eficienței programelor de depistare în general prin:

- existența unui sistem de raportare a datelor;
- creșterea numărului populației investigate;
- aspectele tehnice de efectuare a testului;
- optimizarea frecvenței de efectuare; în general se acceptă recomandarea ca testul Pap să fie efectuat mai puțin frecvent după 2 teste anuale consecutive normale.

Recomandările „American College of Obstetricians and Gynecologists” sunt: fiecare din femeile cu vârsta peste 18 ani, care sunt active sexual trebuie supusă controalelor de depistare.

Dacă o femeie prezintă 3 controale anuale prin frotiu cito-vaginal normale poate fi examinată ulterior la intervale mai mari de 2-3 ani. Nu sunt date actuale care să demonstreze utilitatea controlului mai frecvent. În schimb, femeile ce prezintă un istoric de displazie de col uterin trebuie examinate cel puțin o dată pe an.

Mai multe studii, inclusiv cele prospective, randomizate au demonstrat că ratele de mortalitate asociate cu cancerul de col uterin sunt cu peste 90% mai reduse la paciente cu screening față de cele fără screening.

Cea mai importantă problemă în depistarea precoce a cancerelor de col uterin rămâne aceea legată de atragerea unui număr cât mai mare de femei în acțiunea de screening, mai cu seamă din categoria celor cu factori de risc crescut.

Cancerle colo-rectale

În multe țări europene occidentale, cancerle colorectale reprezintă cea de-a doua cauză de deces prin neoplazii.

Absența unor semne cardinale conduce frecvent la diagnosticul bolilor în faze avansate.

Sunt cunoscute 4 grupe de risc crescut pentru cancerle colorectale:

- ◆ persoanele cu istoric personal și/sau familial sau cancer colorectal;
- ◆ pacienții cu sindroame polipozice (genetic bine caracterizate), care în absența tratamentului chirurgical profilactic prezintă un risc foarte crescut de cancer;
- ◆ pacienții cu colită ulcerativă;
- ◆ cei cu polipi adenomatoși și vilozii; polipii vilozii se pot transforma malign în 1/3 din cazuri.

Distribuția topografică tumorală este utilă în acțiunea de screening a cancerelor colorectale:

- 75% din cancerle colonului sunt situate deasupra unghiului splenic;
- 60% deasupra joncțiunii recto-sigmoidiene și accesibile sigmoidoscopului;
- 30% din tumori sunt accesibile tușeului rectal.

Mijloacele de depistare a cancerelor colorectale sunt:

- căutarea unei hemoragii oculte ce poate fi realizată prin testul cu guaiac. Testul hemocult cu guaiac este mai ieftin, dar este asociat cu numeroase rezultate fals pozitive și negative. Aproape toți polipii de colon și peste 50% din toate cancerle colorectale nu pot fi detectate căci nu sângerează.

Noile teste (HemmoCult-sensa și testele imunochimice pentru hemoglobină Heme-select), par să aibă o mai bună sensibilitate față de vechile teste, fără să fie în dauna specificității.

a. Recomandările de screening pentru cei cu risc scăzut de cancer de colon

Societatea Americană de Cancer recomandă ca persoanele asimptomatice să aibă un examen rectal anual cu începere de la 40 de ani; de la 50 de ani se introduce un test hemocult anual și sigmoidoscopia la fiecare 3-5 ani.

Un studiu sugerează că sigmoidoscopia poate reduce mortalitatea prin cancer de rect și colon distal, iar examinarea odată la fiecare 10 ani poate fi aproape la fel de eficace ca examenele mai frecvente.

b. Recomandările de screening pentru cei cu risc crescut de cancer de colon

Nu există recomandări pentru cei cu risc crescut dar este rezonabil a se începe screening-ul membrilor familiilor pacienților cu polipoză familială, prin sigmoidoscopie flexibilă anuală între 10-12 ani.

Cei cu una sau mai multe rude de gradul I (părinți, frați) ce dezvoltă cancer colorectal la vârste de 55 de ani, trebuie să aibă un test hemocult fecal anual și o colonoscopie sau o irigoscopie (clismă baritată) cu dublu contrast la fiecare 5 ani, cu începere de la 35-40 de ani. Membrii familiilor cu polipoză ereditară nefamilială necesită examinări colonoscopice mai frecvente.

Membrii familiilor cu istoric de cancere colorectale ereditare nepolipozice (HNPCC) trebuie să aibă un test hemocult anual și o examinare colonoscopică completă la fiecare 2 ani, cu începere de la 24 de ani, sau de la o vârstă cu 5 ani mai devreme decât vârsta persoanei cea mai recent diagnosticată cu cancer familial. Colonoscopia trebuie efectuată anual după vârsta de 38 de ani. Sigmoidoscopia de screening (cea flexibilă preferabilă celei rigide) este recomandată de numeroși experți la populația de peste 50 de ani. Reduceri cu peste 30% a mortalității prin cancere de colon, la persoanele urmărite prin sigmoidoscopie periodică la intervale de peste 10 ani, a fost sugerată de unele studii.

Dozarea ACE, deși produs de unele cancere colorectale, nu poate fi utilizată ca test de screening pentru această boală. Până în prezent nu există markeri biologici pentru această cancer. Se impune necesitatea unor metode mai bune pentru cei cu risc crescut și ceilalți. Analiza ADN din materiile fecale pentru depistarea mutațiilor oncogenei **k-ras** și altor anomalii genetice pot fi utilizate în viitor pentru detecția precoce a cancerelor colorectale.

Strategia de screening ideală pentru grupurile populaționale mari trebuie definită în viitor.

Depistarea precoce a altor cancere

A. Cancerul de plămân

La un mare fumător (peste un pachet/an) de la vârste peste 45 de ani, este rațională efectuarea unei radiografii toracice anuale. Cu toate acestea nu există date ferme care să susțină că o asemenea conduită ar putea determina o reducere a mortalității prin cancere pulmonare.

B. Cancerul de prostată

Cancerul de prostată este una din principalele cauze de deces la sexul masculin și incidența sa este în continuă creștere.

Depistarea precoce a cancerului de prostată se poate face prin: tușeul rectal anual, ultrasonografia rectală și determinarea PSA (valori normale sub 4ng/ml). Eficacitatea acestor mijloace de screening este însă departe de a fi clar definită.

Aproximativ 20% din bărbații cu cancer de prostată pot fi diagnosticați prin examinarea rectală singură, 45% vor prezenta tușeu rectal normal dar cu creșterea valorilor PSA și aproximativ 37% vor avea anomalii ale ambelor teste.

Valorile predictive pozitive ale PSA peste 4ng/ml sunt constatate la 35%, în timp ce valorile predictive pozitive ale PSA de peste 4ng/ml împreună cu examinarea rectală pozitivă se întâlnesc la 50% din cazuri.

Pentru bărbații de rasă albă, cu istoric negativ de cancer de prostată, depistarea precoce va începe de la vârsta de 50 de ani. Pentru cei ce prezintă un risc crescut, precum negrii americani sau cei cu o rudă de gradul I cu cancer de prostată, vârsta de începere a supravegherii este de 40 de ani cu examinări anuale.

Programele actuale de screening depistează numeroase cancere asimptomatice, dar dacă screening-ul de prostată determină scăderea mortalității prin cancer de prostată rămâne o întrebare care nu și-a primit încă răspunsul.

Acesta va fi adus probabil de cele două studii mari, prospective, randomizate aflate în curs de desfășurare.

C. Melanomul malign

În unele țări vestice melanomul malign prezintă o rată crescută de incidență mai ales la sexul feminin. În ultimii ani s-au înmulțit cunoștințele despre aspectele melanoamelor precoce și ale leziunilor precursore ce pot fi folosite în depistarea precoce.

Deși nu există studii randomizate pentru melanoame, detecția precoce a melanomului prezintă un impact favorabil asupra mortalității acestei boli.

Biologia melanomului malign determină existența unei perioade lungi preclinice (în special în melanoamele superficiale, ce reprezintă 70% din totalitatea melanoamelor cutanate maligne) și modificări ce pot fi ușor recunoscute clinic de către un clinician antrenat. Aceste caracteristici, ca și prognosticul bun după excizia chirurgicală, sunt argumente puternice în favoarea acțiunii de depistare precoce și în melanoamele maligne.

În prezența leziunilor cutanate, prezentarea la medicul avizat este suficientă pentru depistarea leziunilor. Tabelul 11.5 prezintă principalele caracteristici ale leziunilor cutanate maligne în contrast cu cele nemaligne.

D. Cancerul gastric

Depistarea precoce a cancerului gastric nu este preconizată în țările Europei vestice pentru că acesta nu este frecvent.

Screening-ul de masă este utilizat în Japonia la persoanele cu risc crescut. Aceste programe speciale includ studii radiologice foarte minuțioase și endoscopice.

În Japonia, studiile fibroscopice rapide cu camere video gastrice au dovedit un beneficiu în depistarea neoplaziei gastrice în stadii curabile.

E. Cancerele de tiroidă

La cei cu istoric de iradiere a capului și gâtului în copilărie trebuie întreprinse controale clinice periodice ale glandei tiroide. Nu se recomandă scintigrafia tiroidiană.

F. Cancerele hepatice

La cei cu risc crescut de hepatocarcinom (ciroză, status de purtător de virus hepatitic tip B) se recomandă o supraveghere periodică a valorilor AFP.

H. Cancerul testicular

Examinarea fizică – la cei de vârstă medie (25-35 de ani) scrotul trebuie examinat pentru formațiuni tumorale. Autoexaminarea este simplă și ușor de învățat. Raritatea bolii pune în discuție valoarea altor proceduri mai agresive în practica clinică (precum biopsia testiculară).

	Melanom	Leziuni benigne
Mărime:	peste 1 cm cu creștere în dimensiuni	sub 1 cm cu dimensiuni stabile
Culoare:	variabilă, aspect de frunză de toamnă	cafenie, palidă cu înaintarea în vârstă
Suprafața: (palpabilă)	dură, supradenivelată, sângerândă, descuamată	netedă, aspect moale cu vârsta
Contur:	neregulat	rotundă, ovală
Pielea înconjurătoare:	prelungiri pigmentare și aspect eritematos	limita netă, halou alb
Senzație subiectivă:	prurit, apăsare	absente
Localizare:	torace posterior, scalp	pe întreg corpul, mai ales pe suprafețele expuse la lumina solară
Precursori:	nevi displazici, nevi congenitali, nevi păroși giganți, leziuni actinice, aspect de predispoziție la „ars de soare”	exces de expunere la soare în pielea de tinerețe și istoric familial de leziuni și imagini simetrice
Ocupație:	muncitori în încăperi	toți muncitorii

Tabel 11.5. Caracteristicile melanomului malign și leziunilor cutanate benigne

Concluzii

Depistarea precoce nu poate fi aplicată tuturor subiecților indiferent de cancer și vârstă. Aceasta ar trebui precedată de un studiu de morbiditate în funcție de vârstă și sex pentru a permite un randament mai crescut.

Într-o campanie de depistare a unui cancer este util a se defini populațiile cu risc crescut, vârstele cele mai expuse, localizările tumorale cele mai frecvente și cancerurile cele mai accesibile la examenele de depistare simple și puțin costisitoare.

Eforturile trebuie dirijate spre cancerurile pentru care există și mijloacele terapeutice mai eficiente și o creștere a supraviețuirii. Este necesar ca acțiunile de depistare și de prevenție să nu fie izolate de medicul de medicină generală. Acesta poate face educație și realiza acte de detecție și de prevenție adaptată situației pacienților săi.

Deasupra tuturor, medicii trebuie să-și ajute pacienții să înțeleagă importanța depistării precoce și să contribuie prin educație sanitară la acțiunile de prevenție primară.

Bibliografie selectivă

1. Daly N.- Schweitzer- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
2. Love R.R.- Screening and early detection in: International Union Against Cancer – Manual of Clinical Oncology – 5th edition, Springer – Verlag, Berlin 1991:77-89.
3. MacDonald JC, Haller DG, Mayer RJ. – Manual of oncologic therapeutics, 3th edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1995.
4. Sloan D.A.- Screening and early detection-UICC- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, edited by Pollock RE, Wiley-Liss, Inc.,1999:181-199.

CAPITOLUL 12

PRINCIPIILE STADIALIZĂRII TUMORILOR MALIGNNE

Cancerul este un grup heterogen de boli caracterizate prin: proliferare necontrolată, variabilitate genetică, invazie și metastazare. Cancerurile diferă nu numai unul de altul dar și de la individ la individ. Din aceste motive sunt necesare sisteme de clasificare care să identifice grupuri de cazuri care să manifeste similitudini în comportamentul clinic și terapeutic. În general, pe măsură ce extensia anatomică a neoplaziei crește, prognosticul devine nefavorabil, opțiunile terapeutice devin din ce în ce mai limitate și șansele de vindecare diminuează. De aceea, un sistem de clasificare bazat pe extensia anatomică a bolii este util pentru a crea grupe cu similitudini clinice.

Definiție, concept

Stadializarea este procedeul de stabilire a extensiei anatomice a bolii maligne.

Printre elementele ce contribuie la stabilirea prognosticului și indicațiilor terapeutice în oncologie, cele ce privesc tumora (sediul, dimensiuni, rapoartele anatomice, prezența adenopatiilor sau metastazelor) sunt în general exprimate sub forma unei categorii stadiale. Aceasta permite includerea pacientului într-un grup cu indicații terapeutice și prognostic similare, facilitează schimbul de informații prin stabilirea unui limbaj propriu și contribuie la cercetarea și progresul terapeutic. Deci, un sistem bun de stadializare trebuie să fie: valid, reproductibil, practic și universal.

Pentru a răspunde la aceste obiective, codul (categoria stadială) trebuie să fie universal, iar metodele de investigare propuse pentru inventar trebuie să fie universal acceptabile, accesibile și simplu de efectuat. Clasele definite prin acest cod trebuie să fie, de asemenea, cât mai precise și să reflecte un prognostic gradual.

Clasificarea cancerelor prezintă o dificultate particulară din cauza numărului mare de sedii anatomice și țesuturi afectate de neoplazie dar și variabilității genetice crescute asociate cu aceasta.

Codurile utilizate în cancer se referă la noțiunea de **stadiu**. Acesta presupune că progresia tumorală se face în aceeași ordine (invazie locală, invazie limfatică, metastazare). Experiența demonstrează că un asemenea raționament este adesea fals în practică deoarece de cele mai multe ori cancerul poate debuta în forma diseminată.

Cu toate acestea, clasificarea stadială rămâne larg utilizată mai ales pentru tumorile solide (sân, ovar, uter), deși din ce în ce mai frecvent apare necesitatea ameliorării clasificării stadiale prin adăugarea unor elemente de biologie tumorală.

Istoricul sistemului de clasificare TNM

Sistemul de stadializare TNM a tumorilor maligne este un sistem de clasificare a cancerelor bazat pe extensia anatomică, ce satisface criteriile menționate anterior. Sistemul de clasificare TNM a tumorilor maligne a evoluat din studiile întreprinse de Pierre Denoix (Franța) între anii 1943-1952, pentru ca în 1950 Uniunea Internațională Contra Cancerului (UICC) să-l adopte în definirea generală a extensiei locale a tumorilor maligne. În 1950, la întâlnirea UICC cu Comisia Internațională a Stadializării în Cancer s-a stabilit o tehnică generală de clasificare a extensiei anatomice, folosindu-se reperele furnizate de tumora primară (T), adenopatie (N) și metastază (M) – sistemul TNM.

În 1958 când au apărut primele stadializări pentru sân și laringe sistemul de clasificare TNM a devenit aplicabil pentru toate localizările.

În viitor se susține dezvoltarea acestui sistem, deoarece este singura cale prin care oncologii vor putea folosi un limbaj comun în compararea materialului clinic și evaluarea rezultatelor tratamentului.

Principii de stadializare în sistemul TNM

Utilitatea clasificării tumorilor în diverse grupe a pornit de la observația practică a supraviețuirii mai crescute în cazul bolii localizate, față de cazurile cu boala extinsă.

Stabilirea stadiului bolii este necesară atât pentru definirea ratei de creștere și extensie tumorală cât și pentru tipul tumoral și relația gazdă – tumoră.

Utilitatea sistemului TNM se concretizează în următoarele obiective:

- ajută clinicianul la stabilirea tratamentului;
- indică prognosticul;
- ajută la evaluarea rezultatelor postterapeutice;
- ajută la schimbul de informații între diferite centre medicale;
- ajută la dezvoltarea cercetării în cancer.

În clasificarea TNM intervin mai mulți factori printre care:

- sediul anatomic, extensia clinică, tipul histologic;
- durata simptomelor sau semnelor;
- sexul, vârsta pacientului;
- gradul de diferențiere.

Clasificarea TNM se bazează pe localizarea clinică și examenul histologic. După clasificare, principala preocupare a clinicianului este stabilirea prognosticului și a celei mai eficiente metode de tratament.

Regulile generale ale sistemului TNM

Sistemul TNM se bazează pe un set de reguli ce au fost modificate pentru aplicarea la nivelul unor localizări tumorale primare determinând 3 componente:

- T – extensia tumorii primare;
- N – absența sau prezența extensiei bolii la ganglionii limfatici regionali;
- M – absența sau prezența metastazelor la distanță.

Prin adăugarea unui indice de la 1 la 4 fiecărei componente, se indică extensia bolii (exemplu T₀, T₁, T₂, T₃, T₄; N₀, N₁, N₂, N₃; M₀, M₁).

Regulile generale care se aplică tuturor localizărilor sunt următoarele:

1. Toate cazurile trebuie să prezinte confirmare histologică;
2. Pentru fiecare localizare sunt 2 clasificări: clinică și histologică:
 - a. stadializarea clinică (pretratament) numită și cTNM se bazează pe examenul clinic, imagistic, endoscopie, biopsie, explorare chirurgicală etc.
 - b. stadializarea anatomo-patologică (postchirurgical) notată pTNM se bazează pe examinarea anatomo-patologică. Evaluarea se face din punct de vedere al tumorii (pT) prin rezecția sau biopsia tumorii, a ganglionilor regionali (pN) și a metastazelor la distanță (pM).
3. După evaluarea TNM se stabilește stadiul bolii care rămâne neschimbat de acum înainte. Stadiul clinic este important în selectarea și evaluarea terapiei iar cel patologic este folosit ca factor prognostic.
4. Dacă există dubii în stabilirea corectă a TNM, este ales stadiul mai puțin avansat.
5. În cazul tumorilor multiple simultane în același organ se va lua în considerare tumora cea mai mare iar numărul tumorilor este indicat în paranteze [ex. T2(m) sau T(5)].

În tumorile bilaterale în organe pereche (ovar, trompe uterine, tiroidă, ficat) fiecare tumoră trebuie clasificată independent. În tumori multiplicitatea este un criteriu de clasificare T.

6. Categoriile T, N, M și stadiile pot fi extinse în scop clinic și de cercetare în subgrupe sau substadii.

Regiuni anatomice și localizări

Localizările din clasificări sunt codificate numeric conform „Clasificării Internaționale a Bolilor Oncologice” (ICD – 0, a doua ediție, OMS, Geneva, 1990).

Fiecare localizare cuprinde următoarele precizări:

- reguli de clasificare în vederea evaluării T, N, M;
- localizările și subtipurile;
- definirea ganglionilor regionali;
- clasificarea TNM;
- clasificarea pTNM;
- grading-ul histologic;
- stadializarea;
- rezumatul pe localizări și sedii.

De fapt sunt două clasificări TNM, descrise pentru fiecare localizare neoplazică: clasificarea clinică (cTNM) și clasificarea patologică (pTNM).

Clasificarea clinică TNM

Aceasta se bazează pe datele obținute în urma examenului clinic: examinarea fizică, imagistică, endoscopie, biopsie, explorare chirurgicală și alte determinări preterapeutice relevante pentru fiecare sediu.

Această clasificare este utilizată pentru decizia inițială și are un important rol prognostic. cTNM se aplică fiecărui caz cu cancer și reprezintă cel mai important etalon de comparație dintre rezultatele diferitelor strategii terapeutice atât pentru cazurile care necesită chirurgie cât și pentru cele care nu necesită.

Sunt folosite următoarele notații:

T – tumora primară

T_x – tumora primară nu poate fi evaluată;

T_0 – nu există dovada tumorii primare;

T_{is} – carcinom *in situ*;

T_1, T_2, T_3, T_4 – creșterea și invazia tumorii primare.

N – ganglionii regionali

N_x – ganglionii regionali nu pot fi evaluați;

N_0 – nu există metastaze ganglionare regionale;

N_1, N_2, N_3 – invadarea ganglionilor regionali în diferite grade.

Notă: extensia directă a tumorii primare în ganglionii regionali nu este considerată metastază limfatică ganglionară. Metastaza în oricare alt ganglion cu excepția celor regionali se consideră metastază la distanță.

M – metastaza la distanță

M_x – metastazele nu pot fi evaluate;

M_0 – nu există metastaze;

M_1 – metastaze la distanță.

Categoriile M_1 pot fi adnotate după cum urmează:

Pulmonar	PUL	Măduva osoasă	MAR
Osos	OSS	Pleura	PLE
Hepatic	HEP	Peritoneu	PER
Cerebral	BRA	Suprarenale	ADR
Ganglioni limfatici	LYM	Piele	SKI
Altele			

Pentru localizările cu mare specificitate există subcategoriile în stadializare (ex. T_{1a}, T_{1b} etc.).

Clasificarea anatomopatologică – pTNM

Aceasta folosește datele obținute înaintea tratamentului, suplimentate sau modificate de datele obținute după explorarea chirurgicală și după examinarea patologică.

Clasificarea pTNM nu înlocuiește clasificarea cTNM în cazurile operate; clasificarea TNM preoperatorie rămâne neschimbată și pTNM este înregistrată separat. pTNM este utilizată ca ghid de decizie pentru tratamentul postoperator și furnizează detalii prognostice suplimentare.

Se folosesc următoarele notații:

pT – tumora primară;

pT_x – tumora nu poate fi evaluată histologic;

pT₀ – nu există dovezi histologice ale tumorii;

pT_{is} – carcinom în situ;

pT₁, pT₂, pT₃, pT₄ – creșterea și invazia tumorii primare documentată histologic.

pN – ganglionii regionali

pN_x – ganglionii regionali nu pot fi evaluați histologic;

pN₀ – nu există metastaze ganglionare regionale din punct de vedere histologic;

pN₁, pN₂, pN₃ – invadarea ganglionilor regionali în diferite grade din punct de vedere histologic.

Notă: extensia directă a tumorii primare la ganglionii regionali nu este clasificată ca metastază limfatică ganglionară.

Dacă nodulul tumoral este mai mare de 3mm în țesutul conjunctiv al ganglionului de drenaj, fără a avea dovezi histologice, atunci este clasificat drept ganglion regional în categoria pN. Dacă nodulul tumoral este mai mare de 3mm este clasificat în categoria pT.

Dimensiunile sunt un criteriu de clasificare pN; de exemplu, în cancerul de sân măsurătoarea se face după extensia metastazei și nu după mărimea ganglionului.

pM – metastaza la distanță

pM_x – metastazele nu pot fi evaluate histologic;

pM₀ – nu există metastaze histologic;

pM₁ – metastaze la distanță certificate microscopic.

Pentru localizările cu mare specificitate există subcategoriile de stadializare (exemplu: pT_{1a}, pT_{1b} sau pN_{1a}, pN_{2b}, etc.).

Gradingul histologic – G

În majoritatea tumorilor primare pot fi observate următoarele grade:

G_x-gradul de diferențiere nu poate fi evaluat;

G₁-bine diferențiat;

G₂-moderat diferențiat;

G₃-slab diferențiat;

G₄-nediferențiat.

Notă: gradele 3 și 4 pot fi reunite, în anumite circumstanțe în G₃₋₄ – slab diferențiat sau nediferențiat.

Simboluri adiționale

Adăugarea unor simboluri adiționale nu afectează stadializarea în sine, indicând doar o analiză separată a cazului, după cum urmează:

„y” – dacă clasificarea se face în timpul sau după o terapie inițială multimodală;

„r” – recidivă tumorală, după un interval liber de boală;

„a” – stadializare făcută după autopsie;

„m” – prezența unor tumori multiple în același organ.

Simboluri opționale

L – invazia limfatică

L_x – invazia limfatică nu poate fi evaluată;

L₀ – nu există invazie limfatică;

L₁ – invazie limfatică microscopică;

L₂ – invazia macroscopică.

V – invazia venoasă

V_x – invazia venoasă nu poate fi evaluată;

V₀ – nu există invazie venoasă;

V₁ – invazia venoasă microscopică;

V₂ – invazia venoasă macroscopică.

Notă: invazia tumorală a pereților venelor este clasificată ca V₂.

Factorul C

Factorul C sau „factorul de certitudine” reflectă validitatea clasificării în raport cu metodele de diagnostic folosite și este opțional.

◆C₁ – dovezi din metode standard (palpare, percuție, inspecție, radiografie standard, endoscopie);

◆C₂ – dovezi obținute prin metode speciale (CT, US, limfografie, angiografie, scintigrafie, biopsie, citologie);

◆C₃ – dovezi provenite în urma unui act chirurgical, biopsie, citologie;

◆C₄ – dovezi ale extensiei bolii în urma unei chirurgii radicale și a examenului patologic;

◆C₅ – dovezi de la autopsie.

Acestea pot fi aplicate la clasificarea pTNM și cTNM.

Clasificarea cTNM este echivalentă cu C₁, C₂, C₃ iar pTNM cu C₄.

Clasificarea tumorilor reziduale

Clasificările TNM și pTNM nu iau în considerare și tratamentul, motiv pentru care s-a suplimentat clasificarea cu simbolul „R”.

Simbolul R reflectă status-ul post-tratament și eficacitatea terapiei, reprezentând un factor prognostic important.

Categoriile "R" sunt:

- R_x- prezența rezidului tumoral nu poate fi pusă în evidență;
- R₀- nu există reziduu tumoral;
- R₁- reziduu tumoral microscopic;
- R₂- reziduu tumoral macroscopic.

Stadializarea pe grupe

Prin această clasificare se face o descriere a extensiei bolii cât mai precisă. Din cele 4 categorii T, 3 categorii N și 2 categorii M rezultă 24 de combinații care sunt sintetizate în cadrul stadiilor TNM.

Carcinomul *in situ* este catalogat ca stadiu 0 iar cel cu metastaze la distanță ca stadiul IV (cu excepția carcinomului papilar și folicular de tiroidă), astfel încât și ratele de supraviețuire de la stadiul 0 până la stadiul IV diferă semnificativ.

Dacă metastaza la distanță are exprimare microscopică, atunci clasificarea va fi anatomo-patologică (pM₁), indiferent de exprimarea clinică.

Rezumatul clasificării

La sfârșitul fiecărei clasificări, pentru o mai ușoară înțelegere, există un rezumat cu punctele esențiale ale clasificării pentru fiecare localizare în parte.

Alte clasificări corespondente

Încă din 1985 OMS s-a implicat într-un program de stabilire a criteriilor pentru diagnosticul patologic al tumorilor și astfel a rezultat Clasificarea Histologică Internațională a Tumorilor ce conține definirea tipurilor tumorale și nomenclatura propusă.

Clasificarea Internațională a Bolilor Oncologice OMS (ICD-O) este un sistem de codificare topografică și morfologică a tumorilor, acesta fiind identic cu capitolul de boli neoplazice din Nomenclatorul Sistemizat al Medicinii (SNOMED).

Se recomandă să se folosească Clasificarea Histologică Internațională a Tumorilor în domeniul cercetării și facilitării cooperării între oncologi, iar ICD-O pentru bazele de date.

Această clasificare este perfectibilă. În cursul anilor pot surveni modificări în funcție de evoluția cunoștințelor și îmbunătățirea aprecierii prognostice (ex. cancerul de testicul, mamar, pulmonar etc).

Deși sistemul TNM este simplu și reproductibil, detaliile variază de la o localizare la alta și nu se recomandă ca oncologii să rețină toate informațiile în memorie. De fapt, memorarea nu reprezintă caracteristica profesională esențială a oncologului; există broșuri cu stadializarea TNM de felul „livre de poche” ce pot fi purtate zilnic și consultate la nevoie. Desigur însă că odată cu practica clinică, anumite stadializări (ex. cTNM pentru cancerle mamare, bronho-pulmonare etc.) devin foarte uzitate și involuntar memorizate.

În paralel cu clasificarea TNM circulă și alte sisteme de clasificare.

Astfel, mai vechile clasificări Dukes (în cancerle colo-rectale) și Clark (în melanoamele maligne) sunt utilizate și în prezent în clinică.

- **Clasificarea Dukes:**

- Dukes A - invazia mucoasei, submucoasei și muscularis propria fără subseroasă;
- Dukes B - invazia subseroasei, seroasei și a organelor învecinate;

- Dukes C - extensia la ganglionii limfatici loco-regionali.

• **Clasificarea Dukes modificată Astler Coller:**

- stadiu A limitat la mucoasă;
- stadiu B₁ invazia muscularis mucosae, submucoasă și musculara propria dar fără subseroasă;
- stadiul B₂ invazia subseroasei, seroasei și a organelor învecinate;
- stadiul C₁ invazia din stadiul B₁, plus ganglionii limfatici invadați;
- stadiul C₂ cuprinde stadiul B₂ plus ganglionii limfatici invadați;
- stadiul D reprezintă boala diseminată la distanță.

Pentru melanoamele maligne se folosește și **clasificarea Clark**, pe 5 nivele:

- nivelul I – invazia cuprinde epidermul dar fără penetrarea membranei bazale (*in situ*);
- nivelul II – invazia este dincolo de membrana bazală, în dermul papilar;
- nivelul III – invazia este la joncțiunea dintre dermul papilar și dermul reticular;
- nivelul IV – invazia depășește dermul reticular;
- nivelul V – leziunea invadează grăsimea subcutanată.

În limfoamele maligne, **clasificarea Ann Arbor** din 1971 rămâne de utilitate în boala Hodgkin și limfoamele non-hodgkiniene. Alte clasificări sunt utilizate în hematologie pentru mielomul multiplu, leucemiile acute mieloide (clasificarea LAM) și limfoide (clasificarea LAL), sindromul mielodisplazic etc.

Clasificarea Ann-Arbor din 1971 a fost modificată în 1989 la Conferința de la Cotswold și este cea care se folosește în prezent.

- Stadiul I – afectarea unei singure regiuni ganglionare limfatice sau a unei singure structuri limfoide (splină, timus, inelul Waldeyer) sau a unei singure regiuni extralimfatice (I E).

- Stadiul II – afectarea a două sau mai multe regiuni limfatice ganglionare de aceeași parte a diafragmului (invazia ganglionilor hilari bilateral constituie stadiul II); localizarea într-un organ extraganglionar și afectarea unei regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II E).

- Stadiul III – afectarea ganglionilor limfatici de ambele părți ale diafragmului, cu implicarea splinei sau localizarea prin contiguitate a unui organ extranodal (III E sau ambele III SE).

- III 1 cu sau fără afectarea ganglionilor splenici, celiaci sau portali;

- III 2 cu afectarea ganglionilor paraaortici, iliaci sau mezenterici.

- Stadiul IV – leziuni diseminate în unul sau mai multe organe extralimfatice sau țesuturi cu sau fără implicare ganglionară.

La fiecare din categoriile stadiale de mai sus se pot adăuga:

- A – fără alte simptome;

- B – cu febră peste 38°C, transpirații nocturne, scădere ponderală cu > 10% în ultimele 6 luni.

Deși UICC a făcut eforturi pentru a obține un consens internațional pentru toate clasificările elaborate, totuși în localizările cancerelor genitale feminine (col uterin, corp uterin, vagin și vulvă), Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) și-a păstrat propria clasificare, în care se ține seama numai de tumoră. Din acest motiv UICC a încercat să-și adapteze propriul sistem la cel propus de FIGO, publicând ambele clasificări.

Rolul și semnificația stadializării TNM

Stadializarea TNM joacă un rol important în studiile de eficacitate a metodelor terapeutice oncologice, în evaluarea eficacității programelor de combatere a cancerului ca și în studiile epidemiologice și de istorie naturală.

Studiile eficacității strategiilor terapeutice

Stadializarea servește ca bază de stratificare a pacienților recrutați în studiile clinice randomizate. Aceasta permite compararea rezultatelor terapeutice ale diferitelor proto-coale și asigură echilibrul factorilor prognostici în fiecare subgrup de pacienți în studiu.

Înregistrarea de rutină a stadiilor de boală în centrele de tratament a cancerelor permite și aprecierea numărului de pacienți eligibili într-un studiu.

Multe din datele despre cancer sunt extrase din studiile retrospective, din observațiile diferitelor centre oncologice sau din comunicări individuale. Capacitatea de a avea un control al fiecărui stadiu reduce problemele de variabilitate individuală a bolii. Raportarea rezultatelor în funcție de stadiu determină date foarte clare despre subgrupurile de pacienți ce au urmat anumite tipuri de tratament. Permite cercetării clinice să obțină noi informații prin observația clinică sistematică a grupelor similare de pacienți.

Utilizarea universală a aceluiași sistem este necesară pentru a elimina tendințele separatiste și potențial ireconciliabile între școlile de oncologie în ceea ce privește conduita în îngrijirea cancerului. Permite deci integrarea informațiilor din surse diferite despre pacienți similari.

Studiile epidemiologice în cancer și registrele de cancer necesită date foarte precise de incidență, mortalitate și supraviețuire raportate în funcție de stadiile bolii maligne. Sistemul de stadializare TNM permite aprecierea corectă a bolnavilor în contextul unor subgrupe specifice de boală.

Stadializarea contribuie la studiile de istorie naturală a unei neoplazii, la identificarea factorilor ce contribuie la prezentarea tardivă la medic în stadiile avansate de boală.

Rolul stadializării în practica clinică

În practică, stadializarea implică trei momente separate: evaluarea, clasificarea și înregistrarea datelor despre extensia anatomică a neoplaziei. Evaluarea implică colectarea datelor despre extensia bolii din datele anamnestice, examenul fizic, investigațiile endoscopice și/sau imagistice și a datelor de evaluare histologică. Clasificarea impune analiza informațiilor și, eventual, reconcilierea unor date conflictuale.

Înregistrarea datelor trebuie să țină cont de regulile TNM, ceea ce încurajează un abord multimodal și disciplinat al evaluării pacienților.

Stadializarea se dovedește un instrument de decizie terapeutică, deși nu este singurul ! Stadializarea influențează diferitele aspecte ale deciziei terapeutice. Stadiul unui cancer determină intenția terapeutică curativă sau paliativă a tratamentului; unul din marile beneficii ale stadializării este acela că exclude expunerea inutilă a pacienților la o morbiditate terapeutică determinată de agresivitatea unor acte terapeutice ce nu oferă șanse reale de vindecare.

În al doilea rând, stadializarea clinică este un element de decizie în alegerea unui tratament primar la pacienții cu cancere potențial curabile. Astfel, clasificările T și N reflectă, de multe ori limitele de rezecabilitate chirurgicală. Similar, pentru numeroase cazuri operate stadializarea pTNM furnizează informații necesare despre valoarea unor tratamente adjuvante (radio-chimioterapie).

Procesul de stadializare prin el însuși este un element de decizie terapeutică. Acesta promovează o modalitate de abord rațională și sistematizată de evaluare a pacienților cu

cancer, încurajând clinicianul să facă un raționament despre extensia bolii înainte de tratament. Reprezintă un mijloc de a rezuma status-ul pacienților, ceea ce facilitează abordul multidisciplinar.

Stadiul bolii este un important factor prognostic în aproape fiecare tip de cancer.

Rolul stadializării în comunicarea rapidă a informațiilor

Stadiul bolii se dovedește a fi un limbaj de comunicare între doctorii de pretutindeni. În practica zilnică, medicii utilizează un limbaj de comunicare unul cu altul și cu pacienții. Studiul bolii poate deveni un limbaj de învățare în educația medicală continuă. Articolele din revistele de specialitate, cărțile, raportările de caz, standardele terapeutice folosesc limbajul stadializării TNM pentru a rezuma recomandările și indicațiile terapeutice. Stadializarea este deci utilizată pentru a crea, integra și disemina cunoștințele ce ghidează practica oncologică. Din acest motiv, informația trebuie să fie corectă și exactă. Astfel, trebuie întreprinse eforturi pentru a asigura utilizarea uniformă a sistemului TNM.

Rolul stadializării în controlul programelor de cancer

În cadrul programelor naționale de cancer ce prevăd: prevenția, depistarea precoce, tratamentul activ și terapiile de susținere, alocarea fondurilor pentru combaterea cancerului la nivelul unei societăți având în vedere programe de asistență sanitară de depistare sau tratament adresate stadiilor precoce sau avansate de boală malignă. O analiză economică necesită deci o evaluare prealabilă, în termenii localizării și stadiului tipurilor de cancer cu care este confruntată societatea, pe baza cărora se face analiza costurilor financiare. Așadar, pentru fiecare pacient în parte, informația despre stadiu este esențială.

Sistemul de stadializare TNM permite deci proiectarea resurselor destinate cancerului alături de evaluarea și ameliorarea programelor de control ale cancerului.

Concluzii

Stadializarea cancerului joacă un rol esențial în practica oncologică.

În ciuda deficiențelor inerente, sistemul TNM este un sistem complex ce realizează o legătură esențială între cercetarea științifică și practica medicală și oferă o contribuție majoră la stadializarea bolii neoplazice.

Oncologii, odată diagnosticul de cancer stabilit, trebuie să înregistreze cu precizie stadiul neoplaziei în sistemul TNM. Instituțiile spitalicești ce îngrijesc pacienții cu cancer trebuie să se asigure că stadializarea este înregistrată cu acuratețe în rutina zilnică și trebuie să raporteze rezultatele în funcție de acest sistem. Procesul de învățământ oncologic trebuie să asigure însușirea corectă a sistemului TNM ca un standard de practică curentă la medicii rezidenți.

Bibliografie selectivă

1. Sobin LH, Wittekind C.H.(ed)- International Union Against Cancer (UICC)- TNM Classification of Malignant Tumors. 5th edition, John Willey & Son, New York, 1997.
2. Daly N.- Schweitzer- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
3. Larra F.- Manuel de Cancérologie, Edit. Doin, Paris, 1989.
4. Mackillop W.J., Dixon P., Gospodarowicz M.K. O' Sullivan B.- The role of cancer staging in evidence-based medicine. În Pollock R.E (ed) UICC- Manual of clinical Oncology. 7th edition, Willey-Liss, New York, 1999:215-223.
5. Fleming ID, Cooper JS, Henson JS, Hutter RVP, Kennedy BJ.- AJCC Cancer Staging Manual, JB. Lippincott, Philadelphia, 1997.

CAPITOLUL 13

FACTORII PROGNOSTICI ÎN ONCOLOGIE

Definiție, rol

Termenul de **prognostic** în oncologie acoperă un domeniu foarte vast: de la practica clinică curentă la analiza complexă a unor parametri (variabile: clinice, biologice, terapeutice) susceptibili să influențeze evoluția bolii, decizia terapeutică sau interpretarea rezultatelor unor studii clinice.

După stabilirea diagnosticului cert de malignitate și a extensiei bolii (stadializare), un alt moment important, înaintea deciziei terapeutice îl reprezintă identificarea factorilor prognostici. Stadiul bolii nu este însă suficient pentru a determina un prognostic complet.

Un **factor prognostic** este definit ca acea variabilă clinică, biologică sau terapeutică existentă la momentul diagnosticului sau a tratamentului inițial, care este asociată cu o influență semnificativă statistic asupra supraviețuirii generale sau a supraviețuirii fără semne clinice de boală.

Spre deosebire de acesta, un **factor predictiv** este definit ca orice variabilă asociată cu răspunsul sau absența răspunsului după o anumită terapie. Un exemplu de factor predictiv este prezența receptorilor estrogenici și progesteronici (RE, RPg) la nivelul unei tumori mamare, ca indicator al răspunsului la terapia hormonală.

Rolul factorilor prognostici în oncologie este concretizat în:

- stabilirea unei prognoze de supraviețuire a pacienților, de predicție a răspunsului la tratament;
- identificarea unor subgrupe de pacienți cu evoluție particulară care să beneficieze de o anumită terapie („individualizarea” tratamentului);
- interpretarea critică a studiilor clinice prin identificarea unor factori ce pot influența rezultatele finale în termenii răspunsurilor terapeutice și a datelor de supraviețuire;
- diminuarea efectelor secundare prin aplicarea unor tratamentele oncologice minime la pacienții cu prognostic favorabil.

Clasificarea factorilor prognostici

Există factori prognostici **comuni** majorității neoplaziilor (gradul de diferențiere tumorală, extensia anatomică, vârsta, etc.), **specifci** pentru anumite tipuri de tumori (histologia, localizarea, gradul de rezecabilitate) și factori absolut specifici unei singure leziuni (tipul de imunoglobulină secretată în anumite tipuri de tumori, markeri tumorali etc).

Unii factori generali precum stadiul bolii, gradul de diferențiere tumorală pot avea o importanță variabilă în funcție de tipul histologic sau sediul tumorii. Rezultă astfel o constelație variabilă și heterogenă de factori prognostici care caracterizează fiecare neoplazie.

În linii generale, factorii prognostici (sau variabilele prognostice) pot fi grupați în 4 mari categorii:

- ◆ factori legați de boală (de tumora malignă);
- ◆ factori în legătură cu pacientul;
- ◆ factori în relație cu terapia și personalul medical (factori iatrogeni);
- ◆ factori legați de posibilitatea de urmărire după tratament.

Fiecare din aceste categorii pot fi subdivizate în mai multe subgrupe, deși nici o clasificare nu poate fi definitivă. Nici unul din factorii prognostici menționați nu influen-

ențază independent tratamentul ei, numai în contextul unor interacțiuni concomitente: prin sumarea acțiunilor sau anulându-și reciproc efectele, acționând direct sau indirect.

În plan practic, trebuie făcută distincția între factorii prognostici, identificabili la momentul primului contact cu pacientul (sexul, vârsta, factorii de risc, stadiul clinic etc.), factori care sunt relevați odată explorarea chirurgicală, factori relevați de examenul histopatologic al tumorii (dimensiuni, limite de rezecabilitate, invazia vaselor, numărul ganglionilor invadați) și factorii ce se verifică la sfârșitul tratamentului (modificările clinice, histologice, după chimio-radioterapie, răspunsul la tratament etc). Trebuie amintit că unii factori prognostici pot fi indentificați în cursul evoluției bolii maligne, alții în caz de recidivă sau metastaze. În teorie, diversitatea factorilor prognostici face dificilă stabilirea ponderii, a gradului de independență a factorilor prognostici într-un studiu clinic. De asemenea, rezultatele unei terapii pot fi semnificativ influențate de acțiunea factorilor prognostici. Rezultatele vor fi întotdeauna mai bune la pacienții cu factori prognostici favorabili. Din acest motiv, factorii prognostici trebuie cunoscuți și ierarhizați ca putere de a influența supraviețuirea.

Factorii legați de neoplazie (tumoră)

a. Factori histologici

Tipul histologic

Histologia (varietatea morfologică) reprezintă cu siguranță unul din factorii cei mai importanți prognostici pentru numeroase neoplazii, independent de stadiul clinic și localizare. Aproape toate studiile clinice controlate tind să indice o semnificație importantă a subtipului histologic.

Totuși, în unele neoplazii ponderea prognostică a histiotipului este minoră fiind devansată de alți factori precum gradul de diferențiere tumorală (sarcoamele de părți moi ale adultului, carcinoamele mamare sau ale tubului digestiv).

Gradul de diferențiere histologică

În unele localizări, în ciuda unei diversități histopatologice, elementul prognostic principal îl reprezintă gradul de diferențiere histologică. Relevanța prognostică a acestuia poate să-și asume o valoare diferită, de la o neoplazie la alta.

Anumite subtipuri histologice prezintă istorii naturale similare, ceea ce le diferențiază este gradul de diferențiere tumorală. De exemplu, cancerul pulmonar non-small sau tumorile germinale testiculare nonseminomatoase, tumorile germinale ovariene etc.

Anatomo-patologic s-au identificat caracteristicile histologice sau citologice a căror grupare în grade prezintă o valoare prognostică. Astfel, în cancerul mamare, gradingul Scarff Bloom și Richardson reunește: gradul de diferențiere, gradul de activitate mitotică și pleomorfismul nuclear celular. Analizele multifactoriale au indicat că gradul de diferențiere tumorală este un factor prognostic independent și un element de decizie terapeutică (în cancerul mamare stadiul I, cu axilă negativă).

În cancerul de prostată, scorul histologic Gleason sau gradul de diferențiere histologic (G) din sarcoamele de părți moi sunt factori de mare importanță prognostică și contribuie la stadializare în multe neoplazii.

Gradul de invazie

Infiltrarea tumorală în țesuturile subiacente, apreciată histologic după exereza chirurgicală influențează semnificativ prognosticul; de exemplu:

- clasificarea Dukes în cancerele colo-rectale;
- clasificarea Clark în melanoamele maligne;
- infiltrarea tumorală în miometru în adenocarcinomul de corp uterin se asociază cu o probabilitate crescută de invazie ganglionară și condiționează tratamentul.

Alți factori histologici cu valoare prognostică sunt: invazia tumorală vasculară, infiltrarea limfocitară a stromei, ruperea capsulei ganglionare și indexul mitotic.

b. Factorii clinici

În cadrul bilanțului preterapeutic, clinicianul va trebui să gândească strategia terapeutică în funcție de elementele prognostice extrase din datele istoricului bolii, a examenului clinic, paraclinic și imagistic, susceptibile să determine evoluția ulterioară a bolii maligne.

Stadiul clinic

Extensia bolii este unul din factorii prognostici deosebit de importanți, probabil cel mai important. Importanța invaziei neoplazice la nivelul organului primitiv sau al ansamblului organismului reprezintă factorul cel mai frecvent, identificat ca semnificativ în cele mai multe studii. Clasificarea internațională TNM conține elementele de descriție cu privire la: extensia tumorii primitive ($T_{1,2,3,4}$), aspectul clinic al ganglionilor ($N_{0,1,2}$) și prezența metastazelor ($M_{0,1}$) (a se vedea capitolul „Stadializarea tumorilor maligne”).

Extensia locoregională

Dimensiunea tumorii (măsurată în diametrul său maxim) are o valoare prognostică semnificativă. Acest parametru este inclus și în stadializarea TNM.

Astfel, cancerul mamar cu un diametru mai mic de 2cm prezintă o supraviețuire de până la 10-65% la 5 ani. La dimensiuni ale tumorii de la 5-7cm nivelele de supraviețuire scad la 40%.

Cancerul renal la adult prezintă o supraviețuire de 70% la 5 ani pentru un diametru de 7cm și de mai puțin de 30% la 5 ani când tumora măsoară peste 15cm.

Un element prognostic esențial este reprezentat de extensia parietală: în cancerul de colon și sigmoid nivelele de supraviețuire sunt de 80% la 5 ani când leziunea este limitată la mucoasă, de 63% când infiltrația se extinde dincolo de seroasă și de 38% la 5 ani când tumora depășește peretele recto-sigmoidian. Importanța extensiei locoregionale este cel mai adesea corelată cu nivelul de extensie ganglionară.

Sediul (localizarea inițială) este o noțiune clasică, ca factor prognostic determinant.

Astfel, prognosticul melanomului malign cutanat localizat pe extremități este mai bun față de localizările cervico-faciale și tronculare. Evoluția este favorabilă când melanomul se dezvoltă pe leziuni preexistente (nev cutanat), (45% supraviețuire la 10 ani) față de melanoamele maligne survenite „de novo” (2-7% supraviețuire la 10 ani).

Cancerul de rect superior (înalt) prezintă un prognostic mai bun (55% vindecare la 5 ani) față de localizările de la nivelul rectului inferior (45% rate de vindecare la 5 ani).

Localizări diverse în același organ pot reacționa la aceiași factori prognostici (exemplu, glande endocrine și lacrimale). Nu același lucru se poate afirma despre alte localizări precum: sân, pancreas, plămân, unde localizarea la nivelul diferitelor regiuni anatomice poate avea un prognostic diferit.

Extensia ganglionară

Reprezintă un factor prognostic de o importanță covârșitoare. Astfel, în cancerule mamare, prezența metastazelor ganglionare este în mod semnificativ corelată cu diseminarea metastatică la distanță.

De exemplu, studiile multifactoriale în cancerul mamar au indicat importanța valorii prognostice specifice extensiei ganglionare mai ales la femeile în premenopauză.

Tratamentele adjuvante (chimio-hormonoterapie) sunt administrate în funcție de acest parametru prognostic.

Pentru melanoamele maligne cutanate, supraviețuirea la 5 ani este de 52% când ganglionii sunt negativi, de 36% când sunt microscopic pozitivi și 13% când sunt clinic invadați.

Diseminarea la distanță

Descoperirea metastazelor la momentul bilanțului preterapeutic (circa 30% din toate cazurile) reprezintă un factor prognostic nefavorabil care anulează semnificația majorității altora. De mulți ani, prezența metastazelor semnifică absența posibilității de vindecare.

Astăzi, anumite cancere metastatice (nefroblastom, coriocarcinom placentar, cancerule testiculare) pot fi vindecate și în stadii metastazate.

Metastazele diferite nu au întotdeauna aceeași semnificație. Astfel, în cancerul mamar metastazele cutanate și osoase sunt hormonoresponsive și prezintă un prognostic mai bun față de metastazele viscerale (pulmon, ficat, creier).

Numărul metastazelor agravează prognosticul. Descoperirea celei de a doua localizări canceroase nu semnifică neapărat o localizare metastatică, dar agravează prognosticul (ex. în cancerule mamar sau ovarian asociat cu cancer de colon).

c. Factorii biologici

Markerii tumorali sunt substanțe eliberate de tumori sau în relație cu prezența acestora în organism (a se vedea capitolul „Markerii tumorali”). Unul din rolurile markerilor tumorali este și cel prognostic.

Nivelele crescute ale markerilor tumorali semnifică caracterul progresiv al bolii și poartă o semnificație prognostică peiorativă (de exemplu în coriocarcinom, cancerul de testicul, limfoame maligne etc.).

Trebuie subliniat că pentru majoritatea markerilor tumorali valoarea prognostică este inconstantă și nedemonstrată. Principalii markeri tumorali cu valoare prognostică sunt:

- imunoglobulinele monoclonale în mielomul multiplu;
- asociațiile de: LDH, AFP și HCG cu o valoare prognostică în cancerule testiculare nonseminomatoase;
- antigenul specific prostatic (PSA) în cancerule prostatice;
- catepsina D (endoglicozidaza) în cancerule mamare;
- dozarea receptorilor estrogenici și progesteronici cu valoare prognostică semnificativă mai ales la pacientele cu cancer mamare în postmenopauză;
- citometria de flux (flow cytometry) evaluează activitatea unei tumori prin calculul procentului de celule în faza S (de sinteză a ADN și conținutul normal sau nu de ADN al celulelor – ploidia). Datele pe care această metodă le aduce în numeroase tipuri de tumori au o valoare prognostică semnificativă;

- interesul prognostic al expresiei cantitative/calitative a anumitor oncogene celulare (c-erbB, c-myc, c-raf etc.) sau a produșilor acestora (ex. a receptorilor factorilor epidermali de creștere) este în curs de evaluare. Una dintre oncogenele cu rol prognostic mai bine studiat este c-erbB2. Astfel, numeroase studii implicând mii de pacienți au arătat că anomalii ale c-erb2 (amplificare genică și supraexpresia proteinei) sunt asociate cu un prognostic nefavorabil la pacientele cu cancer mamar. Recent, date surprinzătoare experimentale sugerează că și expresia joasă a proteinei c-erb2 este un puternic factor prognostic negativ la femeile cu cancer mamar cu tumori receptori-estrogen negativi.

d. Factorii terapeutici

Evoluția preterapeutică

Durata istoriei naturale a bolii poate avea o influență variabilă asupra evoluției sub tratament. Neoplazia în stadiu localizat, fără prezența metastazelor regionale limfogan-glionare, cu evoluție de durată, sugerează o evoluție ulterioară favorabilă.

Din contra, o tumoră cu debut clinic recent, cu creștere rapidă în dimensiuni, cu prezența eventuală a metastazelor are un prognostic nefavorabil.

Din acest motiv, mărimea intervalului dintre primul simptom clinic și momentul diagnosticului este un element de prognostic important pentru majoritatea neoplaziilor.

Tratamentul inițial

Corectitudinea primei secvențe terapeutice are o mare importanță în stabilirea evoluției ulterioare a pacienților. Este cunoscut principiul oncologic al semnificației hotărâtoare a primei secvențe terapeutice: indicație, oportunitate, intenție curativă.

Tratamentele anterioare

În linii generale, terapia unei recidive tumorale determină rezultate inferioare celor obținute după tratamentul inițial al tumorii primare.

Acest factor include implicit și corectitudinea tratamentelor precedente (doze, interval de timp, experiența echipei terapeutice).

Stadiul patologic

Verificarea patologică a extensiei anatomice reale a bolii poate adăuga informații precise la factorii prognostici. Astfel, interesarea unor organe sau formațiuni la distanță sau extensia loco-regională a tumorilor solide (caracteristicile de infiltrare a tumorii primare, prezența sau nu a infiltratului limfocitar peritumoral, extensia dincolo de capsula sau seroasa organelor, numărul ganglionilor invadați, sediul acestora) verificată histopatologic este de prognostic nefavorabil.

Unii dintre acești factori fac parte integrantă din stadializarea unor tumori (ex. clasificarea Clark pentru melanoamele maligne).

Simptomele și semnele asociate

Prezența unor simptome de boală sunt dovada afectării unor organe vitale, în unele cazuri existând semne de importanță prognostică precum: febra, transpirațiile, pierderea ponderală în limfoame (sindromul B).

Factorii ce privesc pacientul

Sexul

Cu excepția tumorilor care nu sunt sex-dependente (ovar, uter, prostată, testicul) majoritatea celorlalte neoplazii demonstrează un comportament diferențial în funcție de sex. În linii generale, prognosticul tumorilor solide la femei pare să fie mai puțin sever față de bărbat (melanoamele, sarcomul Ewing, carcinoamele cervico-faciale, boala Hodgkin); fac excepție anumite localizări ca stomacul, glanda mamară, unde semnificația prognostică este inversă.

În alte neoplazii, precum limfoamele non-Hodgkin, mielomul multiplu, carcinomul pulmonar, pancreatic nu se observă o diferență substanțială între sexe.

Vârsta

Influența vârstei asupra tratamentului și tehnicilor diagnostice ale neoplaziilor este mai mică decât este obișnuit presupus. Totuși, pentru numeroase cancere, vârsta constituie un factor prognostic independent față de alte variabile, de exemplu varietatea histologică în leucemiile acute (leucemia acută are un prognostic invers proporțional în funcție de vârstă).

Pentru unele neoplasme vârsta apare ca un element prognostic favorabil (limfoamele maligne non-hodgkin, cancerele bronhopulmonare).

Din contra, în unele neoplazii, vârsta apare ca un element de prognostic nefavorabil. De exemplu: femeile cu neoplazii mamare cu tumori mai mari de 1cm în diametru, cu receptori estrogen negativi, de vârste sub 35 de ani reprezintă grupa de prognostic nefavorabil în cadrul grupei de paciente fără invazia ganglionilor axilari.

Din punct de vedere al practicii clinice vârstele avansate sunt mai frecvent asociate cu alte boli cronice care limitează posibilitatea administrării unui tratament agresiv.

Starea generală a pacientului este unul din cele mai importante elemente prognostice.

Există cel puțin două scale de apreciere a stării generale (numită „status de performanță”) a pacienților: scala Karnovsky și cea OMS (Zubrod).

Statusul de performanță s-a demonstrat a fi un factor prognostic important mai ales în neoplaziile în faze local-avansate sau diseminate la momentul diagnosticului, de exemplu: în limfoamele non-hodgkiniene sau în carcinoamele bronho-pulmonare ce necesită tratamente agresive (chimioterapie, radioterapie pe câmpuri largi sau pe zone critice).

Statusul de performanță își conservă valoarea sa de factor prognostic important și în cazul când survin și alte asociații patologice.

Sarcina

La o pacientă cu cancer mamar, prezența sarcinii poate influența negativ prognosticul prin limitarea posibilității optime de tratament. Sarcina determină o influență nefavorabilă asupra evoluției cancerelor avansate de col uterin și a melanoamelor maligne.

În neoplasmele mamare, sarcina are un caracter prognostic peiorativ când neoplazia survine la sfârșitul sarcinii sau în perioada de alăptare. Sarcina nu pare să fie de prognostic nefavorabil în formele fără invazie axilară dacă se aplică tratamentul chiar dacă există recomandarea de evitare a sarcinilor în cursul primilor 2-3 ani ce survin după terapie.

Factorii psihologici și nivelul socio-cultural

Factorii psihologici condiționează acceptarea tratamentului și participarea pacientului la programul terapeutic. Complanța pacientului exprimă adeziunea sa la tratamentul propus și cooperarea cu medicul curant. Aceasta depinde adesea de calitatea dialogului medic-pacient.

Nivelul socio-cultural condiționează gradul de înțelegere a aplicării tratamentelor și a urmării pacienților. Educația poate fi o barieră la mai multe nivele în aplicarea unor tratamente.

Factorii iatrogeni

Dintre factorii iatrogeni se pot menționa:

a. precocitatea diagnosticului; medicul poate influența prognosticul prin rapiditatea cu care stabilește diagnosticul în momentul în care pacientul se prezintă cu primele simptome. Trebuie amintit că anumite cancere cu evoluție lentă își conservă un bun prognostic chiar și după un diagnostic tardiv, în timp ce alte cancere evolutive, descoperite precoce au un prognostic nefavorabil (cancerle bronho-pulmonare).

b. corectitudinea tratamentului inițial și pluridisciplinar. Valoarea primului gest terapeutic este esențială în oncologie. Un protocol terapeutic neadecvat sau incomplet poate determina nu numai creșterea posibilităților de recidivă, dar împiedică posibilitatea ulterioară de a administra tratamentul optim.

Abordarea multidisciplinară reprezintă un aport esențial pentru definirea secvențelor terapeutice cele mai eficace și pentru limitarea sechelelor unui tratament neadecvat.

Experiența medicală dobândită de o echipă medicală care a tratat un număr mare de neoplasme de un anumit tip poate conferi o competență care influențează prognosticul.

Calitatea relației medic-pacient reprezintă un element prognostic. Capacitatea de a lua o anamneză detaliată, de a executa un examen clinic competent, instrucția adecvată a medicului curant conduc la o mai bună respectare a protocolului de tratament propus și facilitează urmărirea periodică (supravegherea) pacientului.

*Factorii care depind de instituția de tratament**Dotarea tehnică*

Dacă un centru de tratament oncologic nu dispune de dotările necesare pentru un abord diagnostic și terapeutic adecvat, probabilitatea introducerii unui element prognostic nefavorabil este crescută. În situația aplicării unui tratament pluridisciplinar, posibilitatea de a îndeplini secvențele terapeutice adecvate poate fi realizată în condițiile existenței unor specialiști și a unor mijloace adecvate.

Condițiile terapeutice

Prognosticul unui neoplasm depinde foarte mult de tratamentul aplicat.

Astfel, în actul chirurgical calitatea exerezei în țesutul sănătos, intenția curativă sau paleativă, acuratețea examenului anatomo-patologic al piesei de exereză sunt factori prognostici determinanți.

În radioterapie, posibilitatea de sterilizare loco-regională depinde de factori precum tipul histologic (radiosensibilitatea tisulară), doza de radioterapie, fracționarea dozei și calitatea planului de iradiere, factori care trebuie avuți în vedere în discutarea unor rezultate terapeutice.

Pentru chimioterapie, factori precum chimiosensibilitatea, efectul dozei, ritmul de administrare, protocoalele utilizate, toleranța la citostatice și răspunsul la tratament sunt factori ce condiționează rezultatele terapeutice.

Posibilitățile de control a rezultatelor

Controlul rezultatelor (răspunsul la tratament) cât și urmărirea pacienților constituie premiza diagnosticului și tratamentului precoce ale unei recidive.

Posibilitatea de control eficace a pacienților după tratament și urmărirea lor în teritoriu devine un factor prognostic foarte important care depinde de centrul oncologic respectiv.

De exemplu, un factor dependent de pacient este accesibilitatea la instituțiile sanitare în funcție de teritoriul geografic, nivelul cultural și posibilitățile economice.

În concluzie, factorii prognostici constituie un ansamblu de elemente adesea independente și de complexitate variabilă în funcție de tipul neoplazic.

Analiza factorilor prognostici

Factorii prognostici sunt foarte numeroși; unii sunt în relație cu factorul uman, precum cei care depind de pacient sau de medic, și sunt de natură calitativă. Analiza cantitativă a acestora este foarte dificilă, deși importanța lor este mare.

Anumiți factori prognostici sunt asociați condițiilor terapeutice și incită la ameliorarea tehnicilor de tratament. Alții sunt în relație cu caracteristicile clinice, histologice sau biologice ale tumorilor.

Stabilirea ponderii fiecărui factor în elaborarea prognosticului poate face obiectul unor analize precise. Această evaluare conduce la evitarea în bilanțul preterapeutic a factorilor redundanți care antrenează un cost psihologic și material inutil pentru bolnav și societate.

Analiza multifactorială

Metodele statistice actuale au propus evaluarea riscului relativ de deces sau de recidivă în funcție de diverși factori prognostici.

În acest scop se utilizează o analiză de tip multifactorial, cea mai cunoscută în oncologie fiind analiza plurifactorială după modelul regresional Cox.

Metoda cunoscută ca „modelul Cox” sau a hazardelor proporționale este una dintre cele mai utilizate astăzi în oncologie și este considerată ca o metodă acceptabilă pentru a determina importanța relativă a potențialilor factori prognostici la un grup de pacienți dintr-un studiu clinic având ca obiectiv supraviețuirea. Conform acestei metode, ratele de deces pentru cei aflați în lotul de studiu sunt egale cu ale celor ce prezintă valori minime ale factorilor de risc. Un important rezultat, după modelul regresional Cox este aprecierea riscului relativ de deces la cei ce prezintă un nivel al factorilor de risc comparabil cu cei cu nivel bazal al acestor factori de risc. Practic, modelul Cox permite identificarea factorilor prognostici semnificativi în condițiile acțiunii simultane a tuturor celorlalți factori.

Aplicarea acestui model de analiză multifactorială a permis identificarea unor așa numite **grupe de risc**.

Aplicarea analizelor multifactoriale

Utilizarea acestor analize a permis identificarea unor subgrupe prognostice în cadrul acelorași stadii de boală, cu o mare importanță terapeutică.

De exemplu, pot fi citate: limfoamele maligne non-hodgkin de înaltă malignitate unde analiza multifactorială a permis elaborarea unui model de factori prognostici cu înaltă semnificație.

Astfel, caracteristicile clinice ce sunt independent asociate cu supraviețuirea și recidiva postterapeutică sunt: vârsta peste 60 ani, statusul de performanță < 70%, valorile crescute ale LDH, stadiile Ann Arbor III și IV, prezența afectării extraganglionare.

Aceste trăsături au fost încorporate într-un model ce identifică grupele de pacienți cu riscuri diferite de deces.

Riscul relativ individual pentru deces este determinat prin adăugarea numărului de factori de prognostic adversi prezenți la momentul diagnosticului. Se determină riscul relativ de deces în funcție de grupa de risc în care se încadrează pacientul: risc scăzut, mediu (intermediar) și nefavorabil (high).

În tumorile testiculare, un indice prognostic similar a fost elaborat în urma evidențierii prin analiza multifactorială a următoarelor variabile prognostice negative: AFP > 1000ng/ml, HCG > 5000UI/l, LDH > 1,5xN și prezența metastazelor viscerale extrapulmonare.

S-au identificat în baza acestor variabile 3 grupe de risc: risc scăzut-cu 82-89% supraviețuire la 5 ani; risc mediu-cu supraviețuire de 65-75% la 5 ani și risc nefavorabil (înalt) - cu 40-48% supraviețuire la 5 ani.

În cancerul mamar cu axilă negativă (N₀), identificarea unor subgrupe de risc cu ajutorul factorilor prognostici identificați prin analiza multifactorială a permis elucidarea unei dileme terapeutice importante: la care dintre aceste paciente este necesar sau nu un tratament chimioterapic adjuvant. Astfel, factorii de prognostic cu valoare semnificativă negativă la pacientele cu cancer mamar și axila negativă sunt:

- pacientele cu vârste sub 35 de ani;
- tumori cu dimensiuni de peste 1cm;
- gradul de diferențiere scăzut (gradul 3-4);
- absența receptorilor estrogenici și progesteronici (ER și PgR).

Au fost identificate 3 subgrupe de risc: risc scăzut, intermediar și crescut (cu cel puțin unul din factorii menționați prezenți) - vezi tabelul 13.1.

Factori	Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
Mărimea tumorii	<1cm	1-2cm	>2cm
ER și PgR	+	+	-
Gradul diferențierii	1	1-2	2-3
Vârsta	>35ani		<35ani

Tabel 13.1. Definirea categoriilor de risc la pacientele cu axila negativă

Din punct de vedere practic, pacienții din grupa risc crescut prezintă indicații pentru tratamentul chimioterapic adjuvant, în timp ce în grupa cu risc intermediar, tratamentul adjuvant este opțional.

La femeile cu axilă pozitivă, în funcție de numărul de ganglioni invadați pacientele se împart în 3 subgrupe:

- ◆ 1-3 ganglioni invadați;
- ◆ > 4 ganglioni invadați;
- ◆ 8-10 ganglioni invadați (cu prognostic nefavorabil).

Tratamentul adjuvant se recomandă la femeile cu cancer mamar cu axilă pozitivă, vârstă < 35 de ani, tumoră > 1cm, grad de diferențiere 3-4, receptori ER și PgR negativi.

Recent, în cancerurile renale avansate (studiu pe 670 de pacienți), analiza multivariată a identificat 5 factori preterapeutici asociați cu o supraviețuire mai scurtă: statusul de performanță scăzut (IK < 80%), valori crescute ale lacticdehidrogenazei serice (LDH > 1,5x valorile normale), nivele scăzute de hemoglobină, prezența hipercalcemiei (> 10mg/dl) și absența nefrectomiei prealabile. Media de supraviețuire este de 20 de luni la pacienții cu 0 factori de risc, de 10 luni la pacienții cu 1-2 factori prognostici prezenți și de 4 luni la cei cu 3 sau mai mulți factori prognostici prezenți.

În oncologie, studiul factorilor prognostici își asumă un rol important prin încadrarea pacienților în diverse subgrupe terapeutice unde tratamentul agresiv, greu tolerat de pacient, nu este necesar iar diminuarea intensității tratamentelor determină rezultate similare, cu o diminuare însă a efectelor secundare cu impact asupra calității vieții. Cu alte cuvinte, devine posibil visul oncologilor de pretutindeni de „individualizare” a tratamentelor oncologice.

Analiza factorilor prognostici a permis rezultate remarcabile contribuind la optimizarea indicațiilor terapeutice și, indirect, la succesele oncologiei moderne.

Bibliografie selectivă

1. Marty M., Errieau G.- Idees clefs en cancérologie, Sandoz, 1991: 63-85.
2. Miron L.- Cancerul de testicul, Editura Polirom, Iași, 1999:87-93.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W.- Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma, J. Clin. Oncol. 1999,17(8): 2530-2540.

CAPITOLUL 14

DECIZIA TERAPEUTICĂ ÎN CANCER

La începutul secolului XXI, cancerul continuă să rămână una dintre cele mai grave probleme cu care se confruntă știința medicală.

Oncologia a făcut progrese considerabile în înțelegerea etiopatogeniei, biologiei și tratamentului afecțiunilor maligne.

Aceste progrese, deși relativ puțin spectaculoase sunt constante și susceptibile să amelioreze permanent atitudinile terapeutice în majoritatea neoplaziilor. Volumul mare de informații impune mereu revizuirea vechilor concepte și adoptarea de noi conduite terapeutice, susținute de rezultatele numeroaselor studii clinice întreprinse în numeroase centre oncologice de prestigiu din întreaga lume.

Oncologia clinică modernă a devenit una dintre primele discipline clinice ce a impus pe scară largă și din ce în ce mai perfecționat conceptul de organizare a planului de tratament.

Ameliorarea progresivă a fiecărei modalități terapeutice, dar mai ales utilizarea lor într-o strategie terapeutică unitară, a permis pentru numeroase cancere creșterea numărului de vindecări, creșterea supraviețuirii, diminuarea efectelor secundare și a sechelelor pe termen lung.

Astfel, după De Vita în 1985 contribuția diverselor metode terapeutice la vindecarea pacienților cu cancer era:

- chirurgie 50,5%;
- radioterapie 27,5%;
- chirurgie și radioterapie 13,8%;
- chimioterapie 2,8%;
- chimioterapie și alte metode 5,5%.

Asocierea diverselor metode de tratament a apărut din necesitatea evitării cauzelor de eșec specifice fiecărei modalități și ameliorării rezultatelor.

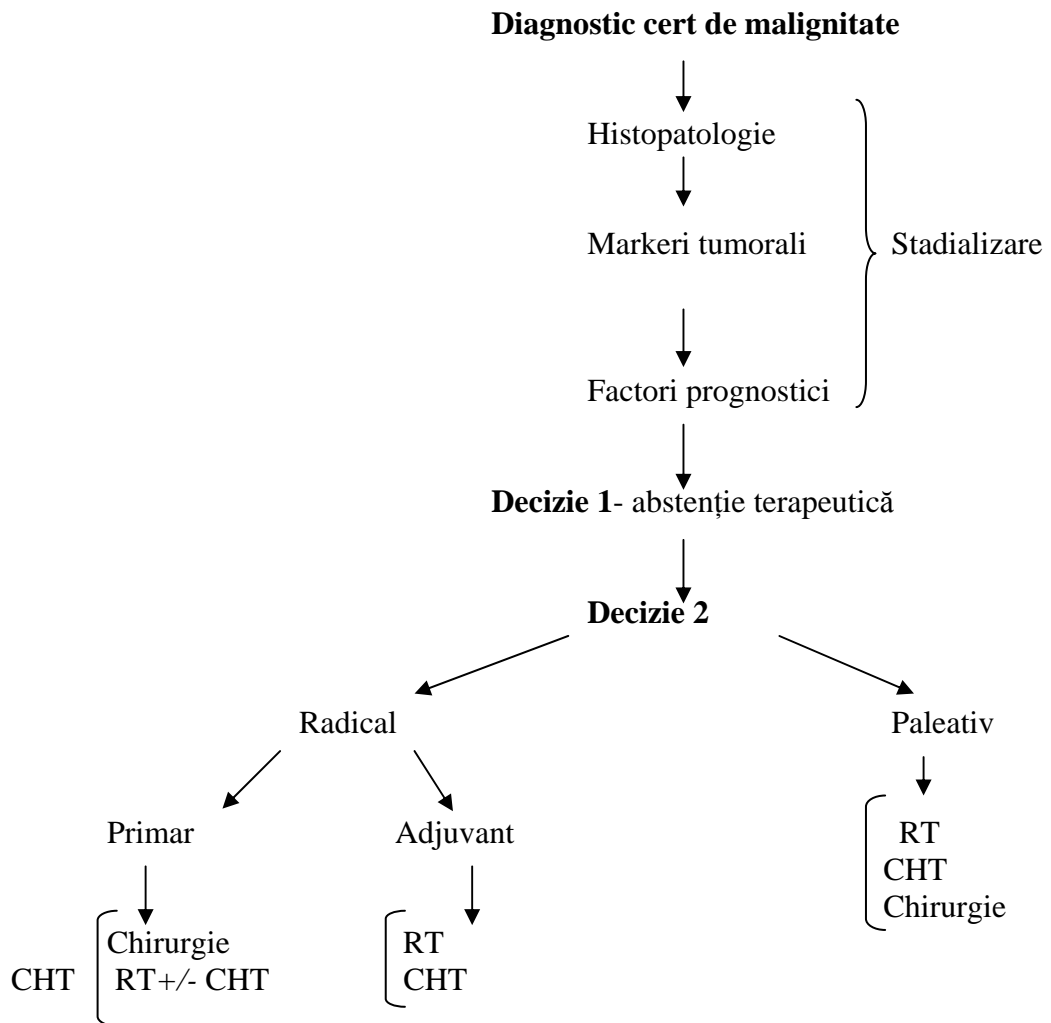
Principiile generale ale deciziei terapeutice în cancere

În ciuda diversității neoplaziilor, există totuși câteva principii comune care permit, în funcție de extensie și varianta histologică, asocierea judicioasă a diferitelor metode în strategii coerente.

Orice decizie terapeutică în oncologie este precedată de o etapă de bilanț global, ce urmărește să întrunească elementele necesare deciziei terapeutice pe baza datelor furnizate de examenele clinice, biologice și imagistice (tabel 14.1).

Elementele principale ale deciziei terapeutice sunt concretizate în definirea factorilor prognostici caracteristici fiecărui bolnav. Factorii prognostici privesc tumora malignă (stadiul, varietatea histologică, markerii de agresivitate), pacientul (sexul, vârsta, statusul biologic, boli asociate) și actul medical (momentul diagnosticului, metode terapeutice efectuate, gradul de dotare și experiența oncologică a echipei de terapeuți).

Cunoașterea factorilor prognostici permite alegerea unei atitudini terapeutice diferențiate, în funcție de *grupa de risc* și interpretarea în spirit critic a datelor din literatură.



RT = radioterapie, CHT = chimioterapie

Tabel 14.1. Algoritm de decizie terapeutică la pacienții cu cancer

Ca o regulă generală în oncologie, *prima secvență terapeutică* prezintă o valoare prognostică importantă sub aspectul corectitudinii indicației și a calității tehnice de aplicare. O eroare de evaluare sau de aplicare a primei secvențe terapeutice influențează negativ rezultatul final.

Pentru tumorile localizate, fără diseminare la distanță, se impune aprecierea markerilor de agresivitate (histopatologici și tumorali) cu valoare predictivă asupra potențialului metastatic.

Atunci când potențialul metastatic este scăzut (tumori cu evoluție lentă, bine diferențiate), tratamentele locale, chirurgicale și radioterapice sunt susceptibile de a determina, singure, vindecarea.

Aprecierea markerilor de agresivitate conduce la evaluarea riscului metastatic și la decizia de administrare a terapiilor sistemice (chimio-, hormono-, imunoterapia). Decizia secvenței terapeutice va trebui să țină cont și de efectele secundare asociate în funcție de starea generală și potențialul biologic al pacientului.

Tratamentele oncologice de regulă sunt agresive și însoțite de efecte secundare imediate și tardive (sechele și mutilări). Strategia terapeutică trebuie să reprezinte un echilibru între ceea ce este biologic util și ceea ce este nociv. În tumorile diseminate, tratamentele inițiale sunt cele sistemice. În fața unei tumori chimiorezistente, fără un răspuns terapeutic favorabil, *abstenția terapeutică* reprezintă o atitudine logică în contextul unei agresivități inutile.

Oncologul devine adesea factorul de decizie al diagnosticului și tratamentului pacientului cu cancer, în cadrul echipei pluridisciplinare.

În acest context sunt necesare următoarele principii (reguli) de management a pacientului cu cancer:

*A. Nu se începe niciodată tratamentul oncologic fără un **diagnostic histologic**.*

Primul pas, esențial în evaluarea pacientului, este de a se stabili cu certitudine dacă acesta are sau nu cancer.

Procedura diagnostică trebuie să fie sigură și cât mai puțin posibil invazivă. Materialul biologic obținut trebuie să fie adecvat pentru a efectua un diagnostic de certitudine.

Stabilirea diagnosticului numai pe câteva celule obținute prin citologie (spălătură bronșică, spută, urină) sau prin puncția aspirativă cu ac fin impune multă prudență !

Diagnosticul histologic este în mod particular important în evaluarea unui pacient care a mai avut un cancer în antecedente și prezintă un nou simptom sau semn de boală (o leziune osoasă). În această situație, este necesar să se documenteze dacă acest nou simptom sau semn este datorat unei recidive, unui cancer nou, diferit de primul, sau este datorat altei afecțiuni neoncologice, intercurrente. Determinarea se va face numai pe baza biopsiei.

*B. Totdeauna se va proceda la **stadializarea exactă a pacientului**.*

Deși principiul pare evident, de multe ori clinicianul nu aderă la acesta !

Odată diagnosticul precizat, trebuie întreprinse toate procedurile necesare pentru a determina cât de extinsă este boala neoplazică.

Stadializarea este cel mai bun indicator pentru tratament, dar și pentru prevenirea complicațiilor unui tratament ce pot afecta sever calitatea vieții pacientului.

În procedura de stadializare se va lua în considerare istoria naturală a bolii maligne. De exemplu, sunt neoplazii care nu metastazează decât rar osos: cancerul colo-rectal, limfoamele. În prezența durerilor osoase trebuie declanșate investigațiile de cercetare a scheletului.

Planificare stadială va lua în considerare secvența tratamentelor particulare fiecărui stadiu de boală.

Astfel, odată stabilită indicația unui tratament sistemic, căutarea altor determinări metastatice nu are relevanță practică.

Stadiul bolii trebuie înregistrat cu grijă pentru a nu crea situații confuze odată cu evoluția bolii. Aprecierea răspunsului tumoral pe baza măsurătorilor „șintelor terapeutice” tumorale stabilește dacă pacientul a fost responsabil la terapia aplicată.

*C. Se va recurge, pe cât posibil, la alegerea unei **proceduri terapeutice multimodale***

Decizia terapeutică ar trebui luată în cadrul unui comitet de decizie din care să facă parte oncologul medical, radioterapeutul, chirurgul oncolog, anatomopatologul (comisia oncologică).

În cadrul conferințelor de decizie se vor analiza pacienții, caz cu caz, în detaliu.

D. Fiecare decizie terapeutică va fi făcută cu spirit de compasiune pentru pacient și va respecta calitatea vieții pacientului.

Impactul tratamentului asupra calității vieții nu trebuie pierdut din vedere.

În general, există tendința ca oncologul să supraestimeze durata de supraviețuire a pacienților cu un factor de ordinul 3 sau 4 față de supraviețuirea reală. Acest optimism influențează și selectarea unei anumite decizii terapeutice pentru pacient.

Un foarte bun indicator al deciziei dacă tratamentul poate ajuta cu adevărat pacientul, este aprecierea *status*-ului de performanță fizic al pacientului.

Statusul de performanță a fost clar demonstrat a avea o foarte bună corelație cu supraviețuirea și șansa de răspuns la tratament.

Statusul de performanță va fi apreciat după criteriile scalelor Karnofsky, ECOG – Zubrod sau Southern Oncology Group și trebuie să fie avut în vedere în determinarea managementului pacientului.

Calitatea vieții și durerea pot fi apreciate obiectiv mai dificil, dar există deja criterii de măsurare a acestora ca instrumente de lucru în studiile clinice.

E. Tratamentul administrat inițial trebuie să fie în doze maxime.

Odată decizia terapeutică luată, tratamentul efectiv trebuie administrat cât mai repede, la intensitatea maximă posibilă.

Relația dintre intensitatea dozei și răspunsul la chimioterapie este bine documentat pentru o serie de neoplasme (limfoame, cancer mamar, testicular, SCLC). Din acest motiv administrarea unui tratament în dozele maxim tolerate într-un interval scurt de timp este un concept important.

F. Necesitatea de a include pacientul într-un studiu clinic

S-a estimat că pe plan mondial numai 3% din pacienți sunt eligibili în studiile clinice și efectiv recrutați în acestea.

Oncologul este cea mai adecvată persoană pentru a decide care pacienți pot fi incluși într-un studiu clinic. Studiile clinice (trialuri) sunt singurele în măsură să aducă răspunsuri la numeroasele întrebări legate de problemele terapeutice ale cancerului. Din acest motiv, acestea trebuie încurajate prin recrutarea de pacienți.

Un alt concept practic este acela conform căruia, în afara studiilor clinice, tratamentele administrate vor fi cele standard și nu cele în curs de studiu.

Atitudinea practică curentă constă în aplicarea armonioasă, succesivă sau complementară a diferitelor mijloace terapeutice cu scopul eradicării bolii în stadiile inițiale, iar în stadiile avansate, prelungirea vieții cu asigurarea confortului fizic și psihic al pacientului.

Decizia terapeutică în oncologie se bazează în primul rând pe stadializarea bolii, pe factorii de prognostic particulari fiecărei localizări și fiecărui pacient în parte.

Abordul pacienților cu cancer în stadiile inițiale

Pacientul care se prezintă la medic cu un neoplasm diagnosticat în stadii precoce va obține beneficiile unei terapii curative.

Pentru majoritatea pacienților, dar în mod particular pentru cei cu o evoluție limitată a perioadei clinice detectabile a bolii, momentul detecției precoce reprezintă și cea mai bună oportunitate de vindecare a bolii maligne.

Primul specialist în cancer care ia contact cu pacientul cu cancer va trebui să procedeze la elaborarea planului terapeutic care, în funcție de factorii prognostici, să asigure pacientului șansele cele mai mari de vindecare.

1. obținerea certitudinii bolii canceroase prin examenul histopatologic;
2. stabilirea extensiei reale a cancerului primar;
3. evaluarea extensiei ganglionare și a existenței sau nu a bolii metastatice, ținând cont de istoria naturală a bolii;
4. efectuarea consultului multidisciplinar (comisia de decizie oncologică) în vederea primului abord terapeutic al cancerului;
5. aplicarea primului tratament la intensitatea optimă (multimodal și maxim);
6. evaluarea categoriei factorilor de risc și a necesității aplicării tratamentului adjuvant, după terapia primară;
7. stabilirea unei scheme de urmărire postterapeutică a pacientului în funcție de riscul de recidivă al pacientului.

Tabel 14.2. *Abordul pacienților cu neoplazii în stadii inițiale*

Obținerea evidenței histopatologice este o condiție subliniată anterior.

Biopsia cu ac subțire poate servi pentru certificarea diagnosticului în prezența malignității, dar biopsia excizională este preferabilă.

Tumorile de mici dimensiuni, în stadii incipiente, în funcție de localizare sau histologie pot fi tratate prin chirurgie sau radioterapie.

Chirurgia

Chirurgia este indicată în cazul tumorilor limitate sau accesibile.

În stadiile tumorale inițiale (precoce), chirurgia are intenție terapeutică curativă.

Chirurgia poate fi radicală (exereza de organ) sau limitată la tumoră (tumorectomie, lobectomie). Principiul de bază este acela de a obține margini de rezecție tumorală libere (marginile de siguranță), prin extirparea tumorii și eventual a ganglionilor regionali, fără diseminarea celulelor neoplazice în cursul intervenției.

Chirurgia stadiilor tumorale localizate nu trebuie să rămână un gest izolat ci să se integreze într-o strategie pluridisciplinară.

Radioterapia

Radioterapia se aplică tumorilor radiosensibile pentru obținerea sterilizării țesutului tumoral în tumorile localizate. Indicațiile radioterapiei sunt aceleași cu ale chirurgiei, deși rezultatele sunt discret inferioare celor obținute prin chirurgie.

Asocierea chirurgiei și radioterapiei se face în scopul ameliorării controlului local și a reducerii șanselor de recidive locale.

Prin asociere, aceste două modalități terapeutice se completează reciproc: chirurgia îndepărtează centrul tumorii, mai radiorezistent, iar radioterapia acționează asupra extensiilor tumorale microscopice, inextirpabile, periferice, radiosensibile.

Totodată, această asociere permite evitarea unor intervenții mutilante, operațiile conservatorii fiind urmate de radioterapie cu sechele minime (de exemplu tratamentul conservator al cancerului mamar).

Totuși, în strategia terapeutică globală nu trebuie uitat ca radioterapia este un mijloc terapeutic locoregional și asocierea cu chirurgia va determina o creștere a controlului local al tumorii prin scăderea ratelor de recidivă locală, dar va influența foarte puțin sau deloc supraviețuirea în prezența bolii micrometastatice.

În ultimele decade, odată cu înțelegerea mai bună a noțiunilor de biologie tumorală și cu evidențierea posibilităților de metastazare a tumorilor chiar și cu dimensiuni mici, macroscopice, s-a impus necesitatea de a administra tratamente sistemice și în formele precoce (stadiile I și II de boală).

S-a dezvoltat astfel conceptul de chimioterapie adjuvantă, modalitate ce poate asigura vindecarea în neoplazmele mamare, colo-rectale, testiculare, osteosarcoame.

Evaluarea necesității de terapie adjuvantă este un timp important al deciziei terapeutice, după gestul inițial chirurgical curativ.

Indicațiile de tratament adjuvant rezultă din procedurile de stadializare inițială dar și din datele sugerate de examenul histopatologic precum: dimensiunile tumorii, prezența metastazelor în ganglionii loco-regionali, prezența invaziei tumorale în vasele sanguine și limfatic, gradul de diferențiere tumorală, absența receptorilor hormonal (în cancerul mamare).

Pentru numeroși pacienți în stadii foarte precoce, se obțin rezultate favorabile pe termen lung după tratamentul primar, riscul de recidivă fiind extrem de scăzut și valoarea terapiei adjuvante neglijabilă.

Beneficiile terapiei adjuvante sunt adesea extrem de subtile și necesită studii pe scară largă, cu durata de urmărire de mai mulți ani (ex. 10-20 ani, în cancerul mamar) pentru a afirma un beneficiu.

<p>Cancerul mamar Carcinoamele colo-rectale Osteosarcoamele osteogenice</p>

Tabel 14.3. *Cancerle pentru care terapia adjuvantă prelungeste supraviețuirea*

În general, terapia adjuvantă trebuie propusă în două circumstanțe:

- când riscul de recidivă depășește pe acela de deces sau al efectelor secundare pe termen lung;

- în localizările maligne pentru care studiile mari, randomizate (cer urmărire suficientă în timp a rezultatelor), demonstrează fără echivoc că terapia adjuvantă ameliorează semnificativ statistic supraviețuirea generală, supraviețuirea fără boală și scade riscul de recidivă.

<p>Cancerul mamar; Cancerul bronhopulmonar non-microcelular; Melanomul malign; Cancerle sferei ORL; Cancerle gastro-intestinale; Cancerle genito-urinare masculine și feminine.</p>

Tabel 14.4. *Cancerle pentru care invazia ganglionilor regionali reprezintă factor de prognostic și de decizie terapeutică.*

Prezența factorilor prognostici histopatologici, biochimici sau biologici agravanți pentru riscul de recidivă loco-regională sau metastatică indică necesitatea unui tratament adjuvant (radio-, chimio-, hormonoterapie).

O condiție obligatorie a tratamentelor adjuvante este aplicarea acestora imediat după evidențierea factorilor de risc, pentru a acționa asupra diseminărilor microscopice, când eficacitatea terapiei citotoxice este crescută.

Abordul pacienților cu cancer local – avansate

Cancerul local-avansat se referă la un stadiu evoluat de extensie tumorală în organul de origine sau evoluția sa în vecinătate prin extensie directă la organele din jur sau pe calea drenajului local spre ganglionii limfatici regionali.

Cancerul avansat poate fi o componentă evolutivă a oricărui pacient în timp.

Stadiul local-avansat reflectă faptul ca boala este incurabilă și poate conduce la deces. Acest fapt nu trebuie să demobilizeze în aplicarea unui tratament agresiv al bolii.

Motivarea unui tratament agresiv de la începutul diagnosticului este justificată de următoarele argumente:

a. cancerele care sunt vindecabile în stadiile avansate sau metastatice sunt puține (cancerul testicular, coriocarcinomul, boala Hodgkin, limfoamele non hodgkiniene de malignitate înaltă).

b. datele publicate privind rezultatele tratamentelor sau istoria naturală a cancerelor avansate sugerează o supraviețuire la 2-5 ani scăzută, dar distribuția supraviețuirii poate fi foarte largă, ceea ce presupune că o serie de pacienți vor beneficia de o supraviețuire lungă, cu durată considerabilă de boală asimptomatică.

c. deși statisticile terapeutice pot sugera nivele reduse de răspuns pentru protocoalele terapeutice aplicate (răspuns foarte scurt, diferențe nesemnificative de supraviețuire) pacienții sunt doritori de tratament și acceptă un beneficiu pe termen scurt.

d. uneori, identificarea unui subgrup care va răspunde la tratament conferă un beneficiu net ce nu poate fi obținut decât numai după tratamentul agresiv.

e. în ciuda bolii avansate sau a metastazelor, tratarea bolii poate crea oportunitățile unor supraviețuiri fără boală sau o ameliorare a calității vieții.

Abordul pacientului cu boală avansată va parcurge etapele prezentate în tabelul 14.5 care pot crește probabilitatea unei supraviețuiri mai lungi și a unei ameliorări a calității vieții.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. obținerea confirmării histologice a primei recidive a cancerului sau a oricărei recidive, survenite după orice interval de timp;2. la momentul recidivei se va proceda la restadializare, prin proceduri neinvazive, a tuturor sediilor cu boală simptomatică și a celor cu probabilitate crescută de a prezenta metastaze;3. se va trata activ și complet orice cancer avansat, indiferent de datele rezultatelor statistice. Se va cere și o altă opinie despre conduita terapeutică. |
|--|

Tabelul 14.5. Abordarea pacientului cu cancer avansat.

Cunoașterea evoluției naturale a tumorii permite diferențierea între tumorile cu evoluție pur loco-regională care pot fi tratate prin metodele loco-regionale (chirurgie, radioterapie) și tumorile cu evoluție la distanță ce necesită tratamente sistemice.

Tratamentele asociate, radiochirurgicale, sunt indicate în prezența factorilor de risc pentru recidivele locale.

Acest tratament asociat poate asigura un control local bun dar riscul metastazelor crește proporțional cu stadiul bolii.

Chimioterapia cu acțiune sistemică asigură o eficacitate maximă.

Cunoașterea istoriei naturale a subtipului histologic, a gradului de diferențiere poate furniza indicații despre chimiosensibilitatea tumorii.

În formele local-avansate de boală, actul terapeutic loco-regional are o importanță redusă asupra supraviețuirii.

În tumorile chimiosensibile, secvențele terapeutice vor cuprinde chimioterapia neoadjuvantă, urmată de chirurgie (cancerle mamare, osteosarcoame și limfoame).

Există localizări pentru care, chiar și în stadiile avansate, tratamentul primar va fi și cel chirurgical: cancerle renale, ovariene, rectale, gastrice, după care se vor aplica chimioterapia postoperatorie și radioterapia. Experiența a demonstrat că în cazul cancerelor chimiosensibile, chimioterapia numită „de inducție” determină nu numai reducerea incidenței metastazelor dar influențează și evoluția loco-regională, prin reducerea volumului tumoral și a extensiilor ganglionare regionale.

Eficacitatea loco-regională a chimioterapiei poate determina în numeroase cazuri, modificarea tratamentului loco-regional permițând tratamente conservatorii nemutilante, ce nu ar fi fost posibile anterior.

După chimioterapia de inducție se poate propune chirurgia și ulterior radioterapia, chimioterapie de linia a doua sau hormonoterapia. Rezultate bune sunt actual obținute în cancerle avansate din sfera ORL, mamar, pulmonar, vezică urinară, osteosarcoame.

Asocierea chimio-radioterapie a devenit frecventă pentru multe tumori solide avansate loco-regional cu risc crescut de recidive locale și diseminări la distanță.

Asocierea celor două modalități terapeutice are ca scop ameliorarea controlului local și ameliorarea supraviețuirii prin reducerea metastazelor la distanță fără creșterea concomitentă a toxicității.

Chimioterapia permite ameliorarea aportului sanguin prin reducerea masei tumorale, determinând o reoxigenare celulară și deci o mai bună radiosensibilitate a celulelor tumorale.

Chimioterapia poate influența deci pozitiv iradierea prin reducerea proliferării celulare și modificarea cineticii tumorale, sincronizând celulele într-o fază mai radiosensibilă a ciclului celular.

Radioterapia poate ameliora răspunsul celular la agenții citostatici prin reducerea masei tumorale, ameliorând aportul sanguin, favorizând accesul citostaticului la nivelul tumorii.

Modalitățile de aplicare a asocierii chimio-radioterapie sunt:

- administrarea secvențială (una după alta);
- administrarea alternativă (intercalarea radioterapiei între ciclurile de chimioterapie);
- administrarea concomitentă (în același timp), de exemplu în cancerul ORL unde se mizează și pe efectul radiosensibilizant al unor citostatice.

Abordul cancerelor metastatice

Un pacient este diagnosticat cu stadiul metastatic când bilanțul preterapeutic evidențiază prezența metastazelor în unul sau mai multe viscere.

În această categorie sunt incluși și cei tratați și vindecați local, la care au survenit după un interval de timp metastazele la distanță.

O situație particulară o reprezintă diagnosticarea metastazelor fără ca toate mijloacele clinice, biologice și imagistice angajate să reușească să precizeze punctul de plecare (10-20% din pacienți).

În aceste situații, când este diagnosticată boala generalizată, prognosticul este puțin legat de tratamentul tumorii primare.

În principiu, prezența metastazelor semnifică un prognostic rezervat, boala este incurabilă și media de supraviețuire nu depășește 7-12 luni. Aceasta nu este o regulă absolută.

Tratamentele actuale citostatice au determinat modificarea istoriei naturale a unor cancere în stadiul metastatic, precum limfoamele Hodgkin sau non-Hodgkin de malignitate înaltă și a altor tumori precum: nefroblastom, coriocarcinom placentar sau tumorile testiculare.

În general, pacienții cu boală metastatică constituie un grup heterogen, cu prognostic diferit, în cadrul căruia terapia sistemică poate obține rezultate favorabile.

Pentru toate neoplaziile, pacienții cu stare generală bună (IK > 70% sau PS=0-1), cu metastaze osoase și pulmonare ar constitui subgrupa de prognostic favorabil (mai ales în cancerurile testiculare, coriocarcinom, cancere mamare).

Pacienții cu stare depreciată (IK < 70%), cu metastaze viscerale (hepatice, cerebrale) constituie grupa de prognostic nefavorabil, pentru care aplicarea unei terapii agresive este contraindicată.

Chimioterapie

Chimioterapia (CHT) poate fi curativă într-un număr redus de cazuri cu boală metastatică (tumori germinale testiculare, coriocarcinom, limfoame).

Cel mai frecvent, CHT este paleativă, obținând remisiunea sau stabilizarea evoluției bolii. Un status de „boală staționară” (BS) poate fi un rezultat terapeutic convenabil în grupa de prognostic nefavorabil. Chimioterapia poate determina și un efect antalgic asupra metastazelor osoase sau hepatice.

Astfel, fiecare caz în parte trebuie cântărit cu grijă, beneficiul terapeutic potențial contrabalansând toxicitatea tratamentului. Oncologii medicali, așa cum s-a arătat, tind să supraestimeze rezultatele unei chimioterapii agresive.

În general, în boala metastatică, dacă după două cure de chimioterapie nu se obține un rezultat obiectiv, se renunță la chimioterapie.

În cazul unui răspuns favorabil, se va continua chimioterapia până la obținerea răspunsului obiectiv maxim, după care se va sista. Nu se recomandă chimioterapia „de întreținere”.

Hormonoterapie

Indicațiile hormonoterapiei se limitează la tumorile hormonodependente (în practica clinică, cancerurile mamare și prostatice).

În cancerurile mamare metastazele cutanate și osoase sunt susceptibile de a prezenta receptori hormonal pozitivi și deci de a reacționa la tratamentele hormonale.

Cancerurile de prostată cu metastaze osoase sunt în general responsive la manevrele hormonale supresive (castrarea chirurgicală sau chimică cu compuși LH-RH) sau aditivă (cu estrogeni de sinteză, antiandrogeni steroidieni sau nesteroidieni).

Chirurgia

În stadiul metastatic, atunci când este necesară, chirurgia tumorii primare trebuie să fie cât mai puțin mutilantă vizând, în primul rând intenția paleativă (ex. derivații digestive sau urinare). Chirurgia metastazelor este indicată în situații particulare: metastazele osoase osteolitice (intervenție de consolidare); metastazectomia (hepatică, pulmonară sau cerebrală), în cazul metastazei unice, poate constitui o eventualitate.

Radioterapie

Este o modalitate terapeutică paliativă în controlul simptomelor precum durerea, hemoragia. Iradierea metastazelor osoase este indicată datorită efectului antalgic. Metastazele hepatice dureroase pot beneficia de iradiere.

Oncologia a devenit o specialitate multidisciplinară în care opțiunile terapeutice, ce cuprind mai multe modalități, sunt susceptibile de a obține rezultate favorabile la un număr din ce în ce mai mare de bolnavi cu cancer.

Reabilitarea bolnavilor de cancer

Cancerul este o boală care, prin ea însăși și prin tratamentul ei, produce multiple efecte fizice și psihoemoționale, uneori invalidante.

Obiectivele readaptării sunt:

- Încurajarea unei atitudini pozitive față de pacientul cu cancer, explicând posibilitățile terapeutice în funcție de psihologia personală a bolnavului.
- Încurajarea autonomiei pacientului și includerea lui în procesul decizional privind diagnosticul și tratamentul.
- Facilitarea unor posibilități terapeutice complexe moderne, în echipă și răspândirea acestora în corpul medical, dar și în rândul pacienților și familiilor acestora.
- Încurajarea educației prin mass media a publicului și foștilor bolnavi care să-și formeze grupe de autoajutor.

Reabilitarea trebuie să ajute bolnavul să-și mențină potențialul fizic, psihic, social în limitele induse de boală și de efectele planului terapeutic; aceasta începe precoce, din momentul diagnosticului și continuă fără întrerupere.

Bibliografie selectivă:

1. Geoffrey W. – Clinical Oncology. Applton & Lange, Norwalk Connecticut 1993, 29-90.
2. Marty M, Errieu G. –Idees clefs en cancérologie, Sandoz, Paris, 1991, 147-160.
3. Neal J.A., Hoskin P.J.- Clinical Oncology, Basic Principles and Practice, 2th-edition, Arnold, 1997,16.
4. Prietsman TJ.- Cancer chemotherapy: an introduction, 3th edition, Springer-Verlag, London, 1989.

CAPITOLUL 15

PRINCIPIILE TRAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN ONCOLOGIE

Rolul chirurgiei în oncologie

Chirurgia reprezintă cel mai vechi tratament al cancerelor, care până în urmă cu câteva decenii a fost singurul. În ultima decadă se asistă la o evoluție continuă a alternativelor terapeutice la tratamentul chirurgical. Astfel, radiologia intervențională, endoscopia terapeutică, radioterapia și chimioterapia oferă opțiuni potențial mai puțin invazive ce realizează o bună paleație a simptomelor determinate de tumoră. De asemenea, progresele în tehnicile chirurgicale și o înțelegere mai complexă a biologiei tumorale au permis evoluția strategiilor terapeutice chirurgicale în cancer.

Tratamentul chirurgical continuă să ofere singura speranță de vindecare la majoritatea pacienților cu tumori solide maligne. De asemenea, intervenția chirurgicală poate oferi o paleație optimă la pacienții cu boală malignă avansată. Chirurgia rămâne tratamentul de elecție în cancerele pentru care nu există alternative mai eficiente și mai sigure.

În lumina acestor date, obiectivele chirurgiei în cancer sunt:

1. tratarea unor leziuni cu un înalt potențial de transformare malignă – chirurgia cu scop profilactic;
2. stabilirea diagnosticului de certitudine a bolii și a tipului histologic de malignitate: rol diagnostic;
3. stadializarea neoplaziei prin determinarea extensiei reale a bolii – rol în stadializare;
4. tratamentul major al tumorilor maligne:
 - a. cu intenție de radicalitate oncologică, în boala localizată sau cu extensie loco-regională;
 - b. în scop citoreductiv în formele avansate;
 - c. în scop paleativ, pentru combaterea unor simptome grave ce periclitează viața pacienților, vizând ameliorarea calității vieții.
5. tratamentul recidivelor tumorale și rezecția metastazelor;
6. cu intenție de control (second look) sau de screening terapeutic;
7. în scop de reconstrucție a defectelor anatomice după terapia curativă.

Tratamentul chirurgical prezintă o singură contraindicație absolută: neoplasmele în puseu evolutiv. În aceste canceruri trebuie aplicate metodele terapeutice capabile să diminueze faza acută a bolii maligne pentru realizarea unei intervenții chirurgicale ulterioare.

Rolul profilactic al chirurgiei

Rezultatele dezamăgitoare ale chirurgiei în tumorile maligne în stadii avansate, la momentul diagnosticului, au impus eforturi de identificare a leziunilor cu potențial de progresie spre malignitate. Chirurgii oncologi trebuie să fie educați în spiritul recunoașterii leziunilor ce prezintă un risc crescut de evoluție spre tumori maligne.

Atunci când aceste anomalii sunt descoperite trebuie aplicată chirurgia profilactică ce poate preveni dezvoltarea ulterioară a malignității, cu prognostic vital.

Situațiile în care chirurgia poate juca un rol profilactic sunt:

- criptorhidia – asociată cu un risc crescut de cancer testicular ce poate fi prevenit prin efectuarea orhiopexiei la vârste cât mai precoce.
- polipoza colonului, colita ulcerativă și sindromul familial Lynch II sunt asociate cu risc crescut de cancer de colon.

Colectomia profilactică este tratamentul indicat în cadrul polipozei colonice și a colitei ulcerative. Pacienții cu risc familial crescut vor fi urmăriți periodic. La cea mai mică suspiciune de evoluție spre malignitate vor fi supuși colectomiei profilactice.

- carcinomul mamar – existența pacienților cu risc crescut de cancer mamar, antecedentele heredo-colaterale de cancere mamare, prezența unui cancer în antecedente, prezența leziunilor de carcinom lobular *in situ*, pot sugera alternativa terapeutică profilactică a mastectomiei bilaterale la femeile care o acceptă.

Leziunile displazice mamare de tipul *hiperplaziei ductale atipice* impun o urmărire riguroasă și un tratament chirurgical corespunzător până la mastectomia profilactică.

- cancerul ovarian familial; incidența familială a cancerelor ovariene, mamare și cele de colon și endometru pot sugera posibilitatea unei ovalectomii bilaterale profilactice la femeile în postmenopauză, cu prezența acestor factori de risc.
- carcinomul cervical – studiile au dovedit posibilitatea de progresie a unor leziuni inflamatorii de col uterin (cervicite cronice) spre un carcinom invaziv.

Depistarea prin screening de masă a leziunilor discariotice (frotiu clasa III) impun tratamentul chirurgical.

- cancerul esofagian; metaplazia cilindrică a esofagului distal este corelată cu dezvoltarea displaziei și a carcinomului esofagian.

Pacienții cu leziuni metaplazice esofagiene pot fi monitorizați prin endoscopii seriate cu prelevări bioptice multiple. Dezvoltarea carcinomului *in situ* poate impune o esofago-gastrectomie polară superioară.

- cancerele tiroidiene medulare (parafoliculare); acestea ar putea fi evitate prin tratamentul chirurgical al hiperplaziei celulelor parafoliculare diagnosticate la persoanele cu risc familial.

Rol diagnostic al chirurgiei

Rolul diagnostic al chirurgiei este major și constă din obținerea de țesut tumoral în vederea examenului histologic. Examenul histopatologic este singurul care conferă certitudinea diagnostică de malignitate, fapt ce face ca procedurile bioptice să necesite, de multe ori, intervenția chirurgului.

Există mai multe metode prin care se pot obține țesuturi suspecte pentru examenul histopatologic incluzând: biopsia aspirativă, biopsiile incizionale și cele excizionale.

a) Puncția biopsie cu ac subțire (fine needle aspiration biopsy-FNAB) presupune introducerea unui ac subțire la nivelul țesutului suspect și aspirarea materialului pentru examenul histologic. Este cea mai simplă metodă diagnostică și este ușor de efectuat. Aceasta implică aspirarea de celule și fragmente tisulare.

Puncția aspirativă are o valoare crescută numai în prezența unui rezultat pozitiv și nu exclude prezența malignității în caz de rezultat negativ.

Analiza citologică a materialului poate reprezenta o tentativă diagnostică și nu exclude posibilitatea unei biopsii excizionale în cazurile cu rezultat negativ la puncția-citologie.

Cu toate acestea, rezecțiile chirurgicale majore nu trebuie întreprinse numai pe baza unei biopsii aspirative.

b) Puncția-biopsie cu ac gros presupune obținerea unui nucleu tisular prin introducerea unui ac special cu lumen mai mare pentru efectuarea prelevării țesuturilor prin puncție bioptică: Vim-Silverman, Tru Cut sau High Speed Drill.

Această posibilitate de prelevare tisulară se poate utiliza pentru diagnosticul tumorilor suspecte ale sânului, prostatei, uterului, sfera ORL, ficat, os și țesut moale, vezică urinară, cavități peritoneală.

Cantitatea de material tisular prelevat pe ac gros este suficientă pentru diagnosticul histologic al majorității tipurilor tumorale.

c) Biopsia incizională

Presupune extirparea unui fragment tumoral (sub formă de pană) pentru examenul histo-patologic la parafină. Biopsia incizională este adesea necesară pentru diagnosticul maselor tumorale mari, care reclamă proceduri chirurgicale majore chiar pentru excizia locală. Biopsia incizională este adesea de preferat pentru diagnosticul tumorilor de părți moi și al sarcoamelor osoase.

Biopsia incizională este indicată și pentru formațiunile tumorale subcutanate profunde sau musculare atunci când puncția aspirativă cu ac fin sau puncția bioptică este insuficientă pentru stabilirea diagnosticului.

Tratamentul cancerelor mucoaselor viscerale nu poate fi inițiat decât după o biopsie incizională. Se vor lua măsuri de precauție speciale pentru evitarea contaminării țesuturilor înconjurătoare în momentul prelevării biopsiei.

Incizia impusă de biopsia incizională trebuie efectuată astfel încât o intervenție chirurgicală ulterioară să ridice „în bloc” cicatricea postrezechție, datorită riscului de diseminare tumorală de-a lungul traiectului incizional.

Biopsia incizională suferă de același dezavantaj ca acela al puncției aspirative cu ac fin sau al puncțiilor bioptice: porțiunea extirpată poate să nu fie reprezentativă pentru întreg țesutul implicat, astfel încât biopsia nu exclude prezența cancerului în masa tumorală restantă.

d) Biopsia excizională

Presupune îndepărtarea completă a formațiunii tumorale suspecte, astfel încât marginile de rezecție să fie în țesut sănătos.

Biopsia excizională este posibilă când tumora are dimensiuni de 2-3cm putând fi extirpată astfel încât să nu interfere cu excizia largă impusă de intervenția chirurgicală definitivă. Biopsia excizională se realizează în sala de operație și oferă material suficient pentru diagnosticul histopatologic și evaluarea markerilor histopatologici.

Biopsia excizională este de preferat celei incizionale, când este posibil, deoarece extirparea întregii zone asigură țesut suficient pentru examenul anatomo-patologic.

Alegerea procedurii diagnostic este dictat de:

- condițiile anatomice;
- biologia tumorii;
- necesitățile anatomo-patologului.

Următoarele principii trebuie să stea la baza tuturor biopsiilor chirurgicale:

- locul biopsiei trebuie ales astfel încât cicatricea ulterioară să poată fi înlăturată printr-o procedură chirurgicală definitivă. Locul biopsiei este extrem de important, în general acesta trebuie orientat longitudinal pentru a se obține o sutură optimă.
- țesutul extirpat trebuie să fie reprezentativ pentru întreaga leziune, implicând și prelevarea mai multor mostre atunci când se impune.
- evitarea zonelor hemoragice necrotice sau cert infectate în momentul selectării locului biopsiei.
- manipularea atentă a formațiunii tumorale pentru preîntâmpinarea contaminării țesuturilor sănătoase (pensarea pediculilor vasculari, schimbarea câmpurilor).
- includerea în limitele de rezecție și a unor margini de țesut sănătos sau a țesutului de la baza leziunii în cazul biopsierii unor leziuni polipoide sau proliferative.
- biopsia unei tumori profunde impune evitarea posibilității de implantare directă a celulelor maligne eliberate din țesutul tumoral.

- biopsiile repetate la nivelul aceleași leziuni trebuie evitate; se va face tot efortul de a obține material adecvat după prima prelevare bioptică.

Chirurgia joacă de asemenea un rol diagnostic al unor alte leziuni suspecte, la pacienții cu cancer (biopsierea unor leziuni necanceroase).

Rol de stadializare (bilanț preterapeutic)

Actul chirurgical deține un rol important în stadializarea bolii neoplazice.

Definirea precisă a extensiei reale a bolii maligne constituie a doua etapă obligatorie după cea diagnostică.

Exemple ale rolului chirurgiei în stadializarea neoplasmelor sunt:

- laparotomia exploratorie pentru identificarea și inventarierea leziunilor metastatice; exemplul cel mai bun îl reprezintă cancerul ovarian unde chirurgia inițială ca mijloc de stadializare este structurată în timpi, bine codificați, cu recoltarea biopsiilor multiple de pe fața abdominală a diafragmului și spațiile parieto-colice.
- biopsierea ganglionilor loco-regionali în cancerule de sân, colon, testicul, vezică urinară, cu intenție în primul rând prognostică.

De exemplu, statusul ganglionilor axilari în cancerul mamar reprezintă cel mai important factor prognostic după stadiul bolii, la femeile în premenopauză.

Laparotomia exploratorie pentru biopsierea ganglionilor celiaci este utilă în stadializarea cancerului esofagian și implicit în stabilirea oportunității esofagotomiei la pacienții cu cancer esofagiene.

Laparotomia exploratorie face parte din bilanțul limfoamelor și permite marcarea zonelor care trebuie iradiate.

Diferite metode de biopsie sunt utile pentru confirmarea diagnosticului și pentru stadializarea bolii neoplazice și se pot realiza în neoplaziile viscerelor toracice sau abdomino-pelvine, atât prin tehnicile clasice (toracotomie, laparotomie) cât și prin tehnicile minim- invazive (toracoscopie), laparoscopie etc.

Chirurgia de bilanț are ca scop principal aprecierea stadiului evolutiv și a extensiei bolii, în vederea deciziei terapeutice.

Aceasta poate fi utilă în evaluarea rezultatelor chimioterapiei (reintervențiile exploratorii tip second look în cancerul ovarian).

Rolul terapeutic al chirurgiei

Chirurgia rămâne mijlocul terapeutic cel mai important în vindecarea cancerelor. Această afirmație este însă valabilă numai pentru tumorile limitate la organul de origine. Din nefericire, circa 70% din pacienți se prezintă cu micrometastaze în afara sediului de origine. Extensia bolii neoplazice prin afectare ganglionară locoregională este un indicator al prezenței bolii micrometastatice nedectabile. În aceste situații chirurgia nu mai poate obține singură vindecarea, fiind necesară asocierea altor proceduri terapeutice adjuvante.

Rolul terapeutic al chirurgiei în cancer este unul esențial și poate fi:

- A. tratamentul curativ, radical al tumorilor primare, singură sau în asociație cu alte proceduri terapeutice adjuvante;
- B. scop cito-reductiv, în formele avansate (de reducere a masei tumorale);
- C. paleativ, pentru combaterea unor simptome acute (urgențe oncologice);
- D. rezecția chirurgicală a metastazelor;
- E. de bilanț postterapeutic;
- F. scop de reconstrucție și reabilitare.

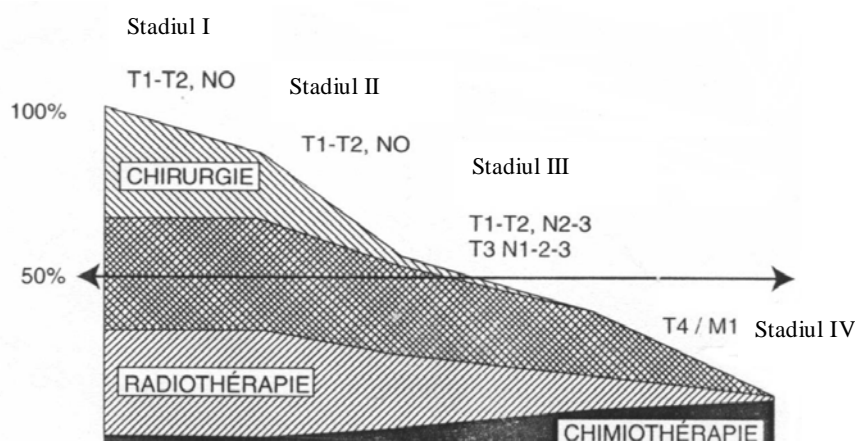


Figura 15.1. Indicațiile, performanțele chirurgiei, radioterapiei și chimioterapiei

A. Chirurgia radicală a tumorii primare

Chirurgul care abordează o tumoră malignă este confruntat cu 3 probleme majore:

- identificarea acelu stadiu de boală la cei ce pot fi vindecați numai prin tratamentul local;
- dezvoltarea și selectarea tratamentului local luând în considerare morbiditatea terapeutică și calitatea vieții;
- aplicarea acelor tratamente adjuvante pentru creșterea controlului local și combaterea bolii metastatice.

Selectarea terapiei adecvate a unui cancer variază în funcție de pacient, de sediul tumorii și de experiența chirurgului.

În cele mai multe situații, alegerea terapiei chirurgicale definitive presupune posibilități de obținere de limite tisulare adecvate, suficient de sigure pentru terapia locală. Din punct de vedere al extensiei, intervențiile chirurgicale sunt largi (extinse) sau limitate (conservatorii).

Rezecțiile locale largi, în care formațiunea tumorală este extirpată în țesut normal până la o limită de securitate oncologică, pot reprezenta mijlocul terapeutic adecvat pentru neoplasmul cu ritm lent de creștere, grad de diferențiere înalt, fără metastaze în ganglionii regionali.

Extensia intervenției va fi aleasă cu mare atenție pentru a obține margini de siguranță în țesut sănătos, problema sechelelor postoperatorii rămânând în plan secundar.

Definirea acestei margini va fi în funcție de biologia tumorală, gradul de diferențiere tumorală și localizarea anatomică.

Dacă limita de rezecție în țesut sănătos nu este confirmată de examenul histopatologic (absența marginilor libere tumorale) atunci trebuie luate în discuție opțiunile postoperatorii precum:

- supravegherea clinică;
- reintervenția ulterioară;
- chimioterapia adjuvantă sau radioterapia.

Principalele intervenții radicale curent utilizate în oncologie sunt:

- laringectomia și faringo-laringectomia;
- mastectomia radicală sau modificată;
- lobectomia sau pneumectomia cu evidare ganglionară;
- esofagectomia cu esofagoplastie;

- gastrectomia totală și duodenopancreatectomia;
- hemicolectomia dreaptă sau stângă;
- rezecția anterioară de rect;
- amputația abdominoperineală;
- cistectomia radicală cu derivație;
- prostatectomia radicală;
- histerectomia radicală cu anexectomie bilaterală;
- vulvectomia cu evidare (excizie) ganglionară inghinală.

Această enumerare nu este completă, dar multe dintre aceste intervenții chirurgicale sunt mutilante și însoțite de sechele severe.

Din acest motiv, deși radicalitatea amplă rămâne scopul major în orice situație, conceptul său este astăzi mai elastic, adică presupune luarea în calcul a riscului complicațiilor mai curând decât a considerațiilor oncologice.

Tendința actuală este de evoluție spre o chirurgie mai limitată și chiar conservatorie, în anumite situații bine precizate, ținând cont de posibilitățile altor modalități terapeutice disponibile după actul chirurgical, susceptibile să amelioreze supraviețuirile pe termen lung. Conceptul tratamentului conservator este posibil numai prin integrarea de la început a gestului chirurgical într-o strategie globală ce asociază radio- și chimioterapia.

B. Rezecția radicală cu limfadenectomie loco-regională de necesitate

Când boala malignă este localizată, scopul este curativ și radical: îndepărtarea completă a tumorii locale și a ganglionilor loco-regionali.

Condițiile optime pentru acest tip de intervenție sunt îndeplinite când ganglionii limfatici sunt situați adiacent de tumora primară, sau când există o cale de drenaj limfatic ce poate fi extirpată fără afectarea organelor vitale.

Prototipul acestui tip de intervenție este cel preconizat de W. Halstedt ce a aplicat principiul exciziei în bloc a ganglionilor limfatici în cancerul mamar.

Această tehnică a constituit un principiu care a dominat chirurgia oncologică în trecut.

În prezent, se acceptă ca indicație „disecția în bloc” a ganglionilor limfatici regionali atunci când există interesarea clinică a ganglionilor de către tumora metastazată.

Prezența invaziei ganglionilor regionali reprezintă o indicație majoră pentru chimioterapia sistemică adjuvantă.

Exereza unei tumori este considerată *radicală* dacă cuprinde o margine „adecvată” de țesut sănătos, în afara pseudocapsulei tumorale (în cazul sarcoamelor de părți moi) dovedită prin verificări multiple bioptice în patul de exereză.

C. Disecția profilactică a ganglionilor limfatici locoregionali (de principiu)

Extirparea ganglionilor loco-regionali ce pot fi sediul micrometastazelor, înaintea progresiei spre un stadiu ganglionar se face în scop de stadializare și prognostic. Extirparea ganglionilor regionali este aplicată în cancerul mamar, melanomul malign, cancerul de colon.

Din punct de vedere clinic sunt considerați ca invadați acei ganglioni ce au depășit dimensiunile de 2 cm în diametru.

În scopul ameliorării preciziei depistării ganglionilor invadați și diminuării riscului efectelor secundare ale limfadenectomiei s-a introdus *tehnica ganglionului santinelă*. Aceasta presupune injectarea intratumorală a unui colorant vital și prelevarea la momentul disecției numai a ganglionilor marcați (melanom malign, cancerul mamar).

În mod clasic, se diferențiază *evidarea ganglionară de necesitate* (extirparea ganglionilor clinic invadați), cu rol curativ, de aceea de principiu (extirparea ganglionilor fără semne evidente de invazie), cu rol prognostic.

D. Intervențiile chirurgicale lărgite (extinse)

Conform concepției halstediene, intervențiile chirurgicale lărgite au fost preconizate cu intenția de a crește controlul local și de a ameliora supraviețuirea.

Progresele tehnicilor chirurgicale, de anestezie și îngrijire postoperatorie, au făcut posibile intervențiile radicale lărgite care uneori pot oferi o șansă pentru vindecare, imposibil de obținut prin alte mijloace terapeutice. Un exemplu este *exenterația pelvină*, ce constă în extirparea organelor pelvine (vezică, uter, rect) și a întregului țesut moale pelvin. Funcția colonului este restabilită prin colostomie; tractul urinar va fi asigurat prin anastomoza ureterelor, de preferat la nivel intestinal (ileon sau sigmoid), sau la nivel tegumentar.

După intervențiile chirurgicale extinse (supraradicale), supraviețuirea la 5 ani fără recidive nu o depășește pe aceea a intervențiilor radicale obișnuite, adică 20-25% (legea „tot sau nimic”).

Treptat, aceste exereze largi au fost înlocuite de intervențiile limitate cu păstrarea minimă a anatomiei și funcției organului respectiv.

Intervențiile limitate sau „conservatorii” se bazează pe o mai bună cunoaștere a evoluției naturale a bolii și a factorilor prognostici. Intervenția Halstedt a fost mai întâi înlocuită de intervenția tip Pattey în cancerul mamar (cu conservarea mușchiului mic pectoral) și ulterior cu chirurgia conservatorie (tumorectomie, lumpectomie, sectorectomie, segmentectomie) cu rezultate de supraviețuire pe termen lung (la 10-20 de ani) identice, cu condiția respectării indicațiilor operatorii.

Amputația abdomino-perineală pentru cancerul colorectal este în declin față de tehnicile conservatoare fără colostomie (cu anastomoză colo-rectală), lobectomia este preferată în locul pneumectomiei în cancerule pulmonare rezecabile.

Trebuie făcută distincția între exereza largă, cu intenție curativă (macroscopică completă) și exereza paleativă care lasă pe loc țesutul tumoral nerezecabil. Această noțiune de exereza curativă este pur macroscopică, în realitate prezența bolii microscopice decide evoluția pacientului.

Trebuie avută în vedere distincția dintre noțiunea de inoperabilitate (pacienți ce nu au fost propuși pentru intervenție chirurgicală datorită altor afecțiuni asociate) și cea de nerezecabilitate chirurgicală (ce se referă la imposibilitatea tehnică de a efectua o rezecție tumorală completă).

E. Intervențiile chirurgicale conservatorii

Numeroase tumori sunt localizate la nivelul unor organe vitale a căror exereza chirurgicală poate determina infirmitate definitivă cu sechele funcționale și/sau psihologice majore.

Scopul tratamentului conservator este de a obține vindecarea sau controlul local evitând intervențiile mutilante. În principiu, acesta implică exereza tumorală economică urmată fie de radioterapie, fie de chimioterapie adjuvantă sau de ambele. Indicațiile standard ale tratamentelor chirurgicale conservatorii sunt:

- cancerule mamare – secvența tumorectomie (segmentectomie), disecție ganglionară axilară și radioterapie;
- cancerule de rect inferior – rezecție endoscopică și radioterapie de contact (curieterapie);

- cancerile de vezică urinară – rezecție endoscopică optimală urmată de chimioterapie cu Cisplatin și 5-Fluorouracil sau cistectomie parțială și brahiterapie cu ⁹²Ir;
- sarcoamele de părți moi și osteosarcoamele, unde controlul local se poate obține fără a recurge la amputație, prin asocierea preoperatorie de chimio-radioterapie urmată de intervenția chirurgicală conservatorie și eventual de reconstrucție.

Conceptul tratamentului conservator este posibil numai prin integrarea, de la început a gestului chirurgical într-o strategie globală ce asociază radio- și chimioterapia.

F. Chirurgia citoreductivă

Chirurgia citoreductivă urmărește reducerea volumului tumoral („debulking surgery”) pentru a crește eficacitatea chimio- și radioterapiei ulterioare. Aceasta nu are rol în eradicarea tumorii ci în obținerea status-ului de „boală minimă chirurgicală”. Este indicată în tumorile pentru care există metode eficiente de control a leziunilor reziduale, precum cancerul ovarian, unele tumori ale copilului și în fazele avansate ale bolii neoplazice.

G. Intervențiile chirurgicale de tip „second look” (de control)

Se referă la tipul de intervenție de control ce se practică în absența semnelor clinice, biologice, și imagistice de boală.

Acest tip de intervenție, utilizat inițial în cancerile de colon, a cunoscut un succes în chirurgia cancerului de ovar, unde în absența semnelor clinice de boală s-au descoperit leziuni peritoneale în 50% din cazuri.

Intervențiile „second look” trebuie deosebite de cele în care reintervenția chirurgicală se practică în prezența semnelor clinice, biologice sau imagistice de boală sau când după prima intervenție chirurgicală nu s-a reușit extirparea în totalitate a formațiunii tumorale și pacientul a urmat alte tratamente complementare. În acest caz, gestul chirurgical este cunoscut sub numele de „al doilea efort chirurgical”. Acest tip de intervenție se impune ori de câte ori răspunsul la chimio- sau radioterapie este favorabil.

De exemplu, în cancerile ovariene în stadiul III, chirurgul experimentat poate obține un reziduu tumoral „optim”(<1cm) la aproximativ 50% din paciente. Morbiditatea chirurgiei tip „second look” este redusă și mortalitatea este rară.

Una dintre dilemele actuale este dacă intervențiile de tip „second look” contribuie la prelungirea semnificativă a supraviețuirii în cancerile ovariene. Deoarece studiile clinice actuale nu atestă aceasta, intervențiile „second look” nu sunt considerate un standard terapeutic în cancerile de ovar.

H. Chirurgia paleativă

Chirurgia paleativă urmărește ameliorarea calității vieții pacientului, permite ameliorarea stării generale și a tulburărilor funcționale.

O intervenție paleativă este justificată pentru a elimina: durerea, hemoragia, infecția, ocluzia intestinală sau complicațiile lor.

Exemple de intervenții chirurgicale paleative sunt:

- colostomia;
- gastro-entero-anastomoza;
- cistectomia pentru controlul tumorilor vezicale infectate, hemoragice;
- mastectomia simplă (de toaletă) în tumorile ulcerate, suprainfectate ale sânului, care se poate practica și în prezența metastazelor la distanță;
- amputația toracică sau pelvină pentru tumorile dureroase ale extremităților;
- intervențiile efectuate pentru controlul durerii.

I. Chirurgia metastazelor

Chirurgia metastazelor constituie un capitol recent și important de progres al oncologiei. Este stabilit că unii pacienți cu cancer colorectal și metastaze hepatice pot supraviețui mai mult după rezecția hepatică a metastazelor. Într-adevăr, singura speranță la pacienții cu metastaze hepatice o constituie rezecția acestora. Ca principiu general, pacienții cu un singur sediu metastatic ce pot fi supuși metastazectomiei fără risc de morbiditate, trebuie operați.

Numeroși pacienți cu un număr redus de metastaze pulmonare, hepatice, cerebrale pot fi propuși pentru metastazectomie. Această modalitate este o alternativă, mai ales la cei ce nu răspund la chimioterapie.

Rezecția metastazelor pulmonare, în sarcoamele de părți moi și cele osoase poate vindeca peste 30% din pacienți. Curele de vindecare pot crește atunci când sunt susținute de chimioterapie sistemică.

Intervențiile chirurgicale în boala metastatică pot avea loc și în scopul plasării unor catetere pentru perfuzia loco-regională tumorală a citostaticelor (administrarea de 5-FU la nivelul arterei hepatice în metastazele hepatice).

Laparoscopia poate oferi mai multe avantaje în plasarea cateterelelor.

J. Chirurgia urgențelor oncologice

Pacienții neoplazici cu urgențe necesită o intervenție chirurgicală.

Acestea implică tratamentul hemoragiilor, perforațiilor, drenajul abceselor, dezobstrucția sau decompresia organelor vitale, tratamentul insuficiențelor respiratorii în cancerul laringian sau tiroidian, al perforațiilor în cancerul digestiv, hemoragiilor din cancerul ORL.

Fiecare categorie de urgență chirurgicală este unică și necesită o abordare individualizată. La aceasta se adaugă particularitățile pacientului oncologic care poate prezenta: neutropenie, trombocitopenie, febră, risc de infecții etc.

K. Chirurgia de reconstrucție și reabilitare

Tehnicile chirurgicale de reconstrucție au progresat astfel încât pot fi propuse și pacienților cu cancer ce au suferit mutilări și amputări.

Chirurgia reparatorie a devenit o parte integrantă a chirurgiei oncologice. Diversele plastii utilizează lambouri cutanate sau marele epiplon.

Reconstrucția sânelui după mastectomie, închiderea fistulelor vezico-vaginale, reconstrucțiile cervico-faciale în chirurgia ORL, reconstrucțiile osoase sunt exemple ale acestui domeniu.

Pierderea funcțiilor, mai ales a extremităților, poate fi adesea reabilitată prin proceduri chirurgicale.

Acestea includ liza contracturilor sau transpoziții musculare pentru a restaura funcția musculară ce a fost compromisă prin chirurgie radicală sau radioterapie prealabilă.

Locul chirurgiei în strategia terapeutică oncologică

Chirurgia este o modalitate esențială de tratament a cancerului.

La începutul secolului, chirurgia reprezenta singurul mijloc de vindecare a pacienților cu tumori benigne și maligne. Astăzi, rolul chirurgiei rămâne considerabil (evaluat în 1983 la 60% vindecări a cancerelor la 5 ani prin chirurgie singură).

Importanța gesturilor chirurgicale s-a redus considerabil datorită progreselor mijloacelor diagnostice și terapeutice, deși uneori pentru tumorile voluminoase numai o intervenție mutilantă poate asigura un control local și chiar o vindecare.

Chirurgia cancerelor poate fi curativă, paleativă, diagnostică (explorativă), reconstructivă și hormonosupresivă.

Deoarece 70% din pacienții cu cancer prezintă la momentul diagnosticului micrometastaze și/sau extensie loco-regională ce face ineficace actul chirurgical izolat, acesta nu trebuie să rămână singura modalitate terapeutică ci trebuie integrat într-o strategie multimodală, cu asocierea tratamentelor adjuvante.

Chirurgul ce tratează cancerul trebuie să fie familiarizat cu istoria naturală a tipurilor de cancer, cu principiile și posibilitățile chirurgiei, radioterapiei, chimio-, hormono- și imunoterapiei.

În multe situații, chirurgul este în postura de a decide și acționa singur, fie datorită caracterului imprezicibil al unei tumori descoperită intraoperator (situația intervențiilor efectuate în urgențe), fie datorită indicației efective a chirurgiei ca modalitate consacrată de tratament a cancerului. Cu toate acestea, elaborarea strategiei terapeutice globale se face în urma consultului cu specialiștii din departamentul de radio- și chimioterapie.

Conceptele noi tind permanent să impună noi strategii, care le înlocuiesc pe cele considerate clasice și cu care chirurgul trebuie să fie familiarizat. Tumori care până ieri erau considerate fie incurabile, fie cu risc crescut de recidivă după chirurgie, beneficiază azi de avantajele tratamentului multimodal. Existența unui compartiment de anatomopatologie experimentat în diagnosticul tumorilor maligne este fundamentală.

Chirurgul trebuie să cunoască metodologia prelevării bioptice atât a tumorii cât și a ganglionilor din stațiile anatomice locoregionale. Orice tratament chirurgical al unei tumori trebuie însoțit de examenul histopatologic.

Chirurgul trebuie să cunoască o serie de indici de agresivitate tumorală semnalati în buletinul histopatologic. Astfel prezența invaziei tumorale în vase (emboli tumorali), absența marginilor de rezecție tumorală indemne, prezența metastazelor ganglionare etc. sunt indicatori cerți că tratamentul oncologic nu trebuie limitat la simpla rezecție chirurgicală, chiar dacă aceasta a fost executată în cele mai optime condiții „de securitate oncologică”.

În intervalul postoperator, pacientul va fi supus consultului oncologului medical și radioterapeutului ce vor decide conduita ulterioară.

Chirurgul preferă intervenția în țesuturile nemodificate de alte tratamente anterioare deoarece:

- sunt mai ușor de recunoscut limitele macroscopice ale neoplaziei în toate compartimentele;
- procesele de cicatrizare și evoluția postoperatorie pot evolua optim;
- recunoașterea planurilor anatomice este mai puțin dificilă.

Cu toate acestea, în funcție de stadiul bolii maligne, localizarea anatomică și tipul histologic, gestul chirurgical poate să nu fie primul în succesiunea modalităților terapeutice preconizate. În multe situații, precum cancerele mamare local-avansate, cancerele sferei ORL, cancerele esofagiene, tumorile trebuie „convertite” la intervenția chirurgicală.

Chirurgia poate fi precedată de radio- sau chimioterapie, secvență ce poate ameliora considerabil rezultatele pe termen lung. Gestul chirurgical necesită o precizare inițială a unei strategii globale, urmat ulterior de o supraveghere oncologică riguroasă.

Chirurgia oncologică, datorită multiplelor implicații în profilaxia, diagnosticul și tratamentul cancerelor se constituie ca o specialitate distinctă de chirurgia generală.

Aceasta necesită cunoștințe de biologie tumorală, istorie naturală, factori prognostici, radio- și chimioterapie care trebuie actualizate și integrate în cadrul unui program pluridisciplinar.

Bibliografie selectivă

1. Anderson JH, Cooke TH- The role of the surgery in oncology în Taylor J. Cooke, Guillou P (ed) Essential general surgical oncology –Churchill Livingstone, 1996;27-34.
2. Taylor I, Cooke TG., Guillou P.- Essential General Surgical Oncology. Churchill Livingstone, New York 1996: 35-44.
3. Edwards M J. – Principles of surgical oncology. În:- PollockR.E.(ed) UICC Manual of Clinical Oncology, 7th ed, Wiley-Liss Inc, New York, 1999:235-250.

CAPITOLUL 16

PRINCIPIILE RADIOTERAPIEI

Locul radioterapiei în tratamentul cancerului

Radioterapia este una din principalele metode în tratamentul loco-regional al cancerului, 50-60% din pacienți beneficiază de radioterapie în timpul bolii, 40-50% fiind curabili în condițiile în care tratamentul sistemic este ineficace în majoritatea tumorilor solide. Există o relație strânsă între controlul local și supraviețuire. Deși nu întotdeauna controlul local duce la vindecare, se pot obține supraviețuiri de lungă durată la un număr important de pacienți. Asocierea radioterapiei cu chirurgia face posibilă existența tratamentelor conservatoare cu preservarea organului și a funcției sale. Comparând chirurgia cu radioterapia, se poate observa că efecte curative mai mari sunt obținute prin asocierea metodelor.

Indicațiile generale ale radioterapiei

Curativă (ca tratament de elecție);

Paleativă (cel mai eficace tratament în metastazele osoase dureroase și cu risc de fractură) având ca scop:

- obținerea unei perioade fără simptome;
- o supraviețuire prelungită, confortabilă;
- evitarea apariției/dispariția simptomelor (durere, obstrucție, hemoragii).

Asociată: preoperator, postoperator, pre- și postoperator.

Efectele radioterapiei pe țesuturile normale sau maligne

Sunt în funcție de:

- doza totală;
- mărimea fracțiunii de doză;
- timpul total de administrare a dozei totale;
- volumul de țesut iradiat.

Scopul radioterapiei este de a administra doza de radiații necesară curei tumorale cu un număr cât mai redus de efecte secundare.

Indicele terapeutic reprezintă raportul dintre eficacitate și complicații, între controlul tumorii și complicațiile majore ale tratamentului. Creșterea dozei peste anumite limite nu îmbunătățește rata curabilității și crește numărul de complicații.

Utilizarea radiațiilor ionizante necesită înțelegerea noțiunilor de:

- fizica radiațiilor;
- radiobiologie;
- biologie tumorală.

Planul de tratament este conceput pe baza considerentelor clinico-imagistice de către medicul radioterapeut în colaborare cu un fizician medical specializat.

Concepții de bază în fizica radiațiilor

Tipuri de iradiere cu valoare clinică

A. Iradierea externă percutană

1. *Aparate de radioterapie (convențională) cu energie în domeniul kilovolților (kV)* – tubul clasic cu emisie de radiații X (fig.16.1). Principalele tipuri de iradiere sunt utilizate pentru:

- terapie superficială (de tip Chaoul, Phillips–Muller): lucrează la $U = 50-100\text{kV}$;
- terapie semiprofundă: lucrează la 150kV ;
- terapie profundă: lucrează la $150-500\text{kV}$.

2. *Aparate de telegamaterapie*

Utilizează radiații γ de mare energie prin dezintegrarea izotopilor radioactivi ^{60}Co și ^{137}Cs , comprimate în surse de dimensiuni mici de 2-5 cm.

3. *Betatronul (acceleratorul circular)*

Produce electroni rapizi cu energie între $15-45\text{MeV}$ și fotoni X cu energii de peste 40MeV . Sunt utilizate numai pentru electronoterapie, deoarece debitele pentru electroni sunt mari, dar pentru fotoni relativi mici.

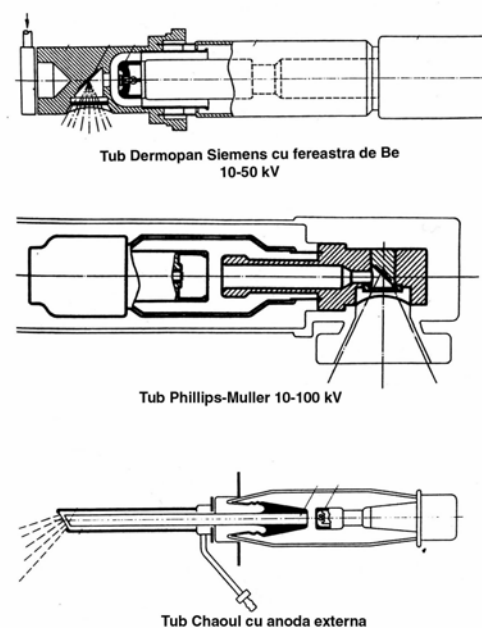


Figura 16.1. Tuburi de radioterapie convențională

4. *Acceleratorul liniar*

Poate produce fotoni X cu energie între $3-45\text{MeV}$ cu penetrație profundă în țesuturi și electroni cu energie între $3-30\text{MeV}$ utilizați în terapia superficială și semiprofundă. Principiul de funcționare constă în accelerarea multiplă succesivă a electronilor emiși de un filament conductor electric, prin efect termoelectric. Accelerarea

se face în trei etape cu ajutorul unei unde electromagnetice de frecvență și putere mare, în cavități rezonante, până aproape de viteza luminii. Dacă fascicolul de electroni lovește o țintă de tungsten se obțin fotoni X (fig.16.2).

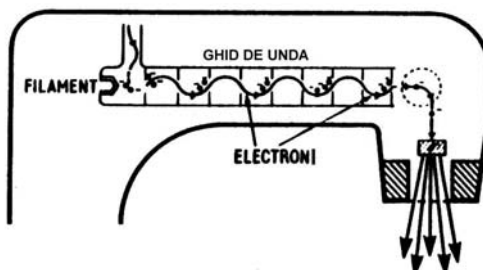


Figura 16.2. Acceleratorul liniar

5. Ciclotronul – izocronociclotron

Poate produce și accelera particule grele: protoni (1_1p), deuteroni (2_1d), nuclee Helium (3_2He), particule alfa (4_2He) cu transfer liniar de energie (LET) mare.

6. *Generatoarele de neutroni:* cu energie medie de 4,4MeV și LET mare.

B. Brahiterapia (curieterapia)

Reprezintă un mijloc de tratament al tumorilor maligne solide prin aplicare de surse de iradiere în contact direct sau implantate în volumul țintă; acestea sunt situate în cavități (endocavitar) sau intratisular (interstițial).

După poziția sursei, în raport cu tumora, curieterapia poate fi:

- *de contact:*

- endocavitară, în cavitățile anatomice naturale;
- endoluminală: bronhii, esofag;
- intraluminală: intravasculară.

- *interstițială:* implantare în țesuturi.

După debitul dozei, brahiterapia poate fi (Corbett):

- cu debit înalt (> 12Gy/oră);
- cu debit mediu (2÷12 Gy/h);
- cu debit scăzut (0,4÷2 Gy/h).

Sursele radioactive sunt: ${}^{137}Ce$, ${}^{192}Ir$, radiumul.

Sisteme after-loading

Aceste sisteme au avantajul că nu se manipulează direct materialul radioactiv, acesta este reținut în depozit până când s-a efectuat montarea manuală/chirurgicală a unor catetere sau sonde, a căror poziție corectă se controlează prin radiografiile ortogonale. Ulterior, introducerea surselor în vectori se face automat prin programare computerizată, fără ca personalul medical să se găsească în încăperea de tratament. La sfârșitul tratamentului sursele sunt automat retrase, conform programului dozimetric.

Curierapia endocavitară

Utilizează aplicatori a căror formă este adaptată cavității pentru cancerul de col uterin, endometru, rect, vezică.

Tipuri de aplicatori:

1. Aplicatori ginecologici:

- Aplicator Manchester cu tub intrauterin rigid și două ovoide vaginale (fig.16.3);

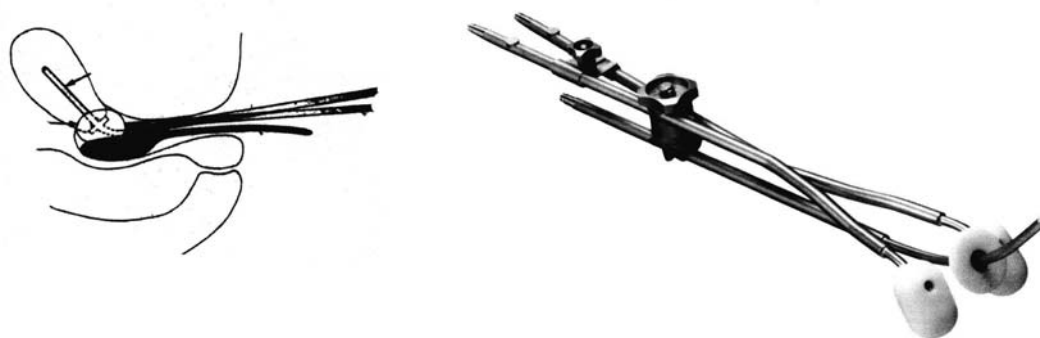


Figura 16.3. *Aplicator Manchester*

- Fletcher-Saint-Delclos: pentru surse vaginale și endocavitare;
 - Aplicatori cilindrici pentru vagin și rect;
 - Simon-Heyman pentru endometru.
2. Aparate mutate în funcție de regiunea anatomică, care se încarcă ulterior radioactiv:
- nazofaringiene;
 - esofagiene;
 - bronșice;
 - Leipzig pentru cancere cutanate, intraorale, tranșă vaginală;
 - Arnhem pentru ductul biliar.

Curierapia interstițială

- Tuburi din plastic flexibil care se implantează pe ace vector în volumul tumoral dorit; se retrag acele vector și se introduc firele de iridiu (fig.16.4).

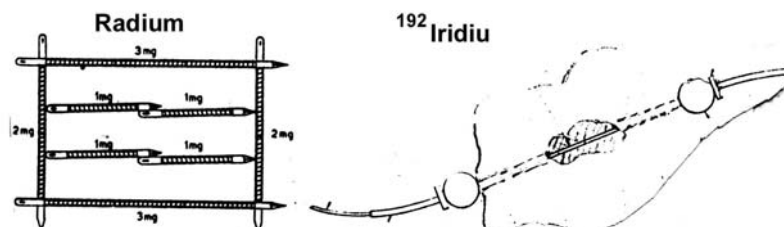


Figura 16.4. *Curierapia interstițială*

- Ace hipodermice (curiepunctura), cu distribuția acelor într-un singur plan sau în două planuri; după controlul paralelismului și echidistanței pe radiografii, se introduc firele de iridiu și apoi se obturează.

Curieterapia intraluminală (intraarterială)

3. Sisteme de iradiere prin radioizotopi (RT metabolică)

Utilizează radionuclizi cuplați cu o moleculă vector cu tropism selectiv pentru țesutul tumoral. Dezintegrarea subsecventă a izotopilor și eliberarea de radiații determină efectele clinice urmărite.

Cele mai frecvente exemple de terapie izotopică includ: administrarea intravenoasă de ^{89}Sr în tratamentul metastazelor osoase din cancerul de prostată, ^{131}I oral în tratamentul anumitor carcinoame tiroidiene și ^{32}P pentru tratamentul unor sindroame mieloproliferative.

Radiotoxicitatea radionuclizilor se poate clasifica în:

- ◆ foarte mare: ^{90}Sr , ^{226}Ra și produșii săi;
- ◆ mare: ^{59}Fe , ^{131}I ;
- ◆ medie: ^{32}P , ^{35}S , ^{60}Co , ^{137}Cs ;
- ◆ joasă: ^3H , ^{14}C , ^{18}F , ^{72}Se , ^{94}Tc .

Aceștia pot fi administrați intravenos, per os sau intracavitar.

Tipuri de radiații

- Electromagnetice: extranucleare (radiații X), intranucleare prin dezintegrare (radiații γ).
- Corpusculare: electroni, protoni, neutroni, mezoni, particule α , nuclee grele: heliu, argon.

A. Radiația electromagnetică

Unda electromagnetică se caracterizează prin:

- lungimea de undă (λ);
- perioada (T);
- frecvența (ν);
- viteza (c);
- amplitudinea (A).

Producerea radiației Röntgen

Producerea radiației se face în tubul de raze; electronii emiși de catod, accelerați, cad pe anod, unde se produc radiații Röntgen de două tipuri:

- *radiația de frânare*, produsă prin frânarea electronilor în câmpul nucleului atomilor anodului;
- *radiația caracteristică*, produsă prin dislocarea electronilor din straturile K, M ale atomilor.

Proprietățile radiației ionizante

Sunt comune cu cele ale radiațiilor electromagnetice în general, privind modul de propagare, viteză, interferențe, reflexie, refracție, difracție.

Intensitatea radiațiilor scade invers proporțional cu pătratul distanței după relația:

$$I = K \frac{1}{d^2}$$

Proprietățile speciale constau în: penetrabilitate, atenuare, efect de luminiscentă, efect fotochimic și efecte biologice. Efectul biologic diferă în funcție de energia radiației.

1. Radiații Röntgen de joasă energie (sub 400 kV)

Pentru fasciculele Röntgen cu energie joasă predomină efectul fotoelectric, electronii secundari au direcție de preferință spre înainte, doza maximă este absorbită la nivelul pielii (efect eritem), echilibrul electronic are loc la suprafață, iar traiectoria maximă este foarte mică.

2. Telecobaltoterapia

Energia medie a fotonilor γ (1,19MeV și 1,33MeV) emiși de sursa de ^{60}Co este 1,25MeV.

Randamentul în profunzime este de 100% la 5mm, având avantajul protecției relative a pielii (skin-sparing effect). Prezintă absorbție crescută la nivel osos.

3. Fotoni de mare energie

Pentru radiațiile de mare energie, randamentul în profunzime este mai mare: 5mm la 1MeV, energia absorbită și doza cresc cu profunzimea până la un maxim care corespunde cu echilibrul electronic. Au o penetrare profundă și o definiție precisă cu penumbră redusă. Absorbția în os, mușchi, grăsime este aproape egală. Doza în profunzime crește cu energia fascicolului, fiind utilizați în iradierea tumorilor profunde.

B. Radiațiile corpusculare

Fascicule de electroni

Electronii rapizi (radiații α), cu energii mari (10-15MeV) au un parcurs caracteristic; doza la suprafață este mare și scade brusc, după atingerea valorii de 80%; pierd 2MeV pe fiecare centimetru traversat (fig.16.5).

Scăderea rapidă a dozei în profunzime este un avantaj important în iradierea tumorilor superficiale cutanate și pe suprafețe mari: limfangita, noduli de permeație, micozisul fungoid, în metastazele ganglionare cervicale și ca boost în tratamentul conservator al cancerului mamar.

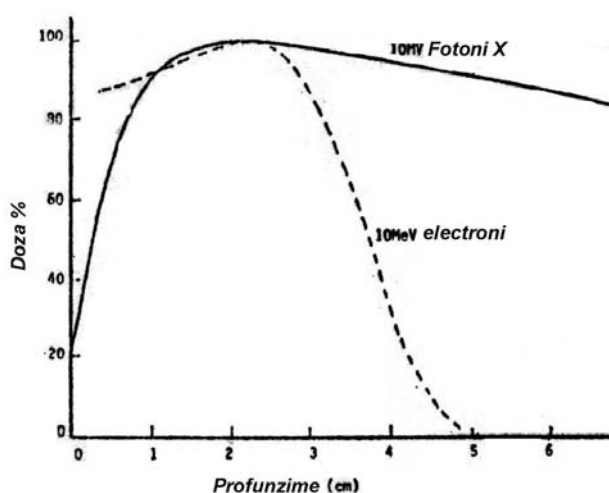


Figura 16. 5. Comparația între doza în profunzime între fotoni 10MeV și electroni 10MeV

Interacțiunea electronilor cu materia se face prin:

a) coliziuni cu norul electronic atomic, producând ionizări, excitări și ejectări de electroni secundari sau raze delta dacă au suficientă energie de a produce ionizări secundare;

b) frânare prin interacțiuni cu nucleul; aceste pierderi prin frânare sunt mai mari în materiale cu Z mare.

Fascicule de particule cu energie mare

Avantajele particulelor grele (neutroni, protoni și deuteroni) se referă la efectele lor biologice, care sunt uniforme, nu țin cont de hipoxia celulelor tumorale sau de poziția lor în ciclul celular, produc curbe de supraviețuire aproape liniare. Din punct de vedere fizic sunt radiații cu transfer mare de energie (high LET) și produc ionizări dense.

Fasciculele de neutroni de 5-20MeV au randamentul în profunzime asemănător cu cel al radiațiilor de 0,6 – 1MeV cu doza maximă la 1mm sub piele și din această cauză se utilizează fascicule mixte foton și neutron.

Indicațiile neutronoterapiei se referă la tumori profund situate, relativ radiorezistente: prostată, astrocitom, glande salivare, sarcoame osoase și de părți moi. Este necesară o planificare tridimensională a dozei și radioterapie conformală.

Protonii produc o ionizare după curba Bragg, în care, după un nivel scăzut, prezintă o ascensiune bruscă (peak) la profunzime de aproximativ 8-12cm, urmată de scăderea rapidă la fel de bruscă; difuziunea este practic nulă și nu există penumbră (fig.16.6).

Sunt indicați în tratamentul melanomului ocular, condrosarcom, cordoma, radiochirurgie stereotaxică, malformații vasculare cerebrale, meningiom.

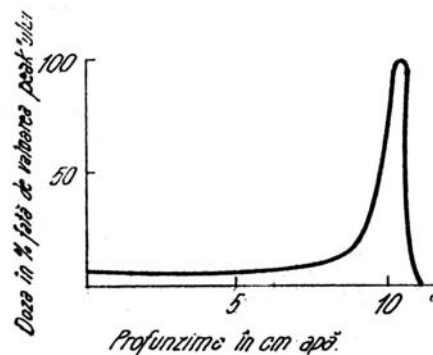


Figura 16.6. Curba Bragg

Acțiunea radiațiilor electromagnetice asupra materiei

1. *Intensitatea* radiațiilor scade invers proporțional cu pătratul distanței.
2. *Penetrabilitatea* este direct proporțională cu calitatea energiei radiante (lungime de undă mică înseamnă frecvență mare, deci radiații dure, penetrante).
3. *Atenuarea* este fenomenul fizic prin care grosimea (x) unui corp material diminuează intensitatea radiației (I) care îl străbate. Atenuarea se datorează atât procesului de absorbție, cât și celui de difuzie (împrăștiere):

$$I_x = I_0 e^{-\mu x},$$

în care μ este coeficientul de atenuare liniar, iar I_0 este intensitatea fascicolului incident.

Grosimea de material care reduce numărul de fotoni transmis la jumătate se numește strat de semiabsorbție.

4. *Absorbția* propriu-zisă reprezintă cantitatea de radiații sustrasă radiației incidente și depinde de o serie de factori:

1. numărul atomic, astfel încât structurile cu număr atomic mare, exemplu Calciu ($Z = 20$) vor absorbi o cantitate mai mare de energie decât părțile din jur;
2. densitatea (ρ);
3. grosimea;
4. energia fotonilor.

5. *Difuziunea* determină schimbarea direcției fotonilor incidenti, iar pierderea de energie este parțială. *Difuziunea clasică*, coerentă, nemodificată, Thompson-Raleigh, constă într-o ciocnire elastică fără schimbarea lungimii de undă; fotonul incident nu interacționează cu atomul și își schimbă numai direcția.

Interacțiunea radiațiilor electromagnetice cu materia se face printr-o serie de **efecte fizice**:

Excitare (stimulare) când se produce rearanjarea norului electronic.

Ionizare indirectă cu transformarea atomului în ion în urma dislocării unui electron de pe stratul periferic (fotoelectron).

Efect fotoelectric (Moseley) valabil pentru energii joase, sub 300kV și materiale cu număr atomic mare: absorbția fotonului incident cu ejecția unui electron de pe stratul K sau M, care a devenit fotoelectron; își pierde energia prin excitări sau ionizări ale atomilor și moleculelor din jur; atomul este în stare „excitată” prin pierderea unui orbital K sau L, completarea locului liber cu un electron din straturile periferice va duce la eliminarea excesului de energie sub forma fotonilor de fluorescență sau raze X caracteristice.

Efect Compton, valabil pentru energii între 100KeV – 20MeV, nu depinde de numărul atomic. Se produce prin interacțiunea dintre un foton incident și un electron „liber” sau slab legat pe care îl dislocă și îl transformă în electron de recul, care își pierde această energie prin excitare și ionizare, ca fotoelectron; fotonul incident capătă traiectorie modificată devenind foton difuzat cu energie mai mică.

Producerea de perechi predomină pentru energii mai mari de 20MeV; fotonul este absorbit complet, formându-se un electron și un pozitron, care își pierd energia prin excitare și ionizare, pozitronul poate produce radiație de anihilare.

Fotodezintegrarea implică energii fotonice mari, care dezintegrează nucleul.

Interacțiunea radiațiilor corpusculare cu materia

Neutronii produc *ionizări indirecte* prin:

- Difuziune simplă (ciocniri elastice) pentru neutronii lenti, cu transmitere de energie și frânarea neutronilor;

- Ciocniri neelastice pentru neutronii rapizi care produc:

- activare (captură neutronică) cu absorbția neutronului în nucleu, care devine excitat și emite o cantă gamma ce produce ionizare; este valabil pentru neutronii cu energie sub 0,02MeV – reacție n-gamma;

- producere de protoni: reacție n-p cu emisie de protoni pentru energii între 0,5-10MeV; fragmentarea nucleului (spalație) apare la energii peste 20MeV.

Eficacitatea biologică relativă (**EBR**) pentru fasciculele de neutroni rapizi este aproximativ 3.

Efectul biologic este uniform, eliminând datorită **LET** (Transfer Liniar de Energie) înalt variațiile în radiosensibilitate între celulele hipoxice și oxigenate și diferențele dintre fazele ciclului celular.

Electronii și protonii produc ionizări directe

Electronii:

a) radiațiile alfa (nuclei de heliu):
excitări;
ionizări;
radiații de frânare;
captare nucleară.

b) radiațiile beta (electroni de mare energie, pozitroni):
ionizări;
radiații de frânare.

Protonii și alte particule grele încărcate prezintă o doză maximă la o anumită distanță de planul de intrare, terminându-se cu un vârf (Bragg-peak), după care doza scade brusc (fig.16.6). Doza maximă este la 8-12cm de țesut parcurs.

Pionii (mezoni π -negativi) produc explozii în „stele” prin dezintegrarea atomilor cu care se ciocnesc formând atomi mai mici, protoni, neutroni și fotoni gamma.

Noțiuni de radioprotecție. Sisteme și unități de măsură

Noțiuni de radioprotecție

Definiție: protecția personalului, bolnavilor și a populației generale față de iradierea în scop diagnostic sau terapeutic. Poate fi: naturală (determinată de fondul natural de radiații) sau artificială (industrială, medicală); internă (radionuclizi, brahiterapie) sau externă (radioterapie externă).

Legile protecției fizice se aplică și în radioterapie;

- distanța față de sursă;
- factorul timp.

Tipuri de radiații:

Radiații ionizante directe (corpusculare): electroni, protoni, deuteroni, pozitroni, particule α , nuclei..

Radiații ionizante indirecte (electromagnetice): radiații γ , X, acestea cedând energia particulelor ionizante directe.

Doza de iradiere. Unități de măsură.

Sistemul r▶ntgenologic apreciază ionizarea în aer (kerma - reprezintă doza de expunere în aer) exprimată în Coulomb/Kilogram (SI).

$$1\mathbf{R} = 2,58 \blacktriangleright 10^{-4} \text{ C/Kg}$$

Sistemul radiobiologic măsoară doza absorbită pe unitatea de masă (SI).

$$1\mathbf{Gy} = 1\text{Joul/Kg}$$

$$1\mathbf{rad} = 1\text{cGy} = 0,01\text{Gy} \text{ (unitate de măsură veche)}$$

Doza biologică echivalentă reprezintă doza absorbită corectată printr-un factor de calitate al radiației folosite. Este utilizată numai în radioprotecție.

$$1\mathbf{rem} = 100\text{erg/g}$$

$$1\mathbf{Sv} \text{ (Sievert)} = 100\text{rem}$$

Doza maximă admisă (DMA) pentru personalul expus: 50mSv/an - corp, 500mSv/an - membre. DMA pentru populația generală: 5mSv/an. Fondul natural de radiații este de 2 mSv/an.

Doza biologică echivalentă se utilizează numai în radioprotecție - reprezintă produsul dintre doza absorbită și efectivitatea biologică.

Unitatea de măsură este Sievertul.

Unitatea SI = J/kg^{-1} 1 Sv = 0,01 J/kg^{-1} = 100 rem

Doza biologică echivalentă:

$Dq = D$ (doza de energie) $\times q$ (factorul de calitate).

Pentru iradierea internă și radioizotopi se utilizează Curie (SI).

1 Ci = 3,7 $\times 10^{10}$ Bq (Bequerel)

1 Bq = o dezintegrare pe secundă.

Noțiuni de dozimetrie fizică

Pentru măsurarea efectelor biologice produse de radiațiile ionizante, este necesară precizarea noțiunilor de bază (fig.16.7).

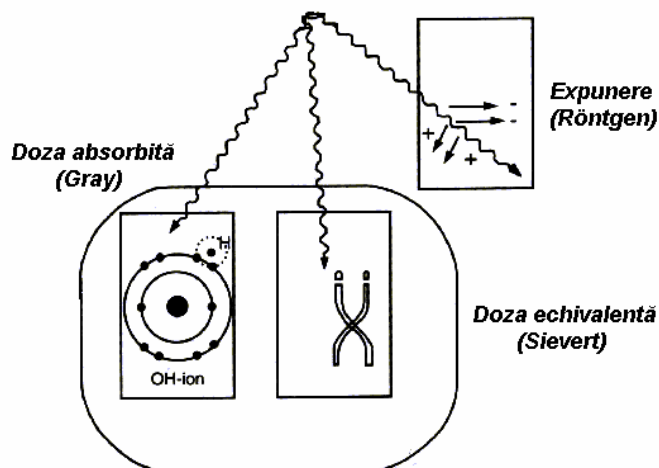


Figura 16.7. Componentele dozei de iradiere

Doza de iradiere poate fi apreciată din punct de vedere al:

1. *Dozei de expunere* - se referă la energia incidentă a radiației în aer. Debitul de ioni se exprimă în C/kg/sec.

2. *Dozei absorbite* - reprezintă energia absorbită pe unitate de masă de țesut.

Transferul liniar de energie (TLE), reprezintă energia transferată mediului străbătut pe unitatea de lungime parcursă ($\text{keV}/\mu\text{m}$). La energii joase, domină efectul fotoelectric, la energii medii (Co^{60}) efectul Compton, iar pentru energii înalte – producere de perechi.

Eficiența biologică relativă (EBR) este direct proporțională cu densitatea liniară a ionizării.

Se referă la diferența de ionizare între diferite tipuri de radiații:

Energia absorbită la iradiere cu radiație standard (Röntgen la 250 kV) =1.

EBR = Energia radiației de 250 keV/ Energia radiației de cercetat

EBR pentru ^{60}Co și a fotonilor cu energii mari 6-40 MeV, este considerată valoare etalon 1 (tabel 16.1).

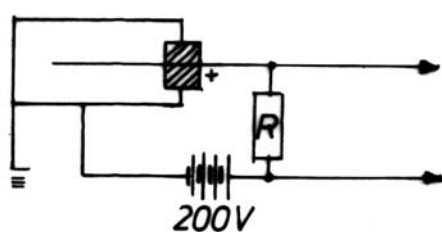
Tip radiații	TLE (keV/ μm)	EBR
Co^{60}	0,3	1
Electroni, fotonii 4-30 MeV	0,3	1
Neutroni 12 MeV	9,5	3
Röntgen 200 kV	2,6	1,18

Tabel 16.1. Factori ce determină calitatea radiației

Felul radiației	Energia	q
Neutroni termici	0,025 eV	3-5
Neutroni rapizi	1MeV	10
Protoni, neutroni, particule α	până la 10MeV	10-20
Ioni grei	nelimitată	20

Tabel 16.2. Factorul de calitate (F. C.) pentru diferite tipuri de radiații

Metodele de detectare se bazează pe măsurarea sau înregistrarea unui număr de atomi sau molecule ionizate.



Camera de ionizare

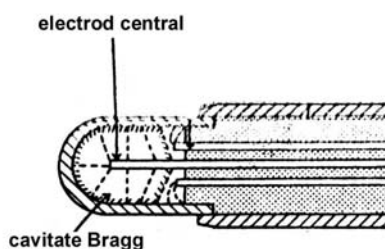


Figura 16.8. Camera de ionizare

Tipuri de detectori utilizați:

1. Detectori fizici

1. 1. Camera de ionizare (fig.16.8).

În principiu, când o particulă încărcată electric pătrunde în interiorul camerei de ionizare, va interacționa cu gazul din interior, producând ioni și electroni liberi; pentru înregistrarea acestora, pe electrozii camerei se aplică o diferență de potențial, astfel încât să nu aibă loc ionizări secundare și astfel, ionii formați să determine apariția unui curent electric ce produce pe rezistența R o cădere de potențial care este culeasă de o schemă electronică etalonată.

1. 2. Camera Wilson.
1. 3. Camera cu bule.
1. 4. Camera de ionizare cu impulsuri. (fig.16.8).
1. 5. Contori proporționali-sunt utilizați în microdozimetrie.
1. 6. Contorul Geiger-Müller (tip α , β , γ).

2. *Detectorii chimici*

- dozimetrie fotografică și dozimetria Fricke.

3. *Contori cu scintilație*

4. *Detectori solizi*

- detectori de radiofotoluminescență (CdS₂);
- detectorul de radiotermoluminescență cu fluorură de litiu.

5. *Contor Cerenkov.*

6. *Detectorul cu cristal.*

7. *Detectorul cu scânteii.*

8. *Detectorul cu semiconductoare:*

- cu cristal semiconductor – Germaniu cu impurități;
- cu joncțiuni semiconductoare p.n.

Tehnici dozimetrice frecvent utilizate:

Supravegherea în radioterapie: fotodozimetrie, dozimetrie stilou (sub 200mR).

Supravegherea în medicina nucleară: cristale de scintilație - pentru radiația încorporată; dozimetrie pentru fotoni și radiația din încăperea (10KeV-20MeV).

Noțiuni de radiobiologie

Etapele de acțiune ale radiațiilor ionizante (fig.16.9)

Etapa fizică (10^{-16} secunde). Evenimentul principal este ionizarea: directă sau indirectă (efect Compton, efect fotoelectric).

Etapa fizico-chimică (10^{-12} secunde)

- acțiune directă: rupturi simple sau duble ale lanțurilor ADN; formare de dimer, cromozomi dicentriți, inelari prin inversiuni, schimburi inegale, deleții, translocății și mutații punctiforme.

- acțiune indirectă - prin radicali liberi ai apei: OH⁻, H⁺ peroxizi. Radioliza apei cu formare de radicali liberi este evenimentul principal. Alte transformări sunt liza macromoleculilor intracelulare, a membranei celulare a ADN-ului cromozomial accentuată de radicalii liberi.

Etapa biologică are 3 componente:

- Etapa biochimică (10^{-6} - 10 secunde), cu reacții de oxido-reducere, urmată de repararea enzimatică a moleculelor lezate, leziunile fiind reversibile.

- Etapa celulară (4 - 14 zile) cu modificări genetice, scăderea mitozelor, moarte celulară; este posibilă repararea leziunilor subletale.

- Etapa tisulară și organică (4 zile – 1 lună), diferă după tipul de țesut. În această etapă se pot produce regenerarea sau repararea.

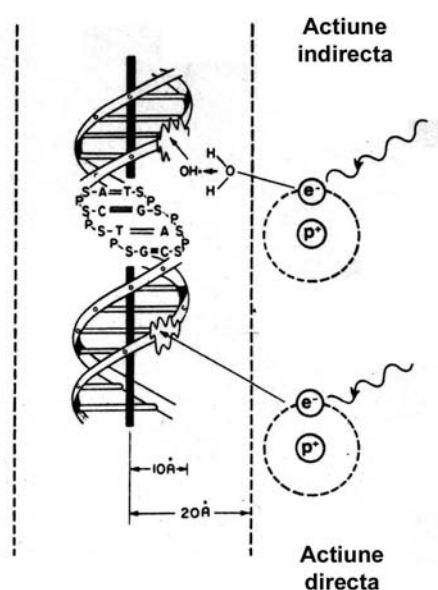


Figura 16.9. Acțiuni directe și indirecte ale radiației

Mecanismele de acțiune ale radiațiilor ionizante

Leziuni letale: Cauza directă a leziunii letale este o ruptură ireparabilă a ambelor brațe ale helixului ADN la mai puțin de 3 baze azotate; decesul se produce prin mutații punctiforme și mitoze inegale, proporționale cu doza și calitatea fascicolului.

Leziuni subletale: rupura unei singure catene a lanțului dublu poate fi reparată prin ligaze.

Leziuni potențial letale sunt leziuni inițial ireparabile dar care pot fi convertite prin diferite mecanisme de protecție celulară: hipoxie celulară cu întârzierea mitozei și favorizarea reparării în G_2 (arest prelungit în faza G_2 a ciclului celular).

1. Acțiunea directă se produce prin impactul fotonilor cu AND-ul celular prin excitări, ionizări, efectul Compton și formare de perechi (fig.16.9).

2. Acțiunea indirectă, secundară, prin radioliza apei. Speciile atomice și moleculare rezultate din radioliza apei sunt: ioni H^+ ; radicalii: OH , OH^- , H_3O , H_2O_2 , HO_2 .

A. Efectele celulare ale radiațiilor ionizante

Leziunile intracelulare apar sub formă de:

- leziuni ale ADN mitocondrial;
- leziunile cromozomilor: rupturi, translocații, deleții, duplicații;
- leziuni oxidative ale moleculelor enzimatică și membranei celulare.

Efectele celulare pot fi:

- inhibiția sau întârzierea mitozei;
- moartea celulară;
- diferențierea celulară.

Inhibiția mitozei

Iradieră afectează celulele care sunt pe punctul de a intra în mitoză, spre sfârșitul lui G_2 , blocând trecerea celulei în faza M. Scăderea cantității de ADN sintetizat apare la

10-12 ore de la iradiere; cu cât iradierea este mai precoce în ciclu, cu atât inhibiția mitozei este mai redusă. După dispariția inhibiției, mitoza se reia dar faza M este mai prelungită.

În funcție de poziția celulei în ciclu:

- Celulele sunt mai sensibile în mitoză M și în faza G₂;

- Rezistența crește în timpul fazei S, la maximum către S tardiv, care este partea cea mai rezistentă a ciclului. Faza G₀ este rezistentă.

Moartea celulară se produce prin leziuni letale unice, acumularea leziunilor subletale și exprimarea leziunilor potențial letale.

Moartea celulară propriu-zisă (necroza) imediată în interfază este rar întâlnită și apare la doze mari, de peste 20Gy, în orice celulă.

Moartea reproductivă mitotică apare în celulele proliferative. Când mitoza se reia după inhibiție celulele mor fie în timpul diviziunii datorită mutațiilor aberante, fie imediat după una sau mai multe diviziuni (moarte clonogenă) prin acumulare de mutații aberante. Apare la doze sub 10Gy, cu excepția spermatogoniilor și a limfocitelor mici, care mor în interfază la numai câțiva Gy.

Apoptoza (moartea celulară programată)

Dacă reparația nu se poate face sau este incorectă, sau incompletă, leziunile reziduale pot avea ca rezultat: inhibiția sintezei ADN, alterarea expresiei genice cu pierderea informației genetice și inducerea morții programate, apoptoza. Apoptoza se desfășoară în mai multe etape, începând cu condensarea cromatinei, fragmentarea nucleului, apariția de corpi apoptotici și fagocitarea lor. Proteina P-53 inhibă ciclul prin complexul de gene „gadd” (Growth Arrest and DNA damage): gadd 45 și inducerea de waf-1/cip 1, Mdm 2. Proteina P-53 coordonează modificările bcl-2/bax, intensifică exprimarea bax și inhibă bcl-2 (bax promovează apoptoza în timp ce bcl-2 promovează supraviețuirea celulei).

Supraviețuirea celulară

Iradierea unui grup de celule este urmată de o scădere a numărului lor; supraviețuirea unora este o funcție exponențială complexă. Moartea exponențială înseamnă că o doză de iradiere distruge întotdeauna aceeași *proporție* de celule și *nu același număr*, existând întotdeauna o probabilitate de supraviețuire.

Studiul morții și supraviețuirii celulare după iradiere se bazează pe iradierea culturilor de celule HeLa utilizând următoarea tehnică (fig.16.10):

I. Se recoltează celule din linia celulară stabilită;

II. Se obțin celule izolate în suspensie în număr cunoscut;

III. Se efectuează atașare pe placă;

IV. Se expune la radiații în doza prestabilită;

V. Se incubează 10-14 zile la 37⁰C;

VI. Se numără coloniile vizibile și se compară cu numărul de colonii de pe placa neiradiată.

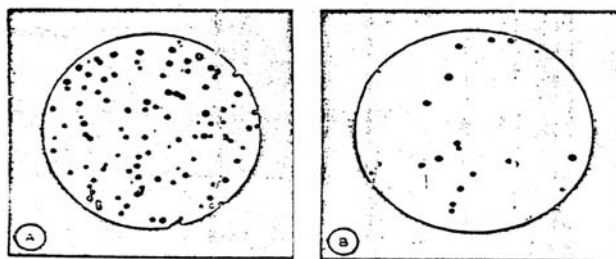


Figura 16.10. Rezultatele iradierii culturilor de celule

Eficacitatea de a forma colonii (plating efficiency) se calculează ca raportul între numărul de colonii formate și numărul de celule utilizate. Estimarea supraviețuirii celulare prin transplantarea celulelor iradiate în vivo este posibilă prin tehnica Hewitt și Wilson, determinându-se numărul de celule transplantate necesar pentru ca tumora să crească. Proporția de celule care se dezvoltă se înregistrează ca o funcție a numărului de celule injectat și a numărului de celule necesar pentru ca tumorile să apară la 50% din cazuri (TD_{50}). Raportul dintre valoarea TD_{50} pentru grupul de control netratat și TD_{50} pentru celulele iradiate indică fracția de supraviețuire.

Componente ale fracției de supraviețuire

Moartea celulară rezultă din două mecanisme diferite (fig.16.11):

- **leziune letală** (single hit): (*efectul α*) prin ruperea simultană a două punți ADN de către aceeași particulă ionizantă;

- **acumulare de leziuni subletale** (multi hit), (*efectul β*) determină umărul curbei doză-efect, iar rupturile duble sunt rezultatul a două rupturi simple succesive.

Porțiunea exponențială este rezultatul acumulării leziunilor subletale, iar partea finală este rezultatul celor două mecanisme letale combinate.

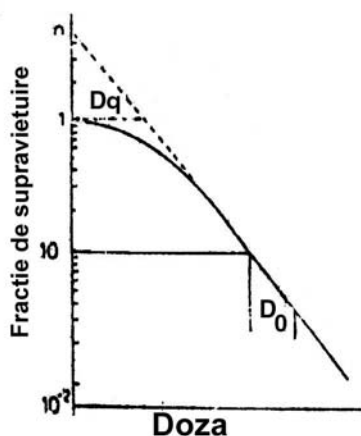


Figura 16.11. Curba de supraviețuire celulară

Restaurarea leziunilor celulare și tisulare după iradiere

Mecanismele care contribuie la diferențierea răspunsului la dozele fracționate, între diferitele feluri de țesuturi sunt cunoscute sub forma celor „4 R” ai radiobiologiei:

Repararea leziunilor subletale.

Repopularea prin creșterea coeficientului de proliferare celulară.

Redistribuția în ciclul celular, resincronizare în diferite faze radiorezistente ale celulelor în ciclu.

Reoxigenarea țesutului tumoral.

1. Reparația

Reparația leziunilor ADN apare la câteva minute-ore de la iradiere, capacitatea de reparare nu este egală pentru toate țesuturile; în general, cele cu răspuns lent au capacitate de reparare mai mare decât țesuturile maligne sau decât cele cu răspuns rapid.

2. Repopularea

Țesutul tumoral se poate repopula din fracțiunea de celule clonogene rămase viabile, observându-se chiar o accelerare a creșterii la 2 săptămâni de la începerea tratamentului, prin ameliorarea vascularizației locale și prin factori de creștere tisulari pe măsură ce masa tumorală se reduce. Țesuturile normale cu răspuns rapid (mucoasa respiratorie și digestivă), se refac cu o rată a repopulării mai mare decât cea a tumorii, această diferență determinând avantajul terapeutic și scăderea toxicității în tratamentele fracționate.

3. Redistribuția în ciclul mitotic

Celulele au radiosensibilități diferite, în funcție de faza ciclului. Iradierea determină numai supraviețuirea selectivă a celulelor aflate în fazele radiorezistente. Celulele supraviețuitoare își scurtează apoi trecerea prin fazele următoare și pot progresa spre faze mai radiosensibile.

În funcție de poziția celulei în ciclu:

- Celulele sunt mai sensibile în mitoză sau în apropierea mitozei și în faza G₂;

Rezistența crește în timpul fazei S, la maximum către S tardiv, care este partea cea mai rezistentă a ciclului.

4. Reoxigenarea

Celulele hipoxice sunt de 2-3 ori mai radiorezistente, fracția de celule hipoxice din tumori variind între 1-30% până la 100% din celulele din ascită.

Fracționarea elimină celulele normoxice iar cele hipoxice sunt reoxigenate devenind radiosensibile. Radiațiile high LET elimină efectul oxigen distrugând atât celulele oxigenate cât și pe cele hipoxice.

Factori fizici modificatori ai radiosensibilității celulare

1. Transferul liniar de energie și eficacitatea biologică relativă.

Eficacitatea biologică relativă crește cu transferul liniar de energie, totuși depinde și de doza administrată. Repararea este redusă, iar efectul fracționării mai mic. Radiațiile high LET elimină efectul oxigen.

2. Efectul oxigen

Radiosensibilitatea depinde de concentrația oxigenului celular: distanța celulei față de capilar (distanța de difuziune a O₂ este 120 μ), presiune parțială de oxigen de 4 mmHg. Hipoxia în țesuturi tumorale determină radiorezistență și poate avea două forme:

a) cronică: dacă oxigenul nu difuzează decât la 120 μ de vas, în centru rămân ariile de necroză, cronic hipoxice și radiorezistente. Creșterea difuziunii oxigenului prin administrarea unui sensibilizator difuzibil este favorabilă;

b) acută: intermitentă în care celulele anoxice vor depinde de perfuzia locală; în acest caz, creșterea fluxului sanguin local este favorabilă prin hipertermie.

3. Efectul fracționării asupra reparației celulare

Pentru radiațiile X și gamma există o reparație a leziunilor subletale. Țesuturile normale repară mai rapid decât cele tumorale. Doza administrată într-o serie de fracțiuni separate prin intervale de timp de mai multe ore face ca numărul de celule normale omorâte de doza aplicată să fie apreciabil redus și țesutul normal să aibă timp pentru reparare completă.

Țesuturile cu răspuns lent (ficat, SNC) la iradiere nu au redistribuție și repopulare, însă au capacitate mare de reparație a leziunilor subletale.

Țesuturile cu răspuns precoce la iradiere, au reparare mai scăzută a leziunilor subletale decât țesuturile cu răspuns lent, dar se repopulează mai rapid în timpul tratamentului fracționat, redistribuția în ciclu e destul de puternică;

Țesutul tumoral are posibilitate de regenerare mare prin accelerarea ratei de creștere, dar mai mică decât țesuturile normale, cu răspuns precoce.

Acțiunea radiațiilor ionizante asupra țesuturilor normale și tumorale

Radiosensibilitatea la nivel tisular

Radiosensibilitatea generală („R 5”) se definește ca o aptitudine a țesuturilor de a răspunde printr-o leziune la o doză de iradiere. Este o noțiune relativă ce exprimă răspunsul la iradiere, fiind diferită pentru celule și țesuturi. Din punct de vedere experimental, se definește ca susceptibilitatea la acțiunea radiațiilor și este măsurată prin panta curbei de supraviețuire (D_0).

Modelul liniar – pătratic al supraviețuirii la iradiere se bazează pe individualizarea a două componente ale radiosensibilității:

- *Radiosensibilitatea inerentă*, esențială este determinată de conținutul în ADN, indiferent dacă celula este normală sau tumorală, ea fiind mai mare în faza G_2 și M și rezistentă în faza S și începutul G_1 ;
- *Radiosensibilitatea aparentă* este determinată de condițiile în care se aplică iradierea: calitatea radiațiilor, presiunea de oxigen, doza fizică, factorul timp, factorul volum.

Forma curbei de supraviețuire variază la nivelul inflexiunii inițiale și terminale în mod diferit pentru efectele precoce acute și cele tardive în funcție de țesut.

- Țesuturile cu răspuns *precoce* au o pantă mai bună la început, comparativ cu cele cu răspuns tardiv, ca rezultat al unei mai mari fracții de supraviețuire în țesuturile cu răspuns tardiv; în timpul fracționării, aceste diferențe în regiunea umărului se repetă zilnic.
- Țesuturile cu răspuns *tardiv* au o pantă inițială mai lentă urmată de o pantă terminală mai acută, în contrast cu cele cu răspuns rapid.

Leziunile tisulare produse de radiații se exercită la 3 nivele:

- Leziunile celulare se bazează pe comportamentul potențial mitotic al celulelor, primul efect este reducerea activității mitotice; celulele stem se reduc în măsură suficientă pentru a produce „insuficiență de organ”.
- Leziunile structurilor vasculare: edem, endarterită obliterantă, fibroză parietală.
- Leziunile stromale: fibroză, apariția de fibrină în stromă, fibroblaști atipici de iradiere.

Efectele iradierii pot fi: acute: primele 6 luni după iradiere; subacute: 6-12 luni de la iradiere; tardive la peste 12 luni.

Evoluția leziunilor este fazică, modificările acute apar în țesuturile cu diviziune rapidă, iar cele tardive în țesuturile cu turnover lent.

- Faza acută și subacută în care apar leziuni celulare urmate de reparare;
- Faza cronică și tardivă în care apar leziuni ale matricei tisulare cu fibroză arteriolo- capilară și interstițială și scleroză.

Țesuturile, după organizarea în compartimente cinetice celulare, se împart în:

1. Cu proliferare rapidă (de tip ierarhizat H): epidermul, măduva osoasă, tractul digestiv, epiteliul seminifer, urotelial, plămânu cu celule alveolare de tip I. Prezintă leziuni acute în timpul iradierii.

2. Proliferare lentă (de tip flexibil F) cu majoritatea celulelor în G_0 , dar cu capacitatea de proliferare la stimuli: stroma vasculo-conjunctivă, neuromuscular de reparație, ficat (resecție), os (fractură), măduva osoasă, țesut limfoid (în infecții), endocrin (sub influența creșterii TSH, ACTH și LH). Prezintă leziuni tardive postiradiere prin afectarea țesutului vasculo-stromal.

3. Neoproliferativ, cu celule mature funcționale în care reparația e posibilă numai prin înlocuire cu țesut conjunctiv: mușchi, rinichi, creier, inimă, măduva spinării, cartilaj, nervi. Prezintă leziuni tardive și ireversibile postiradiere.

Doza de toleranță pentru țesuturi normale

Toleranța organului este determinată de radiosensibilitatea subpopulațiilor de celule stem.

Doza minimă de toleranță TD 5/5 este definită ca doza la care o populație dată de pacienți și expusă la condiții standard de tratament nu dă mai mult de 5% complicații severe până la 5 ani după tratament.

Doza maximă de toleranță (TD 50/5) este doza la care o populație dată de pacienți, expusă la condiții standard de tratament dă 50% complicații severe la 5 ani după tratament.

Factorii relevanți pentru doza de toleranță includ interrelația dintre parametrii terapeutici:

- volumul iradiat – fiecare organ are un spectru de curbe volum expus-doză-răspuns; Decompensarea apare când peste 50% din volumul total al organului iradiat este depășit. În general, doza necesară pentru a produce efecte secundare crește proporțional cu volumul iradiat, cu excepția tractului digestiv și SNC, care se necrozează la doze mari în volume mici.

factorul doză/timp sau efectul fracționării. Mărimea dozei pe fracțiune va determina efectele tardive.

Acțiunea radiațiilor asupra țesuturilor tumorale

Tumorile sunt formate din populații celulare heterogene, înalt proliferative. Ritmul lor de creștere variază în timp, corespunzând inițial unei funcții exponențiale de tip Gompertzian și care apoi, își reduce rata de creștere prin reducerea posibilităților nutritive și apariția de zone anoxice, necrotice centrale.

Factorul de pierdere celulară (q) reprezintă proporția de celule pierdute de țesut sau tumoră. În tumoră, aceasta se datorează morții lor spontane (apoptoză, moarte clonogenă) sau pierderii în ariile necrotice. În funcție de forma histologică s-au putut evidenția și caracteristicile de creștere: timpul de dublare, fracția de creștere și pierderea celulară.

Factorii celulari care determină răspunsul tumoral la iradiere sunt:

- rata de proliferare;
- rata de recrutare în ciclul celular al celulelor „dormante”;
- rata pierderii celulelor;
- rata metastazării;
- selecția fenotipurilor radiorezistente.

Implicațiile clinice ale radiobiologiei

Modelul radiobiologic clasic cuprinde:

- interacțiunea radiației cu ADN;
- rolul hipoxiei cronice;
- curbele de supraviețuire celulară;
- reparația celulară: leziunile subletale și leziunile potențial letale.

Radiosensibilitatea tumorală reprezintă doza necesară pentru a reduce populația celulelor replicative la 37% din numărul inițial pe curba de supraviețuire.

A. Radiosensibilitatea relativă în ordine descrescândă a tumorilor maligne (L. V. Ackerman, I. A. del Regato):

- Tumori maligne ale țesuturilor hematopoietice (limfoame, mielom);
- Seminoame și disgerminoame;
- Sarcom Ewing al osului;
- Carcinom bazocelular cutanat;
- Carcinom epidermoid dezvoltat pe metaplazie din epiteliul cilindric;
- Carcinom epidermoid al mucoaselor, joncțiuni mucocutanate și piele;
- Adenocarcinoame: endometru, mamă, tract gastro-intestinal, glande endocrine;
- Sarcoame părți moi;
- Chondrosarcoame;
- Sarcoame neurogene;
- Osteosarcoame;
- Melanom malign.

B. Radiosensibilitatea bazată pe reducerea tumorii la două luni după iradiere (după date din literatură):

- înaltă: limfom malign, leucemii, seminom;
- relativ înaltă: carcinom orofaringe, esofag, piele, cervix, adenocarcinom, carcinom vezical;
- medie: astrocitom;
- relativ redusă: carcinom tiroidian, mamă, bronșic, hepatic, stomac și pancreas, renal, colon, liposarcom, condrosarcom, osteosarcom, melanom malign;
- redusă: ganglioneurinom malign, leiomiomasarcom, rabdomiosarcom (în afara tipului embrionar);

Radiocurabilitatea tumorilor depinde de localizare, extensie, comportament biologic și factori legați de gazdă, doza și calitatea radiației, tipul de fracționare.

Este o noțiune clinică care se referă la eradicarea tumorilor loco-regionale și reflectă efectul direct al iradierii. Relația dintre doza de iradiere și posibilitatea de control a tumorii este o curbă sigmoidă; relația dintre toleranța țesutului normal și doza letală tumorală determină indicele terapeutic fiind acceptabilă rata curei tumorii de 80-90%, cu 5-10% complicații (fig.16.12).

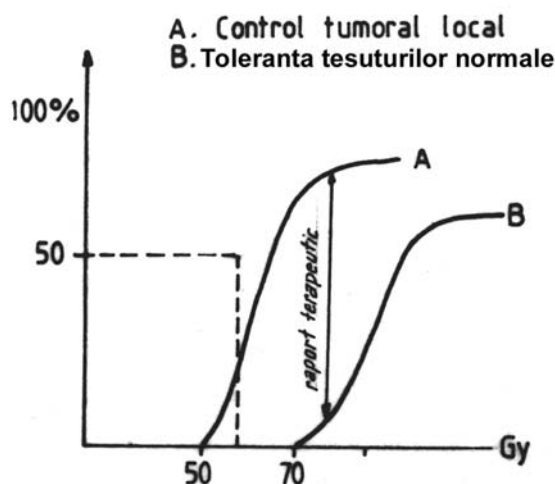


Figura 16.12. Raportul terapeutic

$$\text{Indexul terapeutic (TI)} = \frac{\text{total vindecari fara complicatii majore}}{\text{total iradiati}} \%$$

Răspunsul tumorilor la iradiere depinde de:

- Doză;
- Relația doză-volum tumoral;
- Timpul total de tratament: etalarea (număr de săptămâni sau ședințe de iradiere);
- Fraționarea dozei: doza administrată în fiecare ședință de iradiere.

Alegerea dozei

Doza de control a tumorii: selecția dozei eficace depinde de probabilitatea vindecării față de probabilitatea complicațiilor. Doza de control a tumorii în condiții clinice este definită prin doza la care există 95% probabilitate de a obține vindecarea tumorii (T. C. D. - Tumor Control Dose- 95). Din acest punct de vedere, tumorile sunt clasificate în:

- Tumori puternic radiocurabile: limfoame maligne, seminom, neuroblastom, tumora Wilms, meduloblastom, carcinom spinocelular sau adenocarcinom rezidual după chirurgie, tumori cutanate, laringiene (T_1, N_1): TCD 95 = 35-60Gy.
- Tumori radiocurabile: carcinoame ORL ($T_2 - T_3$), vezică, col uterin, ovar, pulmon: TCD 95 = 60-75 Gy.
- Tumori puțin radiocurabile: carcinoame spino-celulare și adenocarcinoame $T_3 - T_4$. TCD 95 \geq 80 Gy.

Relația doză-volum și răspunsul la iradiere

Toleranța scade cu creșterea volumului, deși pentru controlul local al tumorii mari sau ganglionilor mari, sunt necesare doze mari, în timp ce pentru boala subclinică sunt mai reduse.

Modalități de radioterapie cu fracționare modificată

Fracționarea dozei este una din modalitățile cele mai eficace de ameliorare a raportului terapeutic; ea reduce doza pe fracțiune, utilizând multiple fracțiuni zilnice într-un timp total convențional.

Scheme de fracționare:

1. *Convențională:* 180-200cGy/fracțiune × 5 fracțiuni pe săptămână, la 24 ore interval, 60-70Gy în 6-7 săptămâni.
2. *Hiperfracționarea simplă* se bazează pe creșterea toleranței țesuturilor normale cu răspuns lent și o doză totală mai mare: 2 fracțiuni pe zi, la 6-8 ore interval, 5 zile pe săptămână.
3. *Hiperfracționarea accelerată* previne eșecul terapiei prin regenerarea tumorii în timpul tratamentului: 2 fracțiuni pe zi, la 6-8 ore interval.
4. *Hipofracționarea:* administrează fracțiuni mari de doză 4-8Gy/fracțiune × 1-4 pe săptămână la intervale de 2-5 zile; dozele totale sunt reduse; se utilizează în tratamentul paleativ al tumorilor radiorezistente și cu creștere lentă.

Metode de creștere a eficacității radioterapiei bazate pe radiobiologia experimentală

Teste predictive privind radiosensibilitatea

1. Măsurarea directă: clonogenitatea *in vitro*; estimarea indirectă a supraviețuirii celulelor tumorale și/sau capacitatea de reparație după radioterapie: rupturi ADN și repararea micronucleilor, aberații cromozomice, suprimarea sintezei ADN; fracția de supraviețuire la 2Gy (Deacon 1984) arată o corelație largă între SF₂ și diferitele categorii de tumori clasificate la 5 nivele de radiosensibilitate clinică.

2. Măsurarea parametrilor: *celulari*: citometria cineticii proliferării celulare, timpul de dublare efectiv și ploidia; *extracelulari* ce afectează radiosensibilitatea și presiunea oxigenului în tumoră index vascularitate, pH, imaginea PET a metabolismului tumoral, spectroscopia RMN.

Combaterea hipoxiei

Radiosensibilizatori ai celulelor hipoxice: etanidazol.

Bioeductoare (tirapazamin) și depleția de glutatone cu buthionin sulfoximin.

Creșterea concentrației de hemoglobină înaintea radioterapiei.

Creșterea eliberării oxigenului în țesuturi: perfluorocarboni.

Modificarea fluxului sanguin tumoral: antagoniști de calciu, agenți vasoactivi.

Reducerea afinității hemoglobinei pentru oxigen cu creșterea oxigenării celulare: clofibrat.

Combaterea rezistenței prin hipertermie.

Asocierea chimioterapiei cu radioterapia

Modificatori chimici și biologici ai radioterapiei

A. Terapia cu radiosensibilizatori și radioprotectori

1. Radiosensibilizatorii: cresc citotoxicitatea radiației.

A. Oxigenomimetici – cresc eliberarea de oxigen și reacționează cu radicali liberi radioinduse; agenți electronafinici acționează ca substituenți de oxigen, fiind substanțe avid de electroni.

B. Modularea tiolilor intracelulari

Scăderea sintezei glutatonei (GSH), glutatone intracelular fiind radioprotectorul natural; depleția efectuându-se cu buthionin sulfoximin (L-BSO); dietilmaleat (DEM).

C. Creșterea susceptibilității ADN la iradiere (pirimidine halogenate: bromo-, iododeoxiuridine). Pirimidinele halogenate cresc numărul de rupturi ADN și reduc repararea celulară.

2. Radioprotectorii: diminuează leziunile radioinduse pe țesuturile normale.

Compușii sulfhidrilici (-SH) protejează și împotriva toxicității citostatice: CIS-P, HN₂, CTX.

Radioprotectorii tiolici: amifostina (ethiol) inactivează radicalii liberi, dar trebuie administrați cu 15-30 minute înainte de radioterapie.

B. Terapia cu biomodulatori

1. Cresc răspunsul antitumoral direct al gazdei prin:
 - stimularea numărului de celule efectoare;
 - stimularea producției de mediatori sensibili: limfokine, monokine.
2. Scad mecanismele supresoare.
3. Cresc apărarea gazdei, fiind el însuși un mediator sau efector natural sau sintetic.
4. Cresc capacitatea gazdei de a tolera tratamente citotoxice.
5. Modifică caracteristicile de membrană ale celulei tumorale pentru a crește imunogenicitatea, a modifica caracterele metastazante sau de a face celula mai susceptibilă la mecanismele imunologice sau citotoxice.
6. Previn și reversează transformarea sau promovează maturarea și diferențierea celulelor tumorale.

C. Radioimunoterapia cu radioimunoglobuline:

1. Anticorpii monoclonali anti-CEA cuplați cu ¹³¹I au fost utilizați în metastazele pulmonare și hepatice ale cancerului colo-rectal.
2. ¹³¹I antiferitina în hepatom; ¹²³I anticorpi monoclonali administrați intraperitoneal în cancerul ovarian;
3. Fragmentele FAB, FAB2 cu permeabilitate vasculară crescută;
4. Anticorpi policlonali purificați;
5. Precursori moleculari ai proteinelor asociate tumorii: MIBG, somatostatin.

Radioterapia în practica clinică

Radioterapia singură poate fi:

• *Curativă*

• *Paleativă* (cel mai eficace tratament în metastazele osoase dureroase și cu risc de fractură) având ca scop: citoreducția masei tumorale, obținerea unei perioade fără simptome (durere, obstrucție, hemoragii), supraviețuire prelungită, confortabilă.

Cele mai frecvente *indicații ale radioterapiei exclusive* sunt:

- boala Hodgkin, stadiile I și II A;
- cancerul laringelui;
- cancerul de col uterin;
- cancer de prostată;
- tumorile seminomatoase testiculare stadiile I și IIA;
- cancerul canalului anal;
- cancerul rectal;
- cancerul pielii (cu excepția melanoamelor).

Principalele recomandări ale curieterapiei ce permite administrarea unei doze crescute într-un volum tumoral redus, într-un timp scurt (2-7 zile)sunt:

- cancerul ginecologic (col, corp uterin, vagin);
- cancerul mamar după tratamentul chirurgical conservator;

- cancerele ORL (limbă, planșeu bucal, orofaringe);
- cancerele de vezică urinară;
- cancerele pielii în anumite zone;
- cancerele bronșice endoluminale;
- cancerele esofagiene.

Combinatii radioterapie - chirurgie

Asociață: -preoperator; postoperator; pre- și postoperatorie, intraoperatorie.

Ambele modalități asigură controlul local, modalitățile de acțiune fiind diferite:

Radioterapia preoperatorie

Avantajele teoretice ale radioterapiei preoperatorii sunt:

- sterilizarea celulelor tumorale la periferia tumorii, celule ce sunt cele mai susceptibile de a fi dizlocate și însămânțate cu ocazia intervenției chirurgicale.
- reducerea riscului diseminării tumorale în cursul intervenției chirurgicale.
- reducerea de volum a unor tumori voluminoase, pentru a permite rezecția ulterioară.

Dezavantajele radioterapiei preoperatorii sunt:

- modificarea extensiei reale a tumorii sub aspect anatomo-patologic și aprecierea mai dificilă a factorilor prognostici: pacientul este iradiat înaintea unei stadializari posibile la momentul explorării chirurgicale.
- întârzierea intervenției chirurgicale cu riscul de a lăsa să evolueze leziunea tumorală nedetectabilă la bilanțul inițial și aflată în afara câmpurilor de iradiere.
- creșterea riscului complicațiilor postoperatorii: întârzierea cicatrizării plăgilor postoperatorii, fibroza, limforagie postradică; dacă intervalul de timp între radioterapie și chirurgie depășește 2 luni modificările vasculare sunt definitive și fibroza postradică reprezintă un factor defavorabil pentru intervenție. Este demonstrat astăzi că o doză de 40-45Gy preoperatorie, nu împiedică mult gestul chirurgical, deși uneori implică o întârziere a cicatrizării.

Radioterapia postoperatorie

Prezintă o serie de *avantaje* precum: indicație mai precisă, în funcție de datele explorării chirurgicale și anatomopatologice, volumul tumoral de iradiat este mai bine definit prin constatările chirurgicale și uneori de unele repere intraoperatorii (clipsuri metalice), se poate administra după cicatrizarea plăgii și exclude acel grup de pacienți ce nu ar prezenta un beneficiu datorită absenței radiosensibilității sau indicației radioterapiei postoperatorii.

Dezavantajele acestei proceduri sunt: absența efectului asupra însămânțării celulelor maligne cu ocazia gestului chirurgical. Alterarea vascularizației tumorale și creșterea riscului de radiorezistență, posibilitatea riscului complicațiilor postradioterapie pelvină și abdominală (alterări sclerotice cicatriciale cu blocarea circulației venoase limfatice și suferința trunchiurilor venoase).

Radioterapia intraoperatorie

Radioterapia intraoperatorie constă în iradierea, cu abdomenul deschis, pe masa de operație a unor tumori profunde după expunerea chirurgicală. Radioterapia intraoperatorie a fost redescoperită odată cu utilizarea energiilor înalte cu electroni sau fotoni și necesită un echipament particular: sală de operație apropiată de sala de iradiere, condiții speciale de sterilitate, echipe antrenate de chirurghi, anesteziști, radioterapeuți. Indicațiile sale rămân încă experimentale pentru cancerle de stomac și rect.

Radiochimioterapie

Metodele terapeutice având posibilități diferite, scopul combinării lor este îmbunătățirea controlului neoplaziei - radioterapia în controlul locoregional, iar chimioterapia atât în controlul local, cât și sistemic.

Cooperarea spațială se referă la puncte de atac diferite local sau la distanță (controlul heterotopic) și, concomitent, în același loc (controlul idiotopic). Chimioterapia poate steriliza extensia microscopică din afara volumului iradiat, iar radioterapia poate steriliza celulele tumorale din focarele „sanctuar”, unde citostaticul nu ajunge în cantitate suficientă.

Mecanisme de interacțiune independente (independent cell kill) aditive și sinergice sau diferite reduc apariția celulelor rezistente la fiecare modalitate terapeutică aplicată separat, fără creșterea în paralel a efectelor toxice pe țesuturile normale.

Creșterea indicelui terapeutic, prin sensibilizarea celulelor hipoxice, fracționare, oxigenare tisulară.

Procesele care trebuie exploatate în scopul creșterii controlului tumoral sunt, de fapt, proprietățile diferențiale ale tumorilor și/sau țesuturilor normale - creșterea efectului la nivelul tumorii, cu scăderea efectului la nivelul țesuturilor normale: indexul terapeutic.

1) Instabilitatea genică a tumorilor poate fi inițial combătută prin eliminarea clonelor radio-rezistente sau chimio-rezistente, printr-o modalitate combinată, administrată de la început.

2) Repopularea după radioterapie se accelerează prin reducerea tumorii și ameliorarea nutriției și chimioterapia administrată după radioterapie la câteva zile ar putea exploata acest răspuns, dar va afecta concomitent și țesuturile normale, care se repopulează rapid după iradiere.

3) Efecte pe ciclul celular, prin prevenirea redistribuției în fazele rezistente ale ciclului, prin stimularea celulelor neoproliferante să intre în ciclu.

4) Hipoxia celulelor tumorale, prin sensibilizarea celulelor hipoxice, ameliorarea distribuției oxigenului și creșterea recrutării în ciclul celular.

5) Liza celulară postchimioterapie, prin stimularea morții celulare cumulative și reducerea rapidă a masei tumorale, permite administrarea de doze mari de iradiere în volume mai mici sau/și creșterea biodisponibilității citostaticului.

În tumorile solide, din punct de vedere al schemei temporale, administrarea poate fi:

1. **Concomitentă**, favorabilă în cancerul anal, vezical, localizări ORL și sarcoamele de părți moi;

2. **Secvențială**, în care crește atât controlul local, cât și cel sistemic: neoplasm mamar, carcinom pulmonar cu celule mici și tumorile pediatrice, în limfoame în scopul creșterii controlului local.

Bazele fizice și metodice ale dozimetriei pentru fasciculele de radiații cu utilizări clinice

Geometria fascicolului de radiații (fig.16.13):

- **Fascicolul de radiații** se definește ca fiind radiația primară emisă de o sursă careia i se pot impune dimensiuni și forme variabile printr-un sistem de colimare.

- **Câmpul de iradiere** corespunde suprafeței de secțiune a fascicolului de radiații, perpendicular pe axul central; poate fi precis delimitat.

- **Distanța sursă-tumoră (DST)** corespunde distanței între planul frontal al sursei și centrul tumorii; ea poate fi la aparatele cu montaj izocentric 80-100 cm.

- **Axa fascicolului** este axa de trecere prin centrul geometric al sursei și prin centrul geometric al colimatorului.

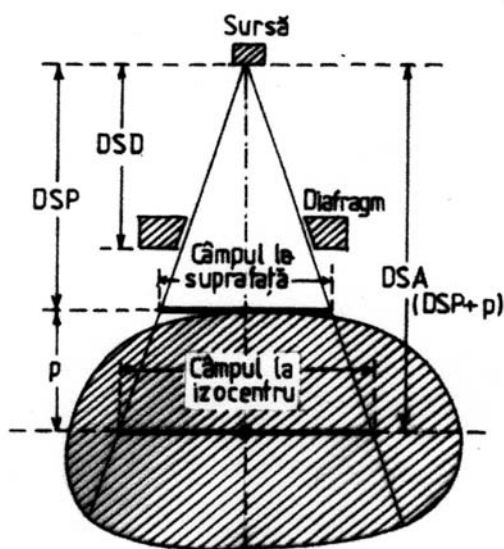


Figura 16.13. Parametrii geometrici ai fascicolului de radiații

Planul terapeutic

Planul terapeutic în radioterapie

Planificarea tratamentului în radioterapie este sinonimă cu localizarea tridimensională a volumului țintă, prescripția dozei, tehnica de iradiere, doza zilnică, doza la structurile critice, fracționarea dozei, doza totală, modalitățile de administrare pentru a obține distribuția dorită în volumul țintă și documentarea dozei.

Volumul țintă clinic include volumul tumoral format din tumora macroscopică și extensia sa microscopică la care se adaugă o margine biologică care cuprinde posibila extensie subclinică, nedetectabilă (fig.16.14).

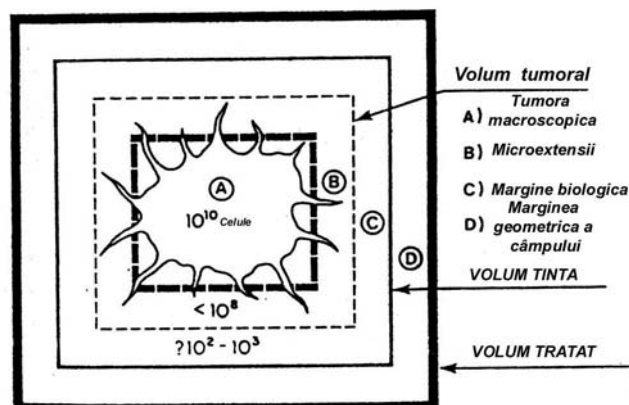


Figura 16.14. Reprezentarea volumelor de iradiere

Volumul tumoral este un volum-țintă clinic de ordinul I; dacă ganglionii regionali sunt sau se presupune că ar putea fi invadați, ei vor forma un volum țintă de ordinul II.

Dacă tumora a fost îndepărtată chirurgical și se efectuează radioterapie postoperatorie, atunci volumul țintă include patul tumoral cu posibile restanțe macro- sau microscopice și/sau ganglionii regionali.

Volumul țintă planificat cuprinde în afara volumului tumoral și microextensiile (marginea biologică) și o altă margine de siguranță care este necesar să fie iradiată pentru a limita erorile datorate poziționării, imobilizării, mișcărilor organelor în timpul respirației.

Volumul de tratament ar trebui să corespundă în condiții ideale cu volumul țintă; datorită posibilităților aparatului de terapie și a energiei fotonilor, este necesar de a iradia cu doza prescrisă, volume mai mari ca volumul țintă.

Selecția dozei depinde de probabilitatea vindecării față de probabilitatea apariției complicațiilor (indicele terapeutic), de scopul propus: curativ sau paleativ.

- *Doza curativă* .Doza curativă în volumul țintă pentru tumori clinic demonstrabile (10^8 celule) variază de la 60Gy (T_1) la 70-80Gy (T_4 peste 5 cm) în administrare și fracționare convențională, 200cGy/fracțiune, 5 zile pe săptămână. Boala microscopică subclinică (10^5 celule) necesită pentru sterilizare 45-50Gy.

- *Doza paleativă* reprezintă 75-80% din cea curativă.

Etapele planificării radioterapiei (fig.16.15)

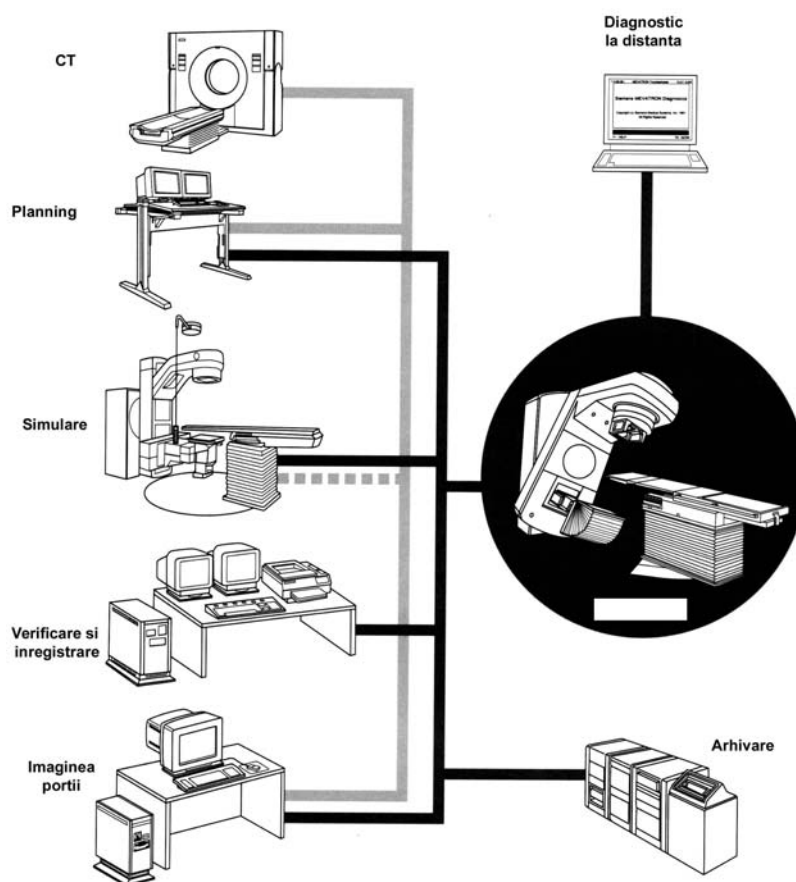


Figura 16.15. Etapele planificării tratamentului

Preplan terapeutic:

Evaluarea clinică și stadializare TNM.

Intenția terapeutică: radicală sau paleativă.

Alegerea tratamentului: chirurgie, radioterapie, chimioterapie.

Planul de radioterapie:

Descrierea tratamentului.

Metoda de imobilizare a pacientului.

Achiziția de imagini a volumului tumoral (VT) și a datelor despre pacient

Delimitarea volumelor țintă (clinic tumoral, prelungiri microscopice și volumul planificat, volumul tratat) la simulator (fig.16.15).

Alegerea tehnicii de iradiere și setarea parametrilor de iradiere (colimare, gantry).

Trasarea izodozelor.

Administrarea tratamentului:

Prescrierea dozei.

Implementarea planului pe masa de tratament, efectuarea de filme de control.

Verificări: suprapunerea câmpurilor (simulator- aparat de radioterapie), dozimetrie clinică pentru determinarea distribuției dozei în volumul țintă.

Asigurarea unei reproductibilități a administrării zilnice a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului: săptămânal se evaluează răspunsul tumoral și efectele secundare.

Înregistrarea și raportarea tratamentului administrat.

Asigurarea controlului calității pe tot parcursul procesului.

Evaluarea supraviețuirii fără semne de boală și a recidivei loco-regionale.

Limitele radioterapiei**1. Factori clinici:**

- aprecierea clinică inadecvată a tumorii și formelor solide de extensie – adenopatie regională și metastaze la distanță.

2. Factori fizico-tehnici:

- definirea inadecvată a volumului de tratat;
- planificarea inadecvată cu distribuția neomogenă a dozei;
- erori de reproductibilitate prin tehnici inadecvate de poziționare și imobilizare a pacientului pe masa de tratament;
- lipsa tehnicilor adecvate de verificare dozimetrică.

3. Factori biologici:

- volum tumoral mare cu hipoxie celulară;
- reparația leziunilor subletale și potențial letale între fracțiunile de doză;
- variația radio-sensibilității în ciclul celular;
- lipsa cunoașterii cineticii celulare umane și a echivalenților biologici pentru scheme diferite de fracționare;
- toleranța limitată a țesuturilor normale la iradiere.

4. Alți factori:

- statusul de performanță fizică și nutrițional, boli asociate, tratamente anterioare.

Elemente de radiopatologie

Organismul este deosebit de radiosensibil la iradierea în întregime. Evident că modificările clinice sunt în funcție de faptul dacă iradierea a fost relativ localizată sau generalizată. Toleranța organismului variază în funcție de caracterul radiației – calitate, volum, doză, timp. În general, efectul biologic este proporțional cu: doză × volumul/timp.

Doza letală 50 (DL 50/60 zile) = 3,5Gy pe întregul corp; DL 100 = 10 – 20Gy.

Sunt utilizate scări de toxicitate radioindusă RTOG, EORTC sau SOMALENT care apreciază gradul toxicității tratamentului pentru fiecare țesut/organ normal supus iradierii.

Efecte generale acute:

„Răul de radiații”: oboseală, inapetență, sindrom depresiv;

Sindromul hematopoietic: scăderea leucocitelor ($< 2.000/\text{mm}^3$); scăderea trombocitelor ($< 50.000/\text{mm}^3$). În situația când supraviețuiește manifestărilor intestinale la nivelul 4,5-10Gy; după 1-3 săptămâni, perioadă de latență, apare pancitopenia.

Efecte locale acute și tardive

1. La nivelul pielii

Leziuni acute: „arsura de raze”, eritem, epidermita uscată, epidermita exsudativă (buloasă, erozivă), necroză. Regenerarea epidermului se face din stratul bazal, în sens orizontal, după 2-6 zile, iar pe verticală la 10-30 de zile.

b) Leziunile cronice apar tardiv după 5-10 ani sub formă de leziuni de hiperkeratoză, sclero-atrofice sau ulcerative cu potențial malign, fibroză subcutanată, posttelecobaltoterapie.

2. La nivelul cavității orale:

- mucozite acute;
- ulcerații;
- xerostomie tardivă.

3. Volume țintă ce cuprind și măduva roșie hematopoietică:

Răspunsul hematologic acut periferic începe inițial cu scăderea numărului leucocitelor polinucleare neutrofile, limfocite și trombocite, refacerea se face în ordine inversă. Din măduvă scad eritroblaștii, mielocitii și megacarioblaștii. Anemia este mai tardivă, vârful maxim de depleție celulară apărând la 30 zile. Clinic, se manifestă prin sindrom hemoragic și infecțios. Leziunile cronice determină:

- fibroză medulară,
- aplazie medulară, apare după iradierea terapeutică segmentară cu 30Gy în funcție de volumul medular inclus în câmpul de tratament;
- apariția de leucemii la 2-4 ani;

4. Tractul digestiv

a) *intestinul subțire și esofagul.*

Leziuni acute(30Gy): eroziuni, edem, ulcerații.

Leziuni cronice (după 45-50Gy):

- intestinale – atrofia vilozităților, stenoza, ulcerații, fistule.
- rectosigmoid și rect – depind de doza combinată prin brahiterapie și radioterapia externă.

b) *hepatice*: hepatita radică apare la 25Gy, cu insuficiență hepatică la 35Gy; leziunea de bază este tromboza venei centrale a lobulului hepatic.

5. *Gonade* – 100-200cGy opresc temporar activitatea testiculară cu depopularea de spermatogonii și refacerea la aproximativ 70 zile; doze de 500-600cGy pot induce sterilitate definitivă. Amenoree temporară apare la 300cGy și definitivă la 1200cGy.

6. Cordul

Leziuni acute: pancardita, pericardite la 40Gy; miocardopatie la 50Gy; este afectată stroma vasculo-conjunctivă a miocardului, cu fibroză interstițială și îngroșarea capilarelor.

Leziuni cronice: pericardita cronică constrictivă.

7. Rinichi și tract urinar

Nefrita radică – forma hipertensivă, leziunea inițială fiind la nivelul ghemului arteriolar glomerular.

Strictura ureterală.

Cistita radică, formă acută și cea tardivă, cu ulceratii, hemoragii și fistule, fibroză.

8. Plămân

Leziuni acute: pneumonita.

Leziuni cronice: fibroza pulmonară în „geam mat” ce reproduce câmpul geometric de iradiere.

9. Osul și cartilajul de creștere

Iradierea cartilajului de creștere duce la atrofie. Absorbția puternică în os a radiației Röntgen convențională 250 kV poate duce la radionecroze tardive.

Osteonecroza mandibulei, apare când există infecții dentare sau extracții în câmpul de iradiere.

Osteosarcoamele pe zona iradiată apar tardiv, după 5 -10 ani.

10. Ochiul - cataractă radică; xeroftalmie; iridociclită.

11. Sistemul nervos central este relativ radierezistent până la 20-40Gy, în funcție de volumul iradiat.

Encefal: necroza focală în substanța albă la 55Gy;

Măduva spinării: mielită tranzitorie la 45Gy; mielită transversă după 50Gy.

12. Glande endocrine (45Gy):

Tiroida: hipotiroidism;

Hipofiza: panhipopituitarism;

Corticosuprarenala: hipocorticism.

Tratamentul reacțiilor adverse postiradiere (tab.16. 3).

Țesut normal	Efecte acute	Simptome și semne	Tratament
Piele	Eritem, descuamare uscată și umedă, epilare	Eritem, prurit, durere	Talc, steroizi topici, antibiotice topice pentru suprainfecții
Mucoasa faringiană	Mucozita	disfagie, hipersecreție odinofagie, halitoza cu suprainfecții	Igienă orală, gel xilocaină, analgezice, antibiotice pentru suprainfecții
Esofag	Esofagita	Disfagie, odinofagie	Xilocaină, analgezice, antibiotice
Plămân	Pneumonita	Tuse, dispnee Durere pleurală	Observație, corticosteroizi în stări grave, excepție pneumonia

Intestin	Gastroenterita	Grețuri, vărsături crampe, diaree	Antiemetice, în câmpuri largi cu doze crescute, antidiareice, dietă
Vezița urinară	Cistita	Disurie, polakiurie	Analgezici locali (piridium)
Rect	Proctita	Tenesme	Anticonstipante, analgezice
Măduva osoasă	Citopenie	Astenie, hemoragii, neutropenie febrilă	Tranfuzii, reducerea timpului și volumului de iradiere, rolul citokinelor ?

Tabel 16.3. Efectele acute ale radioterapiei

Efectele genetice ale iradierii

Efectul mutagen al radiațiilor a fost demonstrat inițial pe *Vicia fava* și *Drosophila* de către Muller. Ulterior, se stabilește că acest efect se datorează consecințelor modificării acizilor nucleici din genomul celular. Există o relație strânsă între aberațiile cromozomice după iradiere și moartea reproductivă sau/și transmiterea acestora la descendenți. Radiațiile ionizante cresc rata mutațiilor; iradierea gonadelor poate duce la apariția de anomalii genetice la descendent.

1. Aberații cromozomice: radiațiile ionizante produc leziuni cromozomice de formă, număr, structură. Se observă modificări:

- ale structurii cromozomice sub formă de cromozomi dicentrici, inelari; translocație; fragmente acentrice;
- goluri acromatice (gaps);
- aberații numerice: aneuploidie; poliploidie.

2. Mutații genice

În afara aberațiilor cromozomiale grosolane, se pot obține leziuni ADN la nivelul unui singur nucleotid al secvenței de bază; leziunile sunt denumite mutații genice sau punctiforme; se produc, în general, deleții mici, citologic nevizibile. Procesul este reversibil; numărul mutațiilor crește cu doza, dar pot fi întâlnite și la doze foarte mici; nu există o doză prag sub care nu există acțiune mutagenă.

Tipuri de mutații genice:

- autosomale dominante sau legate de sex;
- recesive;
- cu transmisie neregulată

Efecte observabile la om:

Iradierea produce modificări în funcție de stadiul de gestație. În orice stadiu de gestație se observă modificări – moarte în perioada de implantare, malformații în organogeneză, hipoplazii tisulare în perioada fetală:

- perioada de preimplantare - blastogeneză (primele 10zile) poate provoca rezorbție;
- perioada de embriogeneză – organogeneză majoră (10-40 de zile) apare avort sau malformații;
- perioada fetală – oprire în creștere.

Efectele teratogene ale iradierii la făt

Efect letal: după 4Gy la 40% din cazuri.

Din datele UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) se apreciază că:

- dozele moderate de 200cGy înainte de 2-3 săptămâni de gestație duc la avort;
- între 4-11 săptămâni – malformații severe la cei mai mulți; la 10cGy – risc malformativ de 2-5%o.
- între 11-16 săptămâni – malformații ale scheletului, genitale, întârzierea creșterii, microcefalie (1Gy), întârziere mintală (>0, 4Gy); retard mental sever (0,1Sv).
- între 16-30 săptămâni – nu produce anormalități mari structurale, dar poate da modificări funcționale.

Se estimează că riscul pe unitatea de doză absorbită este de 200 - 250 de decese prin cancer în plus la 104 persoane în primii 10 ani de viață, ½ fiind leucemii, ¼ tumori ale sistemului nervos (UN77).

Efectul expunerii parentale

Expunerea parentală la 1rem pe generație la 1 milion de nașteri va putea da o serie de anomalii cromozomice și mutații genice suplimentare de număr sau formă; autosomale dominante sau legate de sex și cu transmisie neregulată. S-a observat o rată crescută de aberații cromozomice la cei care lucrează în mediu cu radiații și o creștere a anomaliilor congenitale la copiii acestora. Însă, creșterea în raport cu incidența naturală a mutațiilor spontane este mică. Nu apare nici o diferență statistică când se compară 30.000 de subiecți la care cel puțin un părinte a fost iradiat și 40.000 de martori, chiar când dozele recepționate sunt în medie mai ridicate. Expunerea ambilor părinți cu 1cGy crește frecvența anomaliilor genetice de la 0,02 la 0,15 (ICRP).

Iradieria celulelor gonadice cu 40rad. gonadă dublează riscul de mutație spontană, la 30rad crește riscul recesiv cu 1% pentru generațiile ulterioare. Se recomandă ca până la vârsta de 30 ani, să nu se primească pe gonade (bărbat) > 10cGy, din aceasta fondul natural este de 4cGy.

Conduita în cazul iradierii femeii gravide: trebuie să se țină cont de doza la embrion sau făt, momentul iradierii și momentul prezentării la consultație. Riscul malformativ este mare la doze peste 10-20cGy și se recomandă întreruperea dacă e în perioada de organogeneză. Sub 5cGy, riscul e mic, dar dacă sarcina e sub 10 săptămâni, se recomandă întreruperea sarcinii.

Efectele tardive ale radiațiilor. Carcinogeneza

Simplele observații empirice au demonstrat apariția mai frecventă a cancerului la indivizi expuși la radiații, atât în expunerea generalizată, cât și în cea localizată, atât cea externă, cât și cea internă, prin incorporare de substanțe radioactive.

1. După radioterapie, în afecțiuni benigne:

1. 1. În spondilita anchilopoetică iradiată cu doza de 2-6Gy pe rachis (50% din măduva osoasă), frecvența leucemiilor crește de 5 ori.

1. 2. După iradierea timusului: poate apare cancerul de tiroidă (nu se observă la dozele de ¹³¹I utilizate în tratamentul hipertiroiziilor).

1. 3. Iradierea mastitei postpartum și a tumorilor benigne ginecologice – leucemii.

1. 4. Iradierea în scopul epilării scalpului la copii – tumori de sistem nervos.

1. 5. După iradierea angiofibromului juvenil și iradierea tumorilor cu mieloplaxă, osteosarcoame.

2. După radioterapia antitumorală

1. În cancerul de col se observă o creștere a cancerului de rect și vezică, dar nu leucemii.
2. În boala Hodgkin, riscul apariției leucemiilor acute crește după asocierea chimioterapiei cu agenți alkilanți.
3. Iradierea leucozelor cronice și condiționarea grefei de măduvă –leucemii.
4. ^{32}P asociat cu clorambucil în policitemie – leucemii.

3. După radiodiagnostic:

1. După fluoroscopii repetate toracice – cancer mamar la tinere. Timpul mediu de latență pentru femeile cu vârste între 15-25 ani este de 22-25 ani.
2. După Thorotrast 228 – angiosarcom hepatic.
3. Examen radiologic obstetrical – leucemii.

4. Expunerea profesională la radiații ionizante

1. Radiologi – leucemii, cancere cutanate;
2. Industria nucleară – mielom, leucemii, cancer bronșic;
3. Izotopi radioactivi (Radium) – osteosarcom.
4. Minerii în minele de uraniu (Radonul) – cancer pulmonar.

Concluziile extrase din raportul BEIR (Biological Effects of Ionizing Radiation)

III 1980 apreciază următoarele:

1. Aproape toate țesuturile corpului sunt susceptibile la inducerea de tumori.
2. Țesuturile variază considerabil privind sensibilitatea la inducerea de tumori.
3. Locurile unde se pot produce tumori prin iradierea întregului corp sunt: sân, tiroidă, pulmon, organe digestive.
4. Vârsta la expunere și la momentul diagnosticului are o importanță variabilă.
5. Perioada de latență e foarte lungă (decade) pentru cancere și mai scurtă pentru leucemii.
6. Interacțiunea dintre gazdă și factorii de mediu (ex. influențele hormonale, expunerea și la alți carcinogeni, instabilitatea genetică a gazdei) – joacă un rol semnificativ în inducerea tumorilor.
7. Relația doză-răspuns la multe modele animale sunt cantitativ similare cu acelea pentru inducerea de tumori umane, dar uneori riscul cantitativ direct extrapolat de la animal la om nu este relevant.

Mecanismele radiocarcinogenezei

1. Efectul de inițiere este imediat și ireversibil.
2. Mulți carcinogeni sunt mutageni.
3. Frecvența transformării celulare produsă de un carcinogen este maximă dacă expunerea apare înainte sau în timpul sintezei ADN.
4. Puterea carcinogenetică se corelează cu capacitatea cu care se leagă covalent de ADN.
5. ADN-ul modificat servește ca material pentru replicarea ulterioară și fixează modificarea neoplazică.
6. Susceptibilitatea crescută la cancer se observă la cei care au genetic incapacitatea reparatorie ADN; sunt implicate mai multe locusuri care nu pot fi reparate (ex. tandem repeats) sau alte modificări genetice decât mutațiile punctiforme.

Ipoteza celor 2 evenimente în transformarea prin radiații (Kennedy-Little) implică:

- instabilitate genetică ca răspuns la leziunile nespecifice.
- transformare malignă în celulele progenitor după mai multe replicări celulare.

Leziunea majoră este mutația, deleția, inversiunea sau translocația secvențelor ADN, mecanism de activare a oncogenelor.

Leziunile ADN produse de fotoni sunt:

- Ruptura unei punți glicozidice
- Ruptura simplă a lanțului la nivelul zahar-fosfat.
- Ruptură dublă, a ambelor catene, produse în interfază pe cromozomi separați, producând fragmente care se pot uni dând inele acentrice având ca rezultat o deleție sau mutații transmisibile ereditar în celulele germinale sau transformare malignă în cele somatice.

Inițierea este rezultatul:

- activării unei protooncogene prin mutație;
- inactivării homozigote sau deleția unei antioncogene.

Promotia – este independentă de efectul mutagen al radiației; ea necesită expuneri repetate, în doze mici, la agentul promotor; se pot promova efectele inițiatore prin radiației sau substanțe chimice.

Progresia este un proces prin care generații succesive de celule neoplazice își cresc heterogenitatea prin presiunea selecției.

Bibliografie selectivă

1. Bădulescu F.- Oncologie generală. Curs pentru studenți, Universitatea din Craiova, 1997.
2. Bild E.- Introducere în Radioterapie și Radiooncologie, Editura Speranța, 2000.
3. Bonadonna G., Robustelli della Cuna- Medicina oncologică, 6 edizione, Masson, Milano 1999.
4. Casciato D.A., Lowitz B.B.- Manual of clinical oncology 3rd ed. Little Brown & Co, Boston, 1995.
5. Daly N.- Schweitzer- Cancérologie clinique, Masson, Paris, 1998.
6. De Vita V.T., Hellmann S., Rosenberg S.(ed) - Cancer principles and practice of Oncology, 6th edition, Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
7. Ghilezan N.- Oncologie generală, Editura Medicală, București, 1992.
8. Horowich A. (ed)- Oncology, 1st edition, Chapman & Hall, London, 1995.
9. Larra F.- Manuel de Cancérologie, Edit. Doin, Paris, 1989.
10. Miron L.- Oncologie generală, Ed. Egal, Bacău, 2000.
11. Nagy V., Ghilezan N.- Curs de oncologie pentru studenți, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Editura Mediamira, Cluj-Napoca, 1999.
12. Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J., Wagman L.D.(editori) - Cancer management: a multidisciplinary approach, 2th edition, Huntigton, New York, 1998.
13. Pollock R.E. (ed)- International Union Against Cancer- Manual of Clinical Oncology, 7th edition, Wiley-Liss, New York, 1999.
14. Rosenberg S.A.- Principles of surgical oncology în De Vita Jr., Hellman S., Rosenberg S.A.- JB Lippincott Raven, 5th edition, Philadelphia, 1997.
15. Rubin P.- Clinical Oncology- A multidisciplinary approach for phisicians and students, 7th edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1993.
16. Ruddon W.R.- Cancer biology, 3th edition, Oxford University Press, New York, 1995.
17. Tannock I.F., Hill P.R.- The basic science of oncology, 2th edition, Mc Graw Hill International, 1992.
18. International Union Against Cancer- Manual of Clinical Oncology, 6th edition, Springer-Verlag, Berlin, 1994.

CAPITOLUL 17

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTICANCEROASE

Date generale

În boala canceroasă există două mari categorii de tratamente:

→ *loco-regionale*: chirurgia și radioterapia;

→ *sistemice*: chimioterapia, hormonoterapia, tratamentele biologice (cu modificatori biologici ai răspunsului imun) și terapia genică.

Numeroase neoplazii, precum leucemiile și limfoamele, se manifestă ca boli neoplazice generalizate la momentul diagnosticului, ce nu pot fi controlate prin terapiile locale.

Alte cancere metastazează înainte ca acestea să fie diagnosticate, iar terapiile chirurgicale și radioterapia nu sunt eficiente. O situație frecventă este aceea în care numeroase tumori solide prezintă caracteristici biologice de agresivitate înaltă și dezvoltă metastaze la momentul diagnosticului.

Pentru pacienții din această categorie de risc crescut este necesară administrarea unei terapii sistemice eficiente.

Astăzi, prin terapii sistemice se înțeleg acele terapii cu: *citostatice citotoxice, agenți hormonalți sau modificatori biologici ai răspunsului imun ce pot afecta celulele canceroase din întreg organismul*.

Termenul clasic utilizat pentru tratamentul cancerelor cu agenți citostatici sau citotoxici este *chimioterapia*. Inițial, chimioterapia (CHT) a fost tratamentul de elecție al metastazelor. Scopul principal al tratamentelor cu agenți chimioterapici este prevenirea ca celulele canceroase să se multiplice, să invadeze, să metastazeze și în final să ucidă gazda. Chimioterapia cancerului, precum aceea a bolilor infecțioase, se bazează pe principiul *toxicității selective*, după care o substanță anti-tumorală se definește ca o substanță citotoxică care ucide selectiv celulele tumorale, fără a afecta celulele normale.

Majoritatea citostaticelor actuale își exercită efectele asupra multiplicării celulare și creșterii tumorale. Deoarece multiplicarea celulară este o caracteristică a majorității celulelor normale și canceroase, citostaticile exercită efectele toxice asupra tuturor celulelor cu o rată rapidă de diseminare precum: măduva osoasă, celulele germinale sau celulele mucoaselor.

Scopul selecției unui citostatic eficient este acela de a identifica agenți citostatici cu efect puternic inhibitor al creșterii celulelor tumorale dar cu efecte minime asupra celulelor normale.

Cinetica celulară și specificitatea de ciclu a citostaticilor

Agenții chimioterapici pot fi grupați în funcție de acțiunea asupra celulelor în ciclul celular (nu în G_0); dacă celulele sunt în ciclul celular, activitatea acestora este mai crescută în anumite faze ale ciclului.

Majoritatea citostaticilor nu aparțin exclusiv unei singure categorii. Cu toate acestea, această clasificare poate fi utilă pentru înțelegerea activității citostaticilor.

Citostatice fazo-specifice

Substanțele citostatice foarte active împotriva celulelor într-o anumită fază a ciclului celular sunt numite citostatice fazo-specifice (tabel 17.1).

Implicațiile acțiunii fazo-specifice sunt importante pentru chimioterapia cancerelor: *efectul citostaticelor fazo-specifice este redus după o singură administrare.*

Expunerea celulelor tumorale la un citostatic fazo-specific determină uciderea unui număr limitat de celule, la o doză unică, administrată rapid.

S fazo-dependente	M fazo-dependente
Antimetaboliți	Alcaloizii de Vinca
Citarabina	Vinblastina
Doxorubicina	Vincristina
Fludarabina	Vinorelbina
Fluorouracil	Podofilotoxinele
Gemcitabina	Etoposid
<i>Hidroxiureea</i>	<i>Teniposid</i>
Mercaptopurină	Taxani
Metotrexat	Paclitaxel
Prednison	Docetaxel
Procarbazină	G2- fazo-dependente
Tioguanină	Bleomicin
	G1 fazo-dependente
	Asparaginază
	Corticosteroidi

Tabel 17.1. *Citostaticele ciclodependente, fazo-specifice*

Citostaticele fazo-specificeucid un număr limitat de celule tumorale, după o expunere de scurtă durată deoarece afectează numai celulele în fazele sensibile ale ciclului celular. O doză crescută nu distruge mai multe celule. Cele mai cunoscute citostatice fazo-specifice fac parte din clasa *antimetaboliților* și din clasa celor *cu acțiune pe fusul de diviziune*.

Pentru a distruge mai multe celule este necesară o expunere prelungită sau doze repetate de citostatic pentru a permite intrarea unui număr mai mare de celule în fazele sensibile ale ciclului celular. Teoretic, toate celulele ar putea fi ucise dacă nivelul de citostatic din sânge sau concentrația intracelulară a citostaticului rămâne suficient de mare până când toate celulele populației-țintă vor trece printr-un ciclu complet. Această teorie presupune că citostaticele nu previn pasajul celulelor dintr-o fază (nesensibilă) într-alta (sensibilă).

Un număr mai mare de celule ar putea fi ucise cu un citostatic fazo-specific dacă numărul de celule din faza sensibilă ar putea fi crescut (recrutare).

Citostatice cu acțiune ciclo-dependență

Citostaticele ciclodependente, eficace în ciclul celular dar care nu sunt dependente de o anumită fază a ciclului celular se numesc *ciclodependente fazo-nespecifice*.

Acest grup cuprinde majoritatea agenților alkilanți, antibioticele antitumorale și citostatice diverse. Unele citostatice din această categorie nu sunt în întregime fazo-specifice, ci prezintă o activitate mai crescută într-o fază sau alta a ciclului celular. Numeroase citostatice prezintă o oarecare activitate și în toate fazele ciclului celular, deși nu atât de evidentă asupra celulelor aflate în diviziune rapidă (tabel 17.2.).

Categoria	Tipul	Citostaticele caracteristice
A. Dependente de ciclul celular		
Agenți alkilanți	Azot muștar	Ciclofosfamida (CTX) Clorambucil Melfalan
Alkil sulfonați	Busulfan Triazene Săruri de metal	Dacarbazin (DTIC) Cisplatin (C-DDP) Carboplatin (CBDCA)
Produse naturale	Antibiotice	Dactinomicina (DCTM) Doxorubicina Daunorubicina Idarubicina
B. Nedependente de ciclul celular		
Agenți alkilanți	Nitrogen muștar Nitrozuree	Mecloretamina Carmustin (BCNU) Lomustin (CCNU)

Tabel 17.2. *Chimioterapicele cu specificitate de ciclul celular și ciclo-nespecifice*

Citostaticele ciclo-nespecifice

Citostaticele ciclo-nespecifice par să fie la fel de eficace când celulele maligne sunt în ciclul sau în afara lui (și în G₀). În acest caz, citostaticele din această grupă au o acțiune similară cu cea a radiațiilor ionizante, ambele modalități fiind eficace independent de prezența sau nu a celulelor în ciclul de diviziune. Citostaticele care fac parte din această categorie sunt: Mecloretamina (azot muștarul) și Nitrozureele (tabel 17.2).

Bazele teoretice ale chimioterapiei anticanceroase

Există 3 concepte fundamentale ce guvernează acțiunea citostaticelor: legile lui Skipper, creșterea tumorală Gompertz și ipoteza lui Goldie-Coldman.

Legile lui Skipper

Studiile care au condus la formularea principiilor fundamentale ale CHT au fost inițiate de Skipper și Zubrod între anii 1960-1970, utilizând celulele maligne leucemice murine din linia de cultură celulară L-1210.

Principiile descoperite pe celulele acestei linii sunt cunoscute ca „legile lui Skipper”. Aceste legi au derivat din observațiile obținute prin studiul acțiunii citostaticelor asupra celulelor leucemice murine 1210 la șoarece.

În acest model tumoral, toate celulele sunt în diviziune, creșterea celulară este exponențială, determinând o fracție semilogaritmă de creștere.

Legile lui Skipper, descoperite pe acest model, stipulează că activitatea CHT este influențată de biologia creșterii tumorale.

Legile formulate de Skipper sunt:

1. *Efectele citotoxice ale citostaticelor sunt o funcție logaritmică, ceea ce presupune că o anumită doză de citostatic va distruge o fracțiune constantă de celule, indiferent de numărul celulelor prezente la începutul tratamentului (toxicitate fracționată).*

De exemplu, dacă tratamentul reduce numărul de celule de la 10^6 la 10^5 , același tratament va determina reducerea numărului de celule de la 10^4 la 10^3 , adică distrugere cu un logaritm, ceea ce înseamnă descreșterea numărului de celule cu 90%.

2. *Citostaticele urmează o „cinetică de ordinul 1“.*

Astfel, dacă 99% din celule sunt distruse la fiecare ciclu de chimioterapie (ceea ce înseamnă uciderea unui număr cu logaritm 2-4), se poate aproxima numărul celulelor tumorale din tumoră (de ex. 10^{11}). Devine posibil calculul numărului de cure de CHT necesare pentru distrugerea tuturor celulelor tumorale. Timpul de dedublare a celulelor tumorale este constant, îmbrăcând aspectul grafic al unei curbe de creștere semilogaritmică (fig.17.1).

3. *Fracțiunea de celule tumorale distruse este independentă de numărul inițial de celule și nu este niciodată de 100%.*

Aceasta înseamnă că o anumită doză dintr-un citostatic distruge o fracțiune constantă (și nu un număr) de celule, fenomen numit toxicitate fracționată. Acest fenomen esențial a fost observat și analizat matematic de către radiobiologi la începutul anilor '50, pentru ca 15 ani mai târziu să fie remarcat și la agenții citostatici de către Skipper.

4. *O singură celulă malignă poate da naștere prin diviziune unui număr letal de celule tumorale pentru gazda tumorii.*

5. *Există o relație invers proporțională între numărul de celule tumorale și posibilitatea de vindecare a tumorii maligne prin CHT.*

Creșterea gompertziană

Creșterea tumorilor maligne umane este diferită de cea logaritmică a celulelor liniei L1210. Această creștere are un aspect grafic sigmoid.

Celulele tumorale se acumulează foarte lent inițial, deoarece numărul celulelor în diviziune este redus; ulterior apare o acumulare rapidă de celule ce ating o rată de creștere rapidă (logaritmică), ocupând 1/3 din volumul maxim tumoral. Ulterior apare o rată de creștere mai lentă, graduală, cu aspectul de „platou” pe măsură ce tumora se apropie de volumul critic care va determina moartea gazdei. Din cauza morții celulelor tumorale și deoarece nu toate celulele sunt în diviziune, creșterea celulelor tumorale îmbracă aspectul numit al creșterii Gompertz (după numele lui Benjamin Gompertz, matematician englez care a descris în 1825 fenomenul de descreștere progresivă a ratei de creștere, frecventă în unele sisteme biologice). Deci, creșterea tumorală urmează o cinetică gompertziană: creșterea exponențială, caracteristică stadiilor incipiente, este urmată de o întârziere exponențială pe măsură ce volumul tumoral crește.

Creșterea tumorală prezintă o varietate de modele tumorale și se pare că o simplă ecuație nu o poate descrie. Cu toate acestea, o curbă de aspect sigmoid aproximând curba Gompertz poate fi observată în numeroase tumori solide studiate (fig.17.1).

Dinamica creșterii celulelor Gompertz a fost cercetată de Norton și Simon.

Aceștia au arătat că tumorile de mici dimensiuni prezintă cele mai mari rate de creștere tumorală, probabil datorită faptului că suportul nutritiv și de oxigen este optim. Când numărul celulelor este redus, chiar și o fracție crescută de creștere determină o creștere redusă a celulelor tumorale. La o altă extremă a curbei gompertziane, numărul total de celule este foarte mare dar ratele de creștere tumorală sunt minime, probabil datorită numărului crescut de celule anoxice și necrotice. În porțiunea medie a curbei,

creșterea atinge un maxim deoarece fie numărul total de celule aflate în ciclu este mare, fie fracția de celule proliferate este crescută și ca rezultat, tumora atinge 1/3 din volumul total în această fază. Câtă vreme legile lui Skipper se aplică numai fracției de proliferare (logaritmică) este evident că cea mai bună oportunitate (din punct de vedere cinetic) de a ucide un număr cât mai mare de celule are loc în porțiunea mijlocie a curbei când creșterea este maximă.

Se va urmări deci mărimea maximă tumorală măsurabilă (răspunsul tumoral) în porțiunea mijlocie a curbei, acesta fiind cel mai bun moment de apreciere a eficacității citostaticului împotriva unei tumori anumite. Un efect de ucidere logaritmică nu se va obține în porțiunile inițiale și terminale ale curbei Gompertz, unde nu se va aprecia răspunsul măsurabil, deoarece fracția de creștere este redusă.

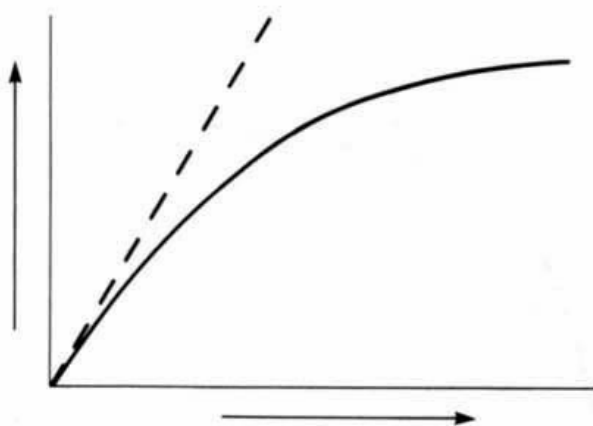


Figura 17.1. Caracteristica creșterii tumorale:
cinetica exponențială (leucemii) și
cinetica gompertz (tumori solide)

cinetica exponențială – linia întreruptă;
cinetica gompertziană – linia continuă.

Legile lui Skipper, deși aplicabile numai parțial tumorilor solide maligne au impus o serie de principii practice valoroase:

- cu cât timpul de dedublare a unei tumori la începutul tratamentului este mai scurt, cu atât răspunsul la chimioterapie este mai bun;
- timpul de dedublare a unei tumori crește odată cu creșterea masei tumorale, iar indicele de marcare cu timidină tritiată (ce măsoară fracția de celule în faza S) scade;
- citostaticele fazo-dependente sunt mai active în tumorile cu ritm rapid de creștere (fig. 17.2);
- răspunsul la tratament este direct proporțional cu numărul de celule aflate în ciclul celular;
- citostaticele manifestă o selectivitate pentru celulele tumorale, în măsura în care tumora posedă o fracție mai crescută de celule aflate în diviziune; cu alte cuvinte, sensibilitatea tumorilor maligne la citostatice și selectivitatea lor depind de caracteristicile de creștere a țesutului tumoral;
- eșecul acțiunii terapeutice a citostaticelor este cauzat de instalarea rezistenței biochimice.

Ipoteza Goldie –Coldman

Instalarea fenomenului de rezistență se datorează fenomenelor cinetice și genetice.

Rezistența genetică, spre deosebire de aceea cinetică, este o funcție a creșterii tumorale totale și nu este numai o particularitate de creștere metastatică, deoarece rezistența genetică rezultă din diviziunea celulară. Deoarece micrometastazele sunt de fapt clone ale celulelor ce au suferit numeroase diviziuni în tumora primară, rezistența

genetică devine un factor dominant. Tumorile mari cu numeroase subpopulații tumorale oferă cel mai bun potențial pentru evoluția clonelor celulare rezistente.

Mutațiile genetice survin întâmplător și numărul clonelor rezistente la acțiunea citostaticelor crește direct proporțional cu timpul de evoluție tumorală. Creșterea tumorii și numărul clonelor rezistente este o funcție directă a numărului de celule tumorale din tumoră.

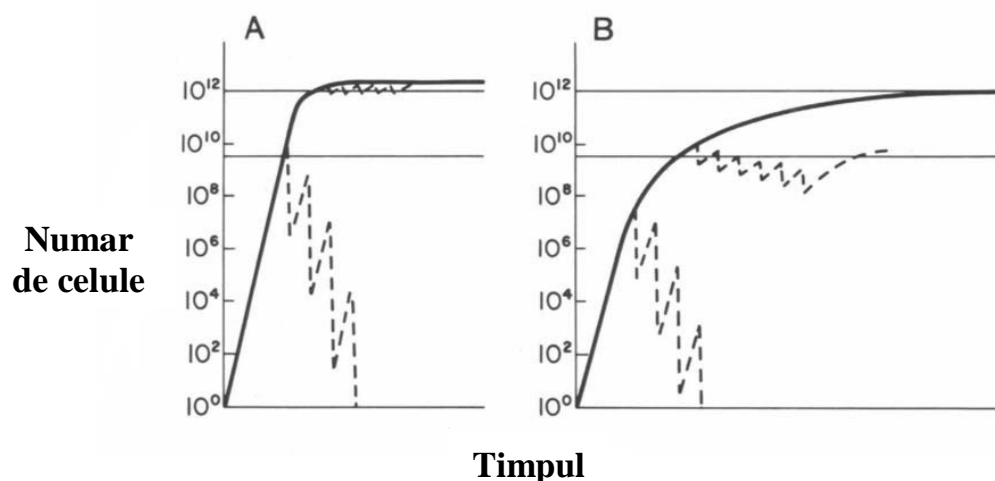


Figura 17.2. Reprezentarea fracției celulelor ucise în tumorile cu creștere rapidă (A) și în tumorile cu creștere lentă (B)

Probabilitatea (P) a existenței celulelor rezistente la un moment dat crește cu numărul populației celulare, prin mutații spontane somatice și se poate calcula cu formula:

$$p = \exp [- \alpha (N-1)]$$

unde: N = mărimea populației;
 α = rata mutației.

O consecință importantă a dezvoltării rezistenței la citostatice pe măsura progresiei tumorale este aceea că la momentul diagnosticului majoritatea tumorilor posedă clone celulare rezistente. În 1979, Goldie și Coldman au introdus un model matematic pentru a explica rezistența la chimioterapice pe baza mutațiilor spontane.

Teoria originală a probabilității instalării chimiorezistenței a fost bazată pe studiile de pionierat ale lui Luria și Delbruck din 1940. Aceștia au descoperit că diferite culturi ale aceleiași specii bacteriene (*E. coli*) dezvoltă rezistență la infecția cu bacteriofagi, în momente diferite, întâmplătoare, înaintea expunerii la virusuri. Aceștia au putut măsura procentul de celule care au achiziționat întâmplător această rezistență prin expunerea fiecărei culturi bacteriene la bacteriofagi. Legile descoperite de Delbruck și Luria la bacterii se aplică după același model matematic și la instalarea rezistenței la Metotrexat a celulelor liniei L 1210.

Goldie și Coldman au estimat importanța pe care o poate avea acest fapt în terapia cancerului. Astfel, dacă 1g de tumoră (10^9 celule) sau 1cm^3 este dimensiunea minimă la care tumora poate fi depistată și 10^{-5} este rata de mutație tumorală pe genă, atunci această tumoră ar putea conține 10^4 clone ce ar putea fi rezistente la un citostatic.

Astfel, o tumoră primară de 3g cu micrometastaze prezintă cu certitudine celule rezistente la chimioterapie.

Această relație anticipează posibilitatea ca rezistența la citostatice să apară chiar și în tumorile mici. Totuși, la administrarea a două citostatice, instalarea rezistenței pare să fie mai puțin probabilă deoarece mecanismele acesteia sunt diferite.

Modelul Goldie-Coldman a atras atenția asupra rezistenței la citostatice și a generat predicții testabile. Astfel, acest model prevede că dacă o tumoră se dezvoltă dintr-o singură celulă care este chimiosensibilă aceasta va avea 90% șanse de a fi curabilă la o populație de 10^5 celule, dar aproape nici o șansă de vindecare când numărul este de 10^7 celule. Deci, tumorile de 1cm^3 ar trebui să fie întotdeauna incurabile cu orice citostatic în monochimioterapie. Modelul Goldie-Coldman presupune că probabilitatea ca o tumoră să conțină celule chimiorezistente este în funcție de dimensiunea tumorii și de rata de mutații genetice inerente.

Consecința logică a acestei teorii este aceea că cea mai bună strategie de tratament a cancerului este tratamentul tumorilor în stadiile cât mai mici, înainte ca celulele să-și dobândească fenomenul de chimiorezistență.

O altă sugestie derivată din acest model este aceea că uneori mai multe citostatice nu pot fi utilizate simultan, cu un index terapeutic convenabil, datorită toxicității sporite și interferențelor competitive.

Mecanismele celulare și biochimice

Descrescerea acumulării de citostatic:

- descrescerea influxului de citostatic;
- creșterea efluxului de citostatic;
- perturbarea circulației intracelulare a citostaticului.

Scăderea activării metabolice

Creșterea inactivării citostaticului sau a metaboliților intermediari

Creșterea reparării leziunilor ADN, proteinelor și membranelor induse de citostatice

Alterarea țintelor citostaticelor (cantitativ și calitativ)

Modificarea nivelelor de cofactor sau a nivelelor de metaboliți

Alterarea expresiei genelor:

- mutații ADN, amplificări sau deleții;
- alterarea transcripției, translației, a procesării post-transcripție;
- alterarea stabilității macromoleculilor.

Mecanisme relevate numai *in vivo*:

Existența barierelor farmacologice și anatomice (sanctuarele tumorale)

Interacțiuni gazdă-citostatic:

- creșterea inactivării citostaticului în țesuturile normale;
- scăderea activării citostaticului de către țesuturile normale;
- creșterea relativă a sensibilității la citostatice a țesuturilor normale (toxicitate).

Interacțiuni gazdă-tumoră

Tabel 17.3. *Mecanismele generale ale rezistenței la citostatice*

Mecanismele rezistenței la citostatice

Este cunoscut că adesea o singură mutație determină instalarea rezistenței la un singur citostatic. În unele cazuri poate exista mai mult de o mutație care să conducă la instalarea chimiorezistenței (în cazul 5-Fluorouracil). Uneori rezistența genetică implică un mecanism ce poate determina rezistență la mai mult de un citostatic după o singură mutație. De exemplu, rezistența la toți agenții alkilanți poate apare ca urmare a

supraexpunerii la *glutathion* sau *metalotionine*, substanțe ce interferează cu radicalii liberi ai alkilanților. Mecanismele generale ale chimiorezistenței sunt prezentate în tabelul 17.3.

Mecanismele de chimiorezistență mai bine cunoscute sunt:

A. Rezistența multidrog mediată de MDR-1

Un mecanism frecvent implicat în rezistența la citostatice este cel al așa numitei *rezistențe pleiotropice* sau al *rezistenței multidrog (MDR)*.

Ling și colab. în 1988 semnalau că celulele maligne pot achiziționa rezistența la mai multe citostatice prin activarea unui sistem de excreție membranară, legat de prezența proteinei p-170. Bacteriile prezintă o proteină membranară ce activează excreția toxinelor care intră în interiorul celulei. Acest sistem de excreție a evoluat la celulele mamiferelor prin formarea unui complex de excreție ce controlează eliminarea mai multor substanțe hidrofobe naturale, inclusiv mai multe citostatice. Odată activat, complexul de excreție protejează celulele canceroase de acțiunea citostaticelor prin eliminarea acestora din interiorul celulei în exterior (pompa de eflux membranar). Proteina transmembranară p170 este o glicoproteină care este identificată cu nivele crescute în celulele rezistente la citostatice. Aceasta este codificată de o familie de gene strâns înrudite numite MDR (Multi Drug Resistance): MDR1, MDR2/MDR3 în care MDR1 este asociată cu fenotipul MDR.

Glicoproteina p170 este asociată unei pompe membranare energetic-dependență, ce servește la eliminarea toxinelor exogene sau a metaboliților endogeni din interiorul celulei; p-170 poate fi identificată în numeroase țesuturi normale precum: țesutul adrenal, epiteliul tubular renal, epiteliul jejunului și colonului, canaliculii biliari, endoteliul capilarelor cerebrale și testicul. Expresia genei MDR1 reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme ale rezistenței *dobândite* la citostatice. Citostaticele în relație cu rezistența mediată de MDR1 includ: antraciclinele, alcaloizii de Vinca, Paclitaxel (Taxol), Etoposid, Mitomicina C și Mitramicina.

Gena MDR poate fi activată prin carcinogeneză. Progresia tumorală și fenomenul de instabilitate genetică conduc la instalarea fenotipului MDR, chiar în absența unui tratament citostatic deoarece promotorul genei MDR este o țintă pentru produsul oncogenei „ras” și genei supresoare p53. Acest mecanism de chimiorezistență este important în rezistența tumorilor la citostatice.

Totuși, unele date sugerează că rezistența polichimioterapică poate fi semnalată în unele tumori și în absența fenotipului MDR.

Mai multe strategii au fost dezvoltate pentru a depăși rezistența la citostatice mediată de MDR1:

a. au fost identificate mai multe substanțe ce inhibă pompa glicoproteinei p170 incluzând: Amfotericina B, Colchicina, Diltiazem, Verapamil, Cyclosporina (Sandimune), Eritromicina, hormoni. Utilizarea acestora în clinică a fost limitată de imposibilitatea de a obține concentrații suficiente de crescute în vivo pentru a inhiba pompa și de toxicitatea rezultată din administrarea acestor doze crescute.

b. utilizarea unor doze crescute de citostatice, inclusiv „high-dose” pentru a depăși pompa și creșterea concentrațiilor intracelulare (baza teoretică pentru chimioterapia cu doze mari și transplantul de măduvă).

c. utilizarea unor citostatice nerecunoscute de pompa glicoproteinei p-170 incluzând: Ciclofosfamida, Metotrexat, derivații de Platină.

d. utilizarea unor perfuzii continue cu doze reduse, pentru menținerea unor concentrații constante de citostatic în celulă (ex. cu Docetaxel).

e. transfecția genei MDR1 într-un precursor mieloid cu ajutorul unui vector viral, ce conferă chimiorezistență celulelor mieloid normale, protejând seria mieloidă de citotoxicitate.

B. Mecanisme legate de topoizomeraza II

Topoizomeraza II reprezintă un alt punct în care mutațiile pot afecta rezistența la citostatice. Această enzimă menține configurația spațială a ADN, permițând trecerea lanțurilor ADN unele pe sub altele.

Activitatea topoizomerasei II este afectată de mai multe citostatice astfel încât determină o primă alterare a funcției ADN prin rupturile intercatenare și dublu catenare.

Numeroase citostatice stabilizează cuplul ADN-enzimă, blocând al doilea timp – realipirea lanțurilor de ADN, clivate inițial. Complexele citostatic-enzimă-ADN sunt reversibile, eliberând citostaticul.

Citostaticele care acționează asupra topoizomerasei II sunt: Doxorubicina, Etipodofilotoxinele, Amsacrina, Elipticinele și altele.

Dovada că rupturile ADN sunt produse prin acest mecanism este acumularea detectabilă a proteinei de legătură intermediară.

Fenotipul MDR poate fi dobândit prin modificări calitative ale topoizomerasei II. Rezistența poate fi asociată cu descreșterea nivelelor de topoizomeraza II.

Mecanismul de rezistență la topoizomeraza II poate explica de ce unele tumori cu creștere lentă sunt rezistente la citostatice ca Doxorubicina. De exemplu, în leucemia limfatică cronică sunt prezente nivele reduse ale acestei enzime. Este de presupus că numeroase celule din compartimentul nonproliferativ G₀ prezintă nivele reduse de topoizomeraza II.

C. Alte mecanisme invocate în rezistența multidroga

- deficite de transport membranar;
- activare biologică scăzută;
- inactivare biologică (nivele crescute de metabolizare enzimatică);
- creșterea mecanismelor de reparare ale ADN (prin ligaze);
- amplificarea genică (exemplu, enzime: dihidrofolat reductaza);
- alterarea substratelor de acțiune (enzime ADN, ARN).

D. Rezistența la apoptoză

Termenul de apoptoză sau „moarte programată” a fost împrumutat din imunologie în urmă cu două decenii pentru a descrie mecanismul morții celulare, care este diferit de cel al necrozei, în care nucleul devine picnotic și membrana rămâne intactă.

Apoptoza indusă de citostatice a fost semnalată inițial când glucocorticoizii au fost identificați că activează o endonuclează în timocite.

Astăzi, se pare că mecanismul inițial prin care majoritatea citostaticilor determină moartea celulară este acela de a determina leziuni celulare, în special genetice, în urma cărora se activează apoptoza.

Din acest motiv, rezistența la apoptoză reprezintă cea mai puternică formă a rezistenței la chimioterapie. Din această perspectivă, inactivarea genei supresoare p53, ca ultim pas în progresia tumorală, prezintă o mare importanță deoarece aceasta joacă un rol major în inducerea apoptozei, deși mecanisme independente de cele ale p53 au fost deja descrise.

Atunci când celulele tumorale lezate de citostatice nu suferă moartea programată și continuă să se dividă, în ciuda defectelor genetice severe, va crește frecvența mutațiilor genice ce vor conduce la progresia tumorală accelerată.

O altă genă cu acțiune în apoptoză este *bcl-2*, inițial evidențiată în limfoamele maligne de joasă malignitate. Proteina ce inițiază direct apoptoza este numită Bax, iar proteina codificată de *bcl-2* își exercită efectele anti-apoptotice prin formarea unor heterodimeri cu proteina Bax.

Bcl-2 conferă rezistență la citostatice, mecanism demonstrat în limfoamele maligne.

Când apoptoza este blocată, nici un citostatic sau asociații citostatice în orice doză nu pot determina eradicarea completă a celulelor maligne.

Totuși, până în prezent nu este clar stabilit dacă toate leziunile celulare post-chimioterapie sunt datorate apoptozei, inclusiv cele de după terapiile cu doze înalte.

Conceptul de intensitate a dozei

Pentru cancererele sensibile la CHT în condiții cinetice favorabile (creștere rapidă), factorul ce limitează capacitatea de vindecare este intensitatea dozei.

Un subiect de dispută între oncologi este dacă la majoritatea citostaticelor se poate aplica relația doză-răspuns.

Se cunoaște din practica clinică faptul că o reducere chiar minimă a dozelor determină o reducere substanțială a uciderii celulelor tumorale. Aceasta a condus la preconizarea noțiunii de intensitate a tratamentului, exprimată ca o medie a dozei pe săptămână în cursul tratamentului.

Deoarece citostaticele sunt foarte toxice există tendința de a reduce toxicitatea prin diminuarea dozelor sau creșterea intervalelor dintre ciclurile de tratament.

Hryniuk și colab. au fondat conceptul de intensitate a dozei (dose intensity).

Aceștia au definit *intensitatea dozei* ca fiind *nivelul de citostatic administrat în unitatea de timp, exprimat în mg/m²/săptămână în funcție de calea de administrare*.

Intensitatea dozei standard (referința) pentru fiecare citostatic separat este raportul:

$$\frac{\text{Doza totală planificată per ciclu (mg/m}^2\text{)}}{\text{Timp total de administrare planificat (număr de săptămâni)}}$$

Timp total de administrare planificat (număr de săptămâni)

Au fost preconizate o varietate de tehnici pentru a crește intensitatea dozei. Astfel, administrarea intratecală de Metotrexat (MTX) sau Citarabină este una dintre tehnicile de abordare a „sanctuarelor” maligne (ex. S.N.C.) utilizând doze crescute de citostatice.

Perfuziile arteriale intrahepatice sau perfuzia intraportală au fost utilizate pentru creșterea dozei primare în ficat sau în tumorile secundare.

Perfuziile de membru izolat au fost mult utilizate în tratamentul melanomului malign. CHT intraperitoneală cu Cisplatin, în cancerul ovarian (descrisă inițial de Howell) este superioară CHT sistemice intravenoase.

Intensificarea regională a înregistrat un nivel crescut de răspunsuri locale, deși superioritatea reală a acestora a fost demonstrată numai în administrarea intrarahidiană a MTX în leucemiile limfactice acute la copii și administrarea intraperitoneală de Cisplatin în cancerul ovarian.

Importanța intensității dozei derivă din presupunerea că protocoalele de CHT actuale sunt apte să determine distrugerea tumorală totală dar nu există un model, exceptând cel uman, pentru a demonstra acest concept.

Una din tehnicile clasice „de salvare” este reprezentată de administrarea dozelor crescute de MTX, urmat de calciu folinic (Leucovorin) cu scopul de a crește cantitatea de MTX intrată în celulă. În teorie, aceasta ar determina intrarea unor doze masive în toate celulele, dar nu permite salvarea tuturor celulelor cu Leucovorin. Această tehnică permite administrarea dozelor crescute bine tolerate, fără mielotoxicitate crescută.

Din păcate, nu există date publicate care să demonstreze cu certitudine că pacienții care primesc doze crescute de MTX supraviețuiesc mai mult decât cei tratați cu doze convenționale. Acele celule ce nu transportă acidul folinic în celule nu sunt salvate.

Utilizarea de Mesna (precursor de thiol) în asociație cu dozele crescute de Ifosfamid reprezintă o altă formă de „salvare” deoarece diminuează concentrarea acroleinei (metabolit al Ifosfamidei și Ciclofosfamidei) în urină, susceptibilă să determine cistita hemoragică.

Tehnicile cele mai promițătoare de salvare sunt cele ce utilizează dozele mari de citostatice cu transplant de măduvă sau celule sușă (stem) periferice (PBSC), ce permit administrarea citostaticelor cu acțiune preponderent mielotoxică (ex. agenți alkilanți), fără efecte secundare hematologice.

Transplantul autolog de măduvă poate compromite conceptul de intensitate a dozei, deoarece determină reacția de rejet a grefei.

Există o largă utilizare a dozelor crescute de CHT (high dose chemotherapy) asociate cu transplantul alogenic de măduvă hematopoietică sau celule stem periferice CD34+, în limfoame maligne, cancere mamare, ovariene, mielom multiplu și alte tumori.

Colectarea progenitorilor hematopoietici circulatori periferic se realizează prin tehnica de afereză. Numărul de celule și eficacitatea colectării sunt crescute dacă celulele stem sunt procurate în cursul refacerii hematopoiezei după chimioterapie sau după administrarea de factori de creștere hematopoietici (G-CSF). Cea mai eficace strategie pare să fie colectarea celulelor după administrarea de chimioterapie (ex. Ciclofosfamid sau Etoposid) și administrarea de G-CSF. După recoltarea celulelor stem (sunt necesare minim 2×10^6 celule CD34+/kgc pentru succesul grefei) se procedează la administrarea unor doze foarte mari de chimioterapie și/sau radioterapie, conform curbelor doză-răspuns ale fiecărei malignități și respectând limitele toxicității altor organe nehematopoietice (ex. plămân, ficat).

Până în prezent s-a demonstrat un beneficiu al dozelor înalte (high) de CHT în limfoamele non-hodgkiniene agresive, boala Hodgkin și leucemiile acute.

Pentru aceste localizări, pacienții ce sunt sensibili la dozele convenționale de CHT sunt obișnuit selectați pentru terapiile cu doze crescute.

Dozele crescute au fost de asemenea administrate la pacienții cu tumori solide cu răspuns parțial inițial (lent) la CHT convențională, bazat pe raționamentul că aceste tumori sunt mai puțin chimiosensibile.

Datele acestei metodologii sunt actual în curs de maturare, tehnica actuală este în curs de evoluție ca și studiile de detecție și purificare *in vivo* a celulelor tumorale.

Una din întrebările cele mai importante care așteaptă un răspuns este următoarea: orice doză de citostatic poate determina vindecări în cele mai frecvente neoplasme, din cauza faptului că majoritatea neoplasmelor și-au pierdut capacitatea de a suferi moarte programată ca rezultat al mutațiilor genei p53 ?

Dacă răspunsul este da, atunci se deschide posibilitatea unor cercetări de utilizare a unei terapii de salvare utilizând celule stem necontaminate.

Clasificarea citostaticelor

În prezent există peste 60 de compuși cu utilizare clinică curentă.

Există mai multe clasificări ale citostaticelor.

Tradițional, citostaticele au fost clasificate pe baza mecanismelor de acțiune și a originii lor biochimice (tabel 17.4).

Agenții alkilanți

Agenții alkilanți sunt substanțe ce conțin grupe -alkil capabile să formeze legături covalente cu ADN-ul celular. O grupare -alkil este formată atunci când o grupare de hidrocarbon alifatică pierde un atom de hidrogen și devine electronofilă.

Grupările -alkil, de ex.: -amino, -carboxil, -sulfhidril și -fosfat se leagă de sediile electronofobe (bogate în electroni) ale ADN, ARN și proteinelor. Sediile ADN cele mai susceptibile la alkilare sunt oxigenul din poziția 6 al guaninei (O6) și azotul din poziția 7 al guaninei (N7) – „alkilare O6 sau N7”.

1. Agenții alkilanți:

- 1.1. derivații de azot muștar: Mecloretamina, Clorambucil, Melfalan, Estramustin;
- 1.2. oxazofosforine: Ciclofosfamida, Ifosfamida;
- 1.3. derivați de etilen-amină: Trietilenthiofosfamidă (Thiotepa);
- 1.4. alkilsulfonații: Busulfan.

2. Agenții pseudoalkilanți (parțial alkilanți):

- 2.1. analogi structurali ai purinelor: Dacarbazina (DTIC);
- 2.2. derivați de nitrozare: BCNU, CCNU, Metil-CCNU, ACNU, Fotemustina, Streptozotocin.

3. Citostatice antineoplazice de origine vegetală:

3.1. cu acțiune pe microtubulii fusului de diviziune:

- 3.1.1. alkaloizii de Vinca: Vincristina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbina, Vinzolidina;
- 3.1.2. derivații din epipodofilotoxină: Etoposid, Teniposid (VM-26);
- 3.1.3. taxanii: Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere).

3.2. analogii de Camptothecin (inhibitori de topoizomerază I): Irinotecan (CPT-11), Topotecan.

4. Antimetaboliții:

- 4.1. antagoniștii de acid folic: Metotrexat, Ralitrexed, Trimitrexat, Edatrexat, Piritrexim, Lometroxol;
- 4.2. analogii ai purinelor: 6- Tioguanina, 6- Mercaptopurina, Azatioprina, Pentostatin, Fludarabin fosfat, Allopurinol, Cladribina.
- 4.3. analogii pirimidinici: Citozinarabinozin, 5-Azacitidină.

Fluoropirimidine: - 5-Fluorouracil;

- Uracil-ftorafur;
- Floxuridină;
- Gemcitabina.

5. Compușii de platină: Cisplatin (C-DDP), Carboplatin, Oxaliplatin.

6. Antibiotice antineoplazice:
 - 6.1. antibiotice ce interferează cu transcripția: Dactinomicina (Actinomycin D);
 - 6.2. antracicline și analogii antraciclinelor: Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Aclarubicina, Pirarubicin, Zororubicin, Mitoxantron, Menogaril;
 - 6.3. antibiotice cu acțiune parțial alkilantă: Mitomicina C;
 - 6.4. antibiotice radiomimetice: Bleomicina.
7. Agenți anti-tumorali diverși: -Hexametilmelamina, Hidroxiureea, L-Asparaginaza;
-Mitotan (Op'-DDP);
- Procarbazină.

Tabel 17.4. Clasificarea principalelor citostatice utilizate în oncologie

Agenții alkilanți sunt dependenți de proliferarea celulară dar nu sunt *fazo-specifici*. Un procent fix de celule sunt ucise de o anumită doză (legile lui Skipper).

Rezistența tumorală survine prin conjugarea eficace a glutatationului sau prin supraexprimarea mecanismelor de reparare ale ADN.

Citostaticele alkilante sunt clasificate în funcție de structurile lor chimice și mecanismele legării covalente.

Agenții alkilanți determină o toxicitate preponderent hematogenă ce poate fi combătută cu ajutorul factorilor de creștere hematopoietici (G-CSF și GM-CSF).

Agenții alkilanți pot determina sterilitate, mai accentuată la sexul masculin și sunt potențial carcinogeni (pot determina apariția leziunilor tumorale secundare).

Antibioticele antitumorale

O largă varietate de componente ce posedă activitate antitumorală au fost izolate din substanțe naturale precum: plante, fungi și bacterii.

Componentele active sunt astăzi sintetizate sau semisintetizate în funcție de structura componentelor de proveniență și au efecte citotoxice puternice.

A. Antraciclinele

Antraciclinele – sunt antibiotice citotoxice sintetice, descoperite din întâmplare în speciile de fungi *Streptomyces peucetius*. Structura acestora este aproape similară: posedă un inel antraciclinic de bază care conține un nucleu glicozidic legat de zahărul *daunosamina*. Antraciclinele s-au dovedit eficace împotriva a numeroase tumori solide și hemopatii maligne. Primele antracicline descoperite au fost Daunorubicina și Doxorubicina (Adriamicin, ADR).

Au existat numeroase dezbateri cu privire la mecanismul de acțiune al antraciclinelor antitumorale; până în prezent sunt implicate 4 mecanisme importante (Cummings și colab.1991):

- intercalarea ADN și inhibarea activității topoizomerazei II;
- formarea de radicali liberi de oxigen;
- legături covalente între lanțurile de AND;
- interacțiune membranară.

Se presupune că mecanismele cele mai active sunt intercalarea ADN și inhibiția topoizomerazei II.

B. Non-antracicliline

Exemple: Mitoxantron (din clasa antracendionelor), Mitomicina C, Mithramicin, Actinomicina D, Bleomicina.

Antimetaboliții

Antimetaboliții au fost printre primele citostatice introduse în clinică. Componentii acestei clase sunt structural omologi cu metaboliții implicați în sinteza ADN și ARN.

Aceștia exercită efect citostatic interferând competitiv fie cu metaboliții normali, precursorii ADN și ARN, fie cu enzimele catalitice-cheie ale căilor metabolice ce conduc la sinteza ARN și ADN.

Datorită mecanismului de acțiune, antimetaboliții sunt mai activi în faza S a ciclului celular (fazo-specifici) și mai puțin activi în faza G₀. Ca urmare, aceste citostatice sunt mai eficace în tumorile care au o rată înaltă de creștere. Antimetaboliții prezintă o curbă doză-răspuns de aspect neliniar, adică după o anumită doză nu sunt distruse mai multe celule, în ciuda creșterii dozelor (5-FU este o excepție !). Spre deosebire de alkilanți, antimetaboliții determină rar o mielosupresie severă prelungită și nu cresc riscul de malignitate secundară.

Antimetaboliții cuprind subclasele:

- analogii de folați;
- analogii purinici;
- analogii pirimidinici;
- analogii de adenosină și substituenții ureici.

Citostaticele cu acțiune pe microtubulii fusului de diviziune

Sunt un grup de citostatice cu acțiune pe microtubulii fusului mitotic de diviziune. Microtubulii sunt compuși din molecule de tubulină, fiecare dintre acestea fiind un heterodimer format din două subunități, α și β .

Moleculele de tubulină se asamblează în microtubuli prin formarea de "protofilamente" liniare în care unitățile α sunt în contact cu cele β . Microtubulii sunt formați din 13 protofilamente, aliniat la capete cu aceeași polaritate.

După polimerizare, atât unitățile α cât și β suferă modificări post-tranșlaționale în fazele mitozei. Citostaticele care afectează microtubulii determină o alterare a funcționalității fusului de diviziune cu perturbarea metafazei ce determină moartea celulei. De utilitate în practica clinică sunt două clase de alcaloizi cu acțiune pe microtubulii fusului de diviziune:

- alcaloizii de Vinca;
- taxoizii (taxanii).

Principiile asocierii chimioterapicelor

Utilizându-se principiile cineticii celulare, au fost elaborate principiile asocierilor moderne ale chimioterapicelor. Polichimioterapia trebuie să îndeplinească trei importante obiective ce nu pot fi obținute prin monochimioterapie:

a) să determine un efect tumoricid maxim, cu o toxicitate minimă pentru gazdă, pentru fiecare citostatic din asociație;

b) să ofere un spectru de acțiune care să includă și subpopulațiile chimiorezistente dintr-o tumoră;

c) să prevină sau să întârzie apariția unor noi clone celulare citostatic-rezistente.

Alegerea unui scheme de chimioterapie este condusă de următoarele principii:

1. în asocierile citostatice se aleg cei mai activi agenți în monochimioterapie, de preferință acele citostatice ce induc remisiunea completă;

2. se aleg acele citostatice cu mecanisme diferite de acțiune pentru a obține efecte aditive sau sinergice asupra tumorii;

3. se aleg citostatice cu toxicitate diferită, pentru a permite asocierea în doze optime sau aproape optime ale fiecărui citostatic;

4. citostaticele trebuie administrate în doze și scheme optime;

5. citostaticele se vor administra la intervalele optime de timp, intervalele dintre cicluri vor fi cât mai scurte posibil dar fără a determina toxicitate asupra țesuturilor sensibile;

6. se vor asocia, pe cât posibil, citostatice cu mecanisme diferite de rezistență pentru a minimaliza instalarea rezistenței încrucișate.

Evaluarea răspunsului obiectiv la chimioterapie

Evaluarea rezultatelor după tratamentul chimioterapic se face în termenii răspunsului la tratament, timpului de menținere a remisiunii bolii (supraviețuirea fără semne de boală) și timpului total de supraviețuire.

Cel mai rapid mod de apreciere a rezultatelor după chimioterapie este aprecierea răspunsului tumorii la tratament (în general după minimum 2 cicluri de CHT).

Aceste răspunsuri sunt standardizate în oncologie și pot fi:

a. răspuns complet (RC) – dispariția completă a tuturor semnelor clinice, imagistice, biologice, pentru un interval de minim 4 săptămâni.

b. răspuns parțial (RP) – descreșterea dimensiunilor tumorale cu > 50%, timp de cel puțin 4 săptămâni.

c. boală staționară (BS) – reducerea cu < 50% a dimensiunilor tumorii, creșterea cu < 25% a leziunilor existente.

d. boală evolutivă (BE) – creșterea cu > 25% a leziunilor sau apariția de noi leziuni neidentificate anterior.

Răspunsurile la tratament au în vedere două tipuri de leziuni: măsurabile și evaluabile.

1. *Leziunile măsurabile* sunt leziuni ce pot fi măsurate efectiv prin examinare clinică sau imagistică. Aceste leziuni pot fi măsurabile:

a. *unidimensional*, într-o singură dimensiune, precum: leziuni pulmonare ce nu sunt complet înconjurată radiografic de parenchim pulmonar, mase abdominale palpabile sau mase de țesut moale ce pot fi măsurate într-un singur diametru;

b. *bidimensional*, în cele două diametre maxime, de exemplu un nodul cutanat sau o adenopatie superficială, cu diametrul de minim 10mm sau o leziune radiologică pulmonară înconjurată complet de parenchim pulmonar aerat (de minim 10mm x 10mm pe radiografia toracică sau de minim 20mm x 20mm pe CT). Ideal, într-un studiu clinic toate leziunile ar trebui să fie măsurabile.

2. *Leziunile evaluabile dar nemăsurabile* cuprind leziuni ce se pot evalua dar nu se pot măsura, de exemplu:

- leziuni metastatice osoase osteolitice;
- infiltratele difuze pulmonare.

3. *Leziunile neevaluabile* includ:

- metastazele osteoblastice osoase;
- ascita, pleurezia, pericardita;
- leziunile prealabil iradiate, ce nu sunt în progresie;
- limfangita carcinomatoasă.

Contraindicațiile chimioterapiei

Utilizarea CHT în tratamentul neoplaziilor maligne trebuie să țină cont de contraindicațiile acestea:

a. Contraindicații absolute:

- bolile neoplazice în stadiul terminal;
- administrarea la gravide (se inițiază tratamentul numai după întreruperea sarcinii sau după primul trimestru de sarcină);
- bolnavii denutriți, cașectici, comatoși sau cu funcție hematologică deprimată;
- pacienții cu neoplazii demonstrat curabile prin intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate sau radioterapie curativă;
- insuficiență medulară recentă.

b. Contraindicații relative:

- situațiile în care boala neoplazică este asociată cu grade severe de insuficiență renală, hepatică sau cardiacă (dozele de citostatic se administrează în funcție de valoarea constantelor biologice);
- asocierea bolii neoplazice cu coagulopatii, infecții severe sau tulburări psihice;
- chimiorezistența tumorii;
- asocierea bolii neoplazice cu afecțiuni care pot fi agravate de administrarea citostaticelor (ex. fibroza pulmonară ce poate fi agravată de administrarea Bleomicinei);
- copii de vârste sub 3 luni;
- persoanele vârstnice, debilitate;
- pacienții necooperanți.

Aceste contraindicații impun adaptarea dozelor sau înlocuirea unor citostatice cu altele.

- depresia psihică sau lipsa de cooperare;
- vârsta mai mare de 75 de ani;
- indicele de performanță 3-4 (IK<70%);
- anemie (Hb < 8g%), hiponatriemie.

Indicațiile și rezultatele CHT (tabel 17.5)

Tip de tumoră	Supraviețuiri de lungă durată (%)
A. Tumori chimiosensibile ce pot fi vindecate și în stadiile avansate	
Coriocarcinom	90%
Tumori germinale testiculare	90%
Nefroblastom Wilms	70-90%
Sarcom Ewing	80%
Rabdomiosarcom	70-90%
Limfom Hodgkin	60-80%
Leucemii acute limfoblastice la copii	70-80%
Leucemii acute mieloide	30-40%
Cancer bronhopulmonar small cell	7%
Carcinom nediferențiat cu celule mici	
B. Tumori chimioresponsive dar puțin vindecabile	
Limfoame non-hodgkin	
<i>Cancer de col uterin</i>	
Cancer gastric	
Cancere mamare avansate	
<i>Cancer ORL</i>	
Cancer vezica urinară	
Tumori cerebrale	
C. Tumori puțin chimiosensibile	
Digestive	
Renale	
Prostatice	
Tiroidiene	
Bronhopulmonar non small cell	
Melanom	

Tabel 17.5. Indicațiile și rezultatele chimioterapiei

Efectele toxice ale medicației anticanceroase

Constituie unul din obstacolele majore semnificative alături de chimiorezistență în eficacitatea citostaticelor.

Referiri scurte asupra toxicității specifice ale fiecărui citostatic au fost efectuate la prezentarea citostaticelor. Toxicitatea citostatică poate fi acută și cronică.

Manifestări acute – sunt cele care se observă imediat după administrarea unui produs, până la câteva zile după administrare. Manifestările toxice acute sunt reversibile în general și necesită evaluare după o scală standardizată (cea mai frecventă este cea OMS – vezi tabel 17.6).

TOXICITATE	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
HEMATOLOGICĂ					
Hemoglobina (g%)	> 11,0	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocite (x 1.000/mm ³)	> 4,0	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1,0
PMN (x 1.000/mm ³)	> 2,0	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Trombocite (x 1.000/mm ³)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hemoragie	absentă	peteșii	moderată	medie	f. importantă
GASTRO-INTESTINAL					
Bilirubina	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Transaminaze	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Fosfataze alcaline	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Mucoasa bucală	fără modificări	dureri, ulcerații	eritem, ulcerații alim.solidă posibilă	ulcerații,doar alimentație lichidă	alimentație imposibilă
Grețuri, vărsături	absente	grețuri	vărsături tranzitorii	vărsături care necesită trat.antiemetic	vărsături incoercibile
Diaree	absentă	tranzitorie < 2 zile	tolerabilă,dar > 2 zile	intolerabilă ce necesită trat.	hemoragică, deshidratare
URINARĂ					
Proteinurie	absentă	< 0,3 g%	0,3-1g%	>1g%	sindrom nefrotic
Hematurie	absentă	microscopică	macroscopică	macroscopică, cilindri	anurie
PULMONARĂ					
	absentă	simptome ușoare	dispnee de efort	dispnee de repaus	repaus complet la pat
FEBRA MEDICAMENTOASĂ					
	absentă	< 38 °C	38-40 °C	>40 °C	febră cu hipotensiune
REAȚIE ALERGICĂ					
	absentă	edem	bronhospasm ce nu necesită reanimare	bronhospasm ce necesită reanimare	șoc anafilactic
CUTANATĂ					
	absentă	eritem	descuamări, vezicule, prurit	descuamări, ulcerații	dermatită exfoliativă, necroză cu exereză
ALOPECIE					
	absentă	minimă	limitată, în plăci	completă, dar reversibilă	ireversibilă
INFECȚIOASĂ					
	nu	minoră	moderată	majoră	hipotensiune
NEUROLOGICĂ					
Stare de conștiență	vigilă	alterarea stării de veghe	somnolență <50% din orele de veghe	somnolență >50% din orele de veghe	comă
Periferică	absentă	ușoară	moderată	severă	intolerabilă
Constipație (b)	absentă	ușoară	moderată	severă	intolerabilă
Durere (c)	absentă	ușoară	moderată	severă	intolerabilă
CARDIACĂ					
	absentă	nu necesită inter. tratament	necesită inter. și tratament	responsivă la tratament	neresponsivă la tratament

Tabel 17.6. CLASIFICAREA O.M.S. A EFECTELOR TOXICE ACUTE ȘI SUBACUTE ALE UNUI TRATAMENT ANTICANCEROS (GRADELE DE TOXICITATE)

(a): N = limita superioară a valorii normale;

(b): cu excepția încetării tranzitului secundar utilizării narcoticelor;

(c): sunt considerate doar durerile în raport cu tratamentul și nu durerile legate de boala propriu-zisă.

Toxicitatea hematologică

Toxicitatea hematologică este cea mai frecventă dintre toxicități și este legată de utilizarea majorității claselor de citostatice. Aceasta afectează toate liniile hematopoietice:

- linia eritocitară: anemii (ce justifică administrarea de concentrat eritocitar, factori de creștere și eritropoietină);
- linia plachetară: trombocitopenii (valori de $30-100.000/\text{mm}^3$ ce justifică administrarea de concentrate plachetare, IL-6);
- linia albă: neutropenii, ce pot fi severe, responsabile de manifestările de tip infecțios, justificând urmărirea periodică până la depășirea nadirului.

Factorii de creștere hematopoietici (C-GSF) sunt acum disponibili pentru a preveni episoadele de neutropenie (în particular febrile) după chimioterapia potențial aplaziantă.

În schema recomandată actual pentru G-CSF (Filgrastim, Neupogen) ca și pentru GM-CSF (Sargramostin, Leukine, Leucomax) doza este de $5\mu\text{g}/\text{kgc}$, s.c., din ziua următoare administrării CHT și până la obținerea unui număr de $\text{GA} > 10.000/\text{mm}^3$ (adică din ziua a 4-a și până la a 11-15-a).

Indicația va depinde de intensitatea CHT, de riscul de aplazie și de raportul dintre beneficiul terapeutic și costul tratamentului.

Toxicitatea hematologică constă din: anemie, leucopenie, trombocitopenie și este comună mării majorități a citostaticelor, excepție făcând Bleomicin, Asparaginaza și Vincristina. Acest tip de toxicitate comportă un risc vital în cazul neutropeniilor $< 500/\text{mm}^3$ (șoc septic), trombocitopeniilor $< 30.000/\text{mm}^3$ (risc hemoragic).

Prognosticul aplaziilor severe a fost ameliorat în ultimii ani de:

- utilizarea empirică precoce a antibioticelor cu spectru larg în caz de neutropenie;
- utilizarea factorilor de creștere (G-CSF, GM-CSF) pentru profilaxia neutropeniei severe;
- utilizarea eritropoietinei pentru anemia postchimioterapie;
- administrarea de concentrate leuco-plachetare și factori de stimulare trombocitară în trombocitopenii.

Toxicitatea digestivă

Toxicitatea digestivă se manifestă cu o varietate de simptome precum:

- grețuri și vărsături (mai ales după C-DDP, DTIC și ARA-C);
- diaree (5-FU, CPT-11);
- constipație (alcaloizii de Vinca);
- toxicitate mucoasă – mai ales după MTX (rareori: xerostomie, esofagită, alterarea gustului).

Este datorată lezării constante de către citostatice a mucoasei intestinului subțire (survenind după administrarea de nitrogen muștar, CTX, CCNU și Procarbazine) ale cărei celule epiteliale prezintă un „turn-over” foarte rapid (durata de viață de 24 de ore, cu alterarea barierei intestinale). Deși o toxicitate digestivă este mai puțin gravă ca aceea hematologică, totuși determină o scădere a complianței pacienților pentru tratamentul citostatic.

Introducerea în clinică a antiemeticelelor, a agenților antiserotonergici (anti-H3) de tip Ondansetron (Zofran, Osetron) și Granisetron (Kytril) au modificat practic profilul acestei toxicități, controlând emeza la peste 75% din cazuri.

Toxicitatea cardiacă

Toxicitatea cardiacă este frecvent cronică și mai rar acută. Substanțele citostatice determină injurii directe asupra cordului sub forma leziunilor acute (disritmii) sau alterări cronice asociate cu insuficiență cardiacă.

Cele mai cardiotoxice citostatice sunt antraciclinele.

Toxicitatea lor se poate manifesta prin disfuncție cardiacă acută, particular supraventriculară, tahiaritmii (la administrarea în bolus).

Aritmiile pot fi asociate cu modificări ECG, inclusiv modificări ale segmentului ST-T, microvoltaj, unde T de flutter, ectopie ventriculară și atrială. Aceste efecte acute pot surveni la peste 40% din pacienții ce primesc în bolus ADR și obișnuit sunt tranzitorii.

CTX și 5-FU la doze crescute pot determina necroză miocardică acută (foarte rară).

Riscul de a dezvolta cardiomiopatie este în relație cu doza totală cumulativă de antracicline. Astfel, riscul de a dezvolta cardiomiopatie semnificativă este de 7% la doze de 550mg/m², de 15% la 600 mg/m² și de 30%-40% la 700 mg/m² de ADR.

Alți factori de risc includ iradierea mediastinală și vârsta avansată.

Dexrazoxan este agentul protector pentru cardiotoxicitatea indusă de antracicline dar trebuie urmărit a nu se depăși doza totală cumulativă de antracicline utilizată (550mg/m² pentru Doxorubicină și 900 mg/m² pentru Epirubicină !).

Alopecia

Este un incident frecvent foarte dificil tolerat. Prevenția alopeciei medicamentoase poate fi asigurată parțial prin utilizarea căștilor refrigerat cu gheață la momentul administrării citostaticelor.

Toxicitatea pulmonară

Efectele acute pulmonare sunt posibile după MTX prin apariția unor pneumopatii interstițiale acute alergice. Cea mai frecventă toxicitate pulmonară poate surveni după Bleomicin (BLM) și se caracterizează histologic prin prezența de leziuni interstițiale cu exsudate fibroase, proliferare atipică de celule epiteliale alveolare și metaplasie epidermoidă a bronhiolilor terminale, modificări care conduc în final la fibroză interstițială extensivă. Manifestările cronice pulmonare sunt mai rare. Fibrozele pulmonare au fost semnalate la BLM după doze totale cumulative de 300mg/m². Alte citostatice sunt de asemenea responsabile pentru fibroza pulmonară: Mitomicina C (la o doză > 30mg/m²) și Busulfan (la o doză > 300mg/m²).

Nefrotoxicitatea și cistita hemoragică

În general, majoritatea citostaticelor ce determină leziuni toxice renale provoacă și injurii la nivelul tubilor renali. Citostaticul cu risc de nefrotoxicitate este Cisplatinul (C-DDP), care determină leziuni atât la nivelul tubilor proximali cât și distali.

Metodele de reducere a toxicității la C-DDP includ o hidratare energetică cu ser fiziologic: 2-3l în 8-12 ore. Astfel, la doze de 50mg/m² se folosesc 2l de soluție salină 0,45% și Dextroză 5% în 2 ore cu 40mg Furosemid la începutul perfuziei și 12,5ml Manitol odată cu C-DDP. La doze mai mari se administrează o perfuzie cu: 1000ml ser glucozat 5%, în soluție salină 0,45% cu 10mEq KCl în 2,5 ore, urmat de C-DDP dizolvat în 1000ml ser glucozat 5%, în soluție salină 0,45% cu 25mg Manitol, în 2,5 -3 ore și perfuzie de 1250ml dextroză 5%, în soluție salină 0,45% cu 10mEq KCl/l, după administrarea citostaticului.

C-DDP este asociat cu anomalii electrolitice, inclusiv hipomagneziemie și pierdere renală de sodiu. Tratamentul include administrarea de magneziu p.o. sau i.v.

CTX și IFM sunt asociate cu apariția cistitei hemoragice la circa 10% din pacienți după terapia cu doze uzuale.

Toxicitatea germinală

Unele citostatice determină alterarea funcțiilor de reproducere, mai ales la bărbați. Alchilanții sunt cel mai frecvent implicați în azoospermie și amenoree secundară. La femei amenoreea survine la 3-4 luni de la administrarea tratamentelor. Mecloretamina determină sterilitate la pacienții tratați pentru boală Hodgkin cu protocolul MOPP.

Recuperarea este variabilă și depinde de vârsta la care tratamentul citostatic a fost instalat. La femeia tânără reversibilitatea este de peste 50% din cazuri.

Nu au fost semnalate anomalii particulare fetale la copiii născuți din părinți ce au primit o chimioterapie anterioară. La bărbați sterilitatea poate atinge 100% și impune prelevarea de spermă înainte de CHT și conservarea sa la pacienții tineri.

Precauțiile utilizate în manipularea medicației anticanceroase

Manipularea CHT impune precauții speciale din cauza efectelor imediate determinate de proprietățile caustice (iritante, vezicante) ale unor alchilanți dar și a efectelor genotoxice ale acestei categorii de medicații.

Precauțiile care se impun sunt: manipularea cu mănuși, mască, în locuri special amenajate departe de curenții de aer, de preferat în cabine cu curenți de aer laminari (hotă cu flux de aer vertical, cu vitrină-ecran). Se va evita aerosolizarea medicamentelor în cursul solubilizării lor. Persoanele ce manipulează citostaticele trebuie să aibă o pregătire specială.

Efectele toxice cronice

Prin definiție, efecte toxice cronice apar după administrări repetate ale unuia sau mai multor medicamente. Frecvent se poate stabili o relație între riscul de toxicitate cronică și doza cumulativă administrată. Acestea sunt inconstant reversibile.

Toxicitatea hematologică

Toxicitatea hematologică (medulară) este unul din cele mai frecvente și mai grave efecte cronice. Alchilanții sunt în majoritate responsabili pentru epuizarea potențialului hematopoietic medular (ex. Busulfan, Nitrozuree, Mitomicina C), ce induce citopenii prelungite, uneori ireversibile.

Un alt aspect al toxicității cronice este riscul de dezvoltare a leucemiei secundare, favorizat de medicația alchilantă și VP-16 sau prin asocierea RT. Adesea pot surveni leucemii mieloide (la 5% din cei vindecați de boala Hodgkin). În 1 din 4 cazuri, tipul de leucemie este dificil de deosebit de leucemiile mieloide clasice.

Toxicitatea cardiacă

Toxicitatea cardiacă determinată de antracicline este cumulativă.

Patogeneza cardiotoxicității determinată de antracicline este parțial mediată de radicalii liberi, prin perturbarea funcțiilor mitocondriale.

Urmărirea pe termen lung a pacienților ce au fost tratați cu antracicline a demonstrat posibilitatea de apariție a toxicității cardiace la peste 5 ani după expunerea la Doxorubicină.

Disfuncția cardiacă este manifestată ca insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii și poate surveni la pacienții asimptomatici. S-a estimat ca aproximativ 5% din cei ce supraviețuiesc la 10 ani după expunerea la Doxorubicin vor prezenta cardiotoxicitate.

Studiul funcției ventriculare stângi și mai ales a fracției de ejeție sistolică măsurată ecografic sau scintigrafic are o foarte bună valoare.

Mai multe tehnici pot fi astăzi utilizate pentru monitorizarea funcției cardiace și diagnosticul infraclinic al leziunilor cardiace. Mijloacele neinvazive includ: ecocardiograma, ventriculograma cu radionuclizi (multiple-gated acquisition [MUGA] scan). Dintre mijloacele invazive, puncția-biopsie endomiocardică transcutană poate depista precoce leziunile miocardice.

Manifestările neurotoxice

Neurotoxicitatea este observată după administrarea de MTX simultan cu radioterapia și constă în atrofie corticală cu dilatație ventriculară și apariție tardivă de calcificări în substanța albă. Ulterior, se poate instala un tablou de atrofie corticală.

Manifestările toxice hepatice

Toxicitatea hepatică este dificil de analizat. *Boala veno-ocluzivă hepatică* poate surveni după doze înalte de CHT sau RT a ficatului.

Patologic este caracterizată printr-o obliterare netrombotică a venelor mici și intrahepatice. Tabloul clinic include dureri abdominale superioare, hepatomegalie, ascită, icter și creștere ponderală.

Printre medicamentele care antrenează tulburări cronice hepatice, mai cunoscute sunt Metotrexat și Citarabina.

Manifestări toxice reno-urinare

Incidența cistitei hemoragice poate crește la 40% din cei ce primesc doze crescute de CHT pentru transplantul de măduvă. Pacienții pot prezenta hematurie microscopică (93%) sau hematurie macroscopică (78%).

Uroprotecția se face cu sodium-2-mercaptoetansulfonat (Mesna, Uromitexan), ce se leagă de *acroleină*, metabolitul urotoxic produs de oxazofosforine (Ciclofosfamidă, Ifosfamidă) responsabil pentru cistita hemoragică.

Doza adecvată de sodium-2-mercaptoetansulfonat (Mesna) este controversată, dozele recomandate variază între 60-100% din dozele de Ciclofosfamid și Ifosfamid.

Schema optimă nu este definită, dar administrarea trebuie să înceapă înaintea administrării alchilanților.

CTX și IFM sunt asociate cu hiponatremie și un sindrom similar cu cel al secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) sau un defect de excreție al tubului renal proximal manifestat prin scăderea serică a bicarbonaților, pierdere de acid uric, fosfați, glucurocalciu și aminoacizi.

Toxicitatea neurologică periferică

Toxicitatea neurologică poate surveni după administrarea alcaloizilor de Vinca și poate determina manifestări de tipul polinevritei și sindroamelor pseudoocluzive.

Derivații de platină sunt responsabili de neurotoxicitatea de tip cumulativ.

Manifestările neurologice de tip central (convulsii) observate după VCR sunt rare.

Administrarea de 5-FU și Citarabină în doze crescute poate fi responsabilă de sindroamele cerebeloase uneori ireversibile.

Administrarea intratecală (repetată) a MTX poate fi responsabilă de arahnoidită.

Toxicitatea dermatologică

Administrată în doze terapeutice, medicația antineoplazică determină în mod cu totul excepțional efecte toxice la nivelul pielii. Efectele toxice rare observate după administrarea de Doxorubicină lipozomală includ: rash cutanat, ulcerații ale pielii, dermatită, depigmentare cutanată, eritem multiform, psoriazis, urticarie și necroză cutanată.

Extravazarea la locul administrării determină necroză mai ales după ADR, Actinomycin D, Melfalan, Taxol.

Severitatea necrozei depinde de cantitatea de chimioterapie extravazată.

Reacțiile de hipersensibilizare și alergice sunt frecvente după taxoizi.

Fotosensibilizarea

Prezintă aspectul unor injurii chimice ale tegumentelor și se manifestă prin eritem, vezicule, hiperpigmentare și descuamare.

Reacțiile fotoalergice pot surveni după: DTIC, 5-FU, MTX, VLB, Procarbazină.

BLM poate fi asociată cu hiperpigmentare cutanată, ca și Busulfanul.

Efectele secundare, acute și tardive, numeroase, ale citostaticelor determină necesitatea combaterii acestora pentru a nu periclita nu numai viața dar și calitatea vieții pacienților. Din această necesitate, în ultimii ani s-au dezvoltat numeroase categorii de substanțe încadrate în grupa „modificatori ai răspunsului la tratamentul antineoplazic”. Numărul acestora este în continuă creștere și această medicație își aduce o contribuție importantă la succesele din ce în ce mai extinse ale medicației citostatice actuale. Cunoașterea și mânuirea acestei medicații constituie o obligație a oncologului medical. Tabelul 17.7 prezintă o clasificare acestei medicații.

I. Agenți care diminuează toxicitatea agenților antineoplazici

A. Chimio protectori – diminuează toxicitatea la nivelul celulelor normale

1. chimio protectori pleiotropi: Amifostina (WR 2721, Ethiol)

2. chimio protectori exclusiv ai unor organe

a. prin antagonizarea directă a efectelor citotoxice:

1. tiosulfat

2. dietil-carbamat

3. ORG 2766

4. glutation

5. probenicid

b. prin antagonizarea metaboliților toxici

1. mesna

2. dexrazoxan

B. Chimio corectori – diminuează toxicitatea fără a influența mecanismul de acțiune al citostaticelor

1. Antiemetice

2. Factori de creștere hematopoietici:

a. pe linia leucocitară: G-CSF, GM-CSF

b. pe linia megacariocitară: PIXY 321

Interleukina-1,

Interleukina-3 și SC- 55494

Interleukina-6

Interleukina -11

Trombopoietina

c. pe linia eritrocitară: Eritropoietina

II. Agenți care cresc efectul citotoxic asupra celulelor tumorale

A. Chiomosensibilizatori

1. agenții fizici (O₂)

2. derivați nitroimidazol

B. Chimiomodulatori

1. modulatori biochimici: acidul folinic

imunostimulatori: Levamisol

Interferon alfa și gama

Interleukina-2

2. agenți care diminuează rezistența la citostatice (MDR, p170):

- Chinidina

- Trifluoperazina

- Ciclosporina

- Verapamil

- Tamoxifen

- Toremifen

3. retinoizii

Tabel 17.7. Modificatorii răspunsului post-tratament antineoplazic

Locul chimioterapiei în tratamentul multimodal

Chimioterapia reprezintă tratamentul cancerului prin substanțe chimice ce distrug rapid celulele tumorale aflate în diviziune.

După 50 de ani de dezvoltare terapeutică, citostaticele și-au demonstrat utilitatea prin:

- capacitatea de a vindeca singure un număr de cancere: leucemii acute, limfoame, boala Hodgkin, cancerul sferei ORL la adult.

- capacitatea de a contribui la vindecarea unor cancere, în asociație cu radioterapia și chirurgia, în stadii precoce de boală, precum: cancerul de sân, ovar, osteosarcomul.

- capacitatea de a crește speranța de supraviețuire la cei cu tumori maligne în stadii avansate: cancerul de pulmon, ORL.

Progresele actuale ale CHT s-au concretizat atât în descoperirea unor noi agenți citostatici cât și în controlul mai bun al efectelor secundare prin noi medicații antiemetice, hematologice, de reanimare specifică și antiinfecțioasă.

După locul pe care-l ocupă în secvența terapeutică, CHT poate fi: inițială (“de inducție”), adjuvantă, neoadjuvantă (primară) și loco-regională.

Chimioterapia inițială (de inducție)

Este tratamentul principal al acelor tumori repute ca fiind chimiosensibile, indiferent de stadiu, în timp ce celelalte modalități terapeutice loco-regionale (chirurgia și radioterapia) joacă un rol ocazional.

Se utilizează asociații de chimioterapice cunoscute ca active, administrate în doze optime, perioade variabile de timp.

Principalele indicații ale CHT inițiale sunt:

- limfoamele maligne Hodgkin și non-hodgkiniene;
- coriocarcinomul placentar;
- mielomul multiplu;
- cancerele testiculare nonseminomatoase;
- cancerele pulmonare cu celulă mică (small cell);
- unele cancere ale copilului: neuroblastomul, rhabdomiosarcomul, sarcomul Ewing.

Chimioterapia sistemică este de asemenea utilizată în tratamentul cancerelor metastatice pentru marea majoritate a tumorilor, chiar și a celor considerate moderat chimiosensibile.

Cancerle renale, melanoamele maligne și cancerle digestive sunt considerate puțin chimiosensibile.

Chimioterapia adjuvantă

Chimioterapia adjuvantă presupune administrarea citostaticelor sistemice după ce tumora primară a fost tratată radical printr-o altă modalitate terapeutică (ex. radioterapia și/sau chirurgia).

Tratamentele adjuvante reprezintă o opțiune pentru acele cancere la care s-au obținut răspunsuri terapeutice în formele avansate sau metastatice de boală (formele chimiosensibile). Deoarece răspunsul local a fost obținut deja printr-o altă metodă terapeutică, scopul principal al terapiei adjuvante îl reprezintă supraviețuirea fără recidivă.

CHT adjuvantă este indicată în programul terapeutic al acelor cancere ce prezintă un risc crescut de metastazare pentru care există o CHT demonstrată ca eficace.

Un bun exemplu îl reprezintă cancerle mamare cu invazie ganglionară axilară la femeile în premenopauză, pentru care o CHT de scurtă durată (6 cicluri) permite ameliorarea supraviețuirii fără recidivă și a supraviețuirii globale.

Diversificarea markerilor tumorali a permis precizarea și a unor subgrupe de pacienți cu cancer mamare fără invazie axilară, care ar putea beneficia de chimioterapie adjuvantă. La pacientele în postmenopauză cu invazie ganglionară axilară, tratamentul hormonal cu antiestrogeni pe o perioadă lungă reprezintă tratamentul optim.

În ultimii ani studiile clinice randomizate au demonstrat avantajele utilizării CHT sistemice și în alte cancere precum:

- cancerle de colon în stadiile local avansate (Dukes B și C): CHT cu 5-FU și acid folinic;
- cancerle testiculare non-seminomatoase (stadiul II Boden);
- osteosarcoamele adultului;
- cancerle ovariene;
- cancerle vezicii urinare.

Pentru alte localizări neoplazice precum sarcoamele de părți moi cu grad crescut de malignitate, cancerle ORL și melanoamele maligne, cancerle digestive, bronho-pulmonare, beneficiile CHT adjuvante urmează a fi demonstrate de studiile comparative. În absența unor probe clinice evidente, CHT adjuvantă pentru aceste cancere nu se recomandă ca tratament de rutină.

Chimioterapia primară (neoadjuvantă, preoperatorie)

Precede tratamentul loco-regional și este recomandată tumorilor local-avansate, unde tratamentele locale sunt dificile iar riscul metastatic este important din cauza volumului tumoral crescut.

Avantajele chimioterapiei primare sunt:

- reducerea riscului de diseminare la distanță a tumorii;
- acțiunea asupra micrometastazelor, presupuse ca fiind deja existente la momentul diagnosticului;
- permite o diminuare locală a volumului tumoral și facilitează aplicarea tratamentelor loco-regionale (reconvertirea chirurgicală);
- permite precizarea caracterului de chimiosensibilitate a tumorii, ce poate fi obiectivat prin examenul histologic al tumorii prelevate chirurgical (în cazul osteosarcoamelor).

Inconvenientele acestei opțiuni, în cazul unui răspuns terapeutic nesatisfăcător sau incomplet (cauzat de volumul crescut tumoral), constau în faptul că nu aduce nici un beneficiu pacientului, în schimb prin amânarea tratamentelor locale favorizează diseminarea malignă.

Indicațiile complete ale chimioterapiei primare sunt prezentate în tabelul 17.8.

A. Cancere în care chimioterapia este modalitatea terapeutică primară și în tumorile localizate:

Limfoamele cu celule mari (agresivitate crescută)
 Limfoamele Burkitt
 Boala Hodgkin la copii și adult
 Tumora Wilms, rabdomiosarcomul embrionar
 Cancere bronho-pulmonare small cell
 Limfoamele S.N.C.

B. Cancere în care chimioterapia primară permite o chirurgie mai puțin mutilantă:

Carcinoamele anale
 Carcinoamele de vezică urinară
 Carcinoamele laringiene
 Sarcoamele osteogenice
 Sarcoamele de părți moi

C. Cancere în care studiile clinice indică un posibil rol al chimioterapiei primare în viitor:

Cancerle bronho-pulmonare non-small cell
 Cancerle mamare
 Cancerle esofagiene
 Cancerul nazo-faringian
 Alte cancere O.R.L.
 Cancerul pancreatic
 Cancerul gastric
 Cancerul de prostată (hormonoterapia)
 Cancerul de col uterin

Tabel 17.8. Indicațiile chimioterapiei primare

Principalele indicațiile ale CHT neoadjuvante sunt:

- cancerle mamare în stadiile local-avansate (III A și III B) unde CHT permite un control local preoperator mai bun;
- cancerle sferei ORL local-avansate unde poate determina răspunsuri histologice complete și prelungirea supraviețuirii;

- cancerele de vezică urinară (30% răspunsuri complete histologice);
- osteosarcomele și unele sarcoame de părți moi, unde permite atitudini conservatorii iar aprecierea răspunsului tumoral după CHT este un important factor prognostic, de decizie ulterioară.

Modalități speciale de administrarea a chimioterapiei

a. Chimioterapia în perfuzie continuă

Se administrează timp de 48-120 ore, cu sisteme de pompă programabilă care permit menținerea unei expuneri prelungite a celulelor tumorale la agenții citotoxici și totodată o ameliorare a toleranței pacientului la efectele secundare imediate ale chimioterapicelor (mai ales la toxicitatea hematologică).

Această modalitate este indicată în tumorile cu o cinetică lentă și puțin chimiosensibile.

Citostaticele frecvent utilizate în perfuzie continuă sunt: 5-FU, C-DDP, VP-16, ADR, Citarabina.

b. Chimioterapia intraperitoneală

Este un mijloc de a obține o concentrație crescută de substanțe citotoxice în contact direct cu seroasa peritoneală ce posedă un *clearance* scăzut față de circulația sistemică. Substanțele cu greutate moleculară crescută, cu solubilitate în lipide scăzută prezintă un avantaj farmacologic.

Cancerle ovariene și unele cancerle digestive cu diseminare peritoneală fac obiectul de studiu al CHT intraperitoneale a cărei utilizare rămâne încă experimentală.

Citostaticele utilizate sunt: C-DDP, 5-FU, Taxol (25-200mg/m² la 3-4 săptămâni), Thiotepe, Mitoxantron.

Eficacitatea lor este mai crescută când metastazele peritoneale au dimensiuni reduse (diametru sub 1cm).

c. Chimioterapia intraarterială

Constă în administrarea CHT direct în artera nutritivă a tumorii, după introducerea unui cateter intraarterial pe cale chirurgicală sau radiologică.

Această modalitate permite creșterea concentrației intratumorale a produselor citotoxice și expunerea minimă sistemică la efectele secundare.

Cel mai frecvent, CHT intraarterială se administrează în:

- metastazele hepatice (cancerle de colon): perfuzii cu 5-FU/Fluoxouridină (FUDR) în perfuzie continuă;

- tumorile hepatice primitive: chemoembolizare cu Doxorubicin și Lipiodol;

- sarcoamele extremităților, osteosarcoame;

- tumorile cerebrale recidivate: CHT intracarotidiană cu BCNU și CDDP;

- tumorile pelvine (cancerle de col uterin și vezică urinară).

Studiile clinice privind CHT intraarterială demonstrează procente semnificativ crescute ale răspunsului local al tumorii, comparativ cu administrarea sistemică a citostaticelor, dar nu au relevat încă avantaje substanțiale în ceea ce privește supraviețuirea generală.

Toxicitatea tratamentului intraarterial poate fi crescută.

d. *Chimioterapia orală*

Scopul acestei modalități terapeutice este de a obține o durată de expunere mai lungă la medicament și reprezintă o modalitate comodă de administrare în condițiile de ambulator la cei cu status biologic depreciat.

Chimioterapia orală poate juca un rol în tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene, cancerelor de sân, cancerelor de ovar și a celor pulmonare cu celule mici.

Toleranța digestivă este strict legată de produsul utilizat.

Cele mai frecvente citostatice utilizate sunt: VP-16, Hexametilmelamina, Lomustina (CCNU, Lomustin), Idarubicin, Capecitabina (Xeloda).

e. *Chimioterapia intensivă (high dose)*

Această modalitate se bazează pe conceptul de creștere a intensității dozei relative adică a cantității de citostatic administrată pe unitatea de timp (săptămână) pentru a permite ameliorarea nivelelor de răspuns și prelungirea supraviețuirii.

Creșterea intensității dozei se poate realiza fie prin creșterea dozelor unitare de medicament, fie prin scurtarea intervalului dintre administrări sau asociind cele două modalități.

Administrarea factorilor de creștere hematopoietici (G-CSF, GM-CSF) și a celulelor stem hematopoietice periferice CD34+ (recoltate după citaferază) a permis creșterea dozelor unor agenți citostatice (din clasa alkilanților) până la de 5÷20 de ori dozele convenționale. Aceste tratamente sunt astăzi în curs de evaluare și rezultate pozitive semnificative sunt acum confirmate în tratamentul cancerelor chimiosensibile precum: limfoamele maligne nonhodgkiniene, canceretele testiculare, canceretele mamare, ovariene, mielomul multiplu și canceretele bronho-pulmonare cu celule mici (small cell).

Toxicitatea chimioindusă după chimioterapia *high dose* este foarte importantă și necesită măsuri energice de îngrijire, condiții și echipamente costisitoare.

Asociațiile chimioterapie-radioterapie

De peste un sfert de secol, cele două modalități terapeutice au fost frecvent asociate în variate secvențe terapeutice, atât în speranța ameliorării controlului local, cât și prevenirii metastazelor după tratamentul tumorii primitive. CHT ar putea crește eficacitatea radioterapiei (RT) prin:

- efectul de radiopotenzializare – împiedicarea reparării leziunilor celulare induse de RT;

- efectul de radiosensibilizare – prin creșterea radiosensibilității celulelor hipoxice ce sunt cunoscute ca radiorezistente;

- cooperare spațială – eliminarea celulelor tumorale aflate în afara volumului iradiat.

Practic sunt două modalități de asociere RT-CHT: secvențială și concomitentă.

a. *Administrarea secvențială* este atunci când RT și CHT se succed în timp, dar sunt administrate apropiat, în scopul aplicării celor două tratamente la maximul dozei tolerate, fără a crește toxicitatea secundară (în special cea hematologică).

Este utilizată în tumorile puțin sensibile la RT, când riscul de diseminare este crescut, precum în canceretele pulmonare nonmicrocelulare și boala Hodgkin.

În administrarea secvențială, CHT precede de obicei RT, deoarece găsește un pat vascular tumoral și o chimiosensibilitate nealterate de RT.

b. Administrarea simultană (concomitentă) se bazează pe efectul de radiosensibilizare al unor citostatice (C-DDP, Hidroxiureea, Taxani), dar dozele acestora sunt diminuate din cauza riscului crescut al efectelor secundare sumate.

Dintre numeroasele citostatice studiate în asociație cu RT, doar câteva sunt în studiu: C-DDP, 5-FU, Hidroxiureea, Mitomicina C, Taxanii, Gemcitabina.

Localizările neoplazice în care asociațiile CHT-RT au relevat rezultate promițătoare sunt:

- cancerul de col uterin, unde asocierea concomitentă a RT cu C-DDP și 5-FU a determinat rezultate superioare față de RT singură în termenii răspunsului tumoral local și supraviețuirii generale;

- cancerul anal – asocierea de C-DDP și Mitomicină ar putea evita o intervenție chirurgicală mutilantă;

- cancerul pancreatic – asocierea de 5-FU simultan cu RT ar putea constitui o atitudine de preferat în formele local avansate și rezecabile chirurgical;

- cancerul rectal – administrarea de RT și 5-FU în perfuzie continuă este superioară RT singure în formele avansate nerezecabile;

- cancerurile ORL, unde RT asociată cu 5-FU și C-DDP în formele local avansate determină un procent crescut al controlului local;

- cancerul esofagian – posibilă superioritate în termenii controlului local și procentelor de rezecabilitate pentru asociația RT cu C-DDP și 5-FU;

- carcinomul vezical – asocierea dintre C-DDP intraarterial și RT crește șansa de tratament chirurgical conservator;

- cancerurile bronho-pulmonare non-microcelulare local-avansate, unde asocierea concomitentă a unui protocol cu Mitomicină C, Vindesină, Cisplatin și RT “split course” a demonstrat un avantaj în termenii supraviețuirii generale.

Există deja premisele raționale ale asocierii RT-CHT pentru o serie de cancere, dar studiile clinice care să demonstreze un avantaj clar asupra supraviețuirii globale sunt în curs de desfășurare.

Tratamentele chimioterapice prezintă aspecte multiple din ce în ce mai complexe a căror cunoaștere trebuie să țină pasul cu ritmul rapid de dezvoltare a terapiilor sistemice în cancer.

Recomandări bibliografice:

1. American Society of Health System Pharmacists – Handbook on injectable drugs, Trissel, Los Angeles 1998.
2. Chabner B.A., Longo D.L.- Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice, 2nd edition, Lippincott- Raven, Philadelphia 1996.
3. Citovic E., Droz J.P., Armand S., Khoury S.- Handbook of chemotherapy in clinical oncology, 2nd edition, Scientific Communication International Ltd.1993.
4. Donehower R.C., Abeloff M.D., Perry M.C.- Chemotherapy în Abeloff MD, Armitage O. Lichter A.S., Niederhuber J.E. (editori): Clinical Oncology, Churchill Livingstone, NewYork 1995:201-218.
5. Doroshow J.H.- Principles of medical oncology - în: Pollock R.E.(ed)- UICC Manual of Clinical Oncology 7th edition, Wley-Liss, New York, 1999: 275-292.

6. Fischer D.S., Knobf M.T., Durivage H.J.- The cancer chemotherapy handbook, 5th edition, Mosby, St. Louis 1998.
7. MacDonald J.S., Haller D.G. Mayer R.J.- Manual of oncologic therapeutics, 3rd edition, Lippincott Company, Philadelphia 1995.
8. Perry M.C.- The chemotherapy source book, 2nd edition, Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
9. Rosenberg S.A.- Principles of chemotherapy în De Vita Jr., Hellman S., Rosenberg S.A.- JB Lippincott Raven, 5th edition, Philadelphia 1997: 375-544.
10. Skeel R.T.- Handbook of chemotherapy, 5th edition, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 1999:3-19.
11. DeVita V.T.Jr.- Cancer: principles and practice of oncology. 5th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997:335.

CAPITOLUL 18

HORMONOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ

Reprezintă tratamentul tumorilor hormonodependente prin suprimarea surselor de hormoni sau prin blocarea acțiunii lor la nivel celular.

Terapia hormonală a cancerelor reprezintă un mijloc important și eficient pentru acele tumori ce provin din țesuturi a căror creștere este controlată de către hormoni (hormonodependente) precum: cancerul mamei, prostatei, endometrial, tumorile neuroendocrine și tiroidiene.

Hormonii își exercită efectele biologice prin legarea de complexe celulare de recunoaștere specifică numite receptori; răspunsul caracteristic implică activarea unei enzime care declanșează al doilea mesager celular ce induce transcripția ADN și sinteza proteică. În funcție de prezența sau absența receptorilor, celulele tumorale pot răspunde la manipularea hormonală. Celula normală, dar și unele celule neoplazice, exprimă receptori hormoni. Cei mai cunoscuți sunt receptorii care leagă androgenii, glucocorticoizii, estrogenii și progesteronul. În cancerul mamei, de endometru, prostatic, celula tumorală, de obicei în formele diferențiate de adenocarcinoame, exprimă în mare măsură diferiți receptori. Concentrația receptorilor se măsoară radiochimic și se exprimă în femtomoli ($1\text{fmol} = 10^{-15}$ mg proteină), considerându-se pozitivă prezența unor valori de peste 10fmol/mg proteină citosolică, pentru receptorii estrogenici pozitivi (RE+). Nivelul optim în postmenopauză este cel puțin 50fmol/mg proteină citosolică.

Terapiile hormonale pot fi **supresive** (ablative, hormonoprivative), precum: castrarea (ovarectomie, orhiectomie), adrenalectomie, hipofizectomie) sau **aditive**.

Hormonoterapia supresivă (ablativă)

Hormonoterapia *ablativă* constă în suprimarea sursei principale de hormoni (ovar, testicul) prin chirurgie sau radioterapie.

Ovarectomia chirurgicală sau radiologică în cancerul mamei și orhiectomia în cancerul prostatei reprezintă manevrele hormonoterapice curente.

Avantajele acestei metode constau în faptul că efectul terapeutic se instaurează rapid, fără fenomenul de exacerbare simptomatică („flare up”), iar prețul de cost este scăzut.

Chirurgia, ca metodă hormono-supresivă, este eficientă în cancerul mamei (ovarectomie) și prostatei (orhiectomia subcapsulară). Alte proceduri chirurgicale hormonosupresive precum hipofizectomia și adrenalectomia sunt proceduri abandonate astăzi și înlocuite cu tratamente medicamentoase la fel de eficiente. De exemplu, cancerul mamei ce prezintă receptori estrogenici (RE) și progesteronici (RE >50fmol/mg proteină) are o mare probabilitate de a răspunde la terapia antiestrogenică cu Tamoxifen.

În cancerul mamei avansat, ovarectomia bilaterală este echivalentă cu castrarea radiologică. Răspunsul depinde de statusul receptorilor hormoni, ratele de răspuns de 60-75% sunt înregistrate în tumorile cu RE+, iar durata medie a răspunsului este de 6 luni. Indicațiile principale ale hormonoterapiei *supresive* în cancerul mamei sunt: formele metastatice (cutanat, osos și pleuro-pulmonar) și cancerul local-avansat, la femeile în premenopauză. Ratele de răspuns depind de statusul receptorilor RE (30% din totalitatea cazurilor neselectate).

În cancerul mamei, indicația de hormonoterapie este bazată pe statusul receptorilor estrogenici (RE, RPg).

Hormono-responsivitatea este sugerată de: evoluția lentă a bolii, răspunsul favorabil la hormonoterapiile anterioare și localizările metastatice extraviscerale (cutanate și osoase).

Un răspuns inițial favorabil este un argument pentru continuarea hormonoterapiei în caz de recidivă.

În cancerul de prostată, orhiectomia bilaterală este rezervată cazurilor cu metastaze sau cu evoluție loco-regională dominată de tulburări de micțiune. Intervenția suprimă 95% din secreția de testosteron. După orhiectomie se obține o ameliorare evidentă a simptomelor clinice în peste 50% din cazuri și un efect analgic evident asupra metastazelor osoase. Durata remisiunii este în medie de 9-12 luni (cu extreme care durează ani). Castrarea chirurgicală la bărbat determină o descreștere rapidă a hormonilor androgeni circulanți la un nivel bazal care este socotit de referință pentru alte forme de supresie gonadală androgenică.

Răspunsul la terapia hormonală determină diminuarea simptomelor (paleație) dar nu tind să modifice sau să vindece boala. Aceste răspunsuri sunt limitate în timp și ameliorează numai calitatea vieții.

De exemplu, în cancerul de prostată trebuie avut în vedere că:

- hormonoterapia nu prelungește supraviețuirea;
- hormonoterapia ablativă chirurgicală și medicamentoasă se aplică numai în stadiul bolii simptomatice;
- efectele secundare ale hormonoterapiei nu sunt de neglijat.

Tumora	Mijloace hormonale
Cancerul mamar	ovarectomie; antiestrogeni (Tamoxifen, Toremifen); progestine (Megestrol); inhibitori de aromatază (Aminoglutetimid, Anastrozol); inhibitori de LH-RH (Zoladex).
Cancerul prostatic	orhiectomia; analogi de LH-RH (Buserelin, Goserelin, Zoladex); antiandrogeni (Flutamid); estrogeni (Dietilstilbestrol).
Cancerul endometrial	progestine (Megestrol);
Tumori neuroendocrine (carcinoid)	analogi de somatostatin;
Leucemii limfocitare și limfoame	glucocorticoizi (Prednison).

Tabelul 18.1. *Tumorile hormonosensibile și mijloacele hormonale*

Hormonoterapia aditivă

Hormonoterapia aditivă utilizează hormonii sexuali exogeni și derivații lor de sinteză sau compuși nesteroidieni cu efect de antagonizare **competitivă** sau **privativă**.

A. Hormonoterapia competitivă

Hormonoterapia competitivă se realizează cu compuși care au o afinitate crescută pentru receptorii hormonal și se substituie hormonilor respectivi.

Hormonoterapia competitivă determină inhibiția hormonilor tropi hipofizari corespunzători.

1. Estrogenii

Estrogenii au fost folosiți mult în trecut în tratamentul cancerelor mamare metastazate, la femeile în postmenopauză și în cancerule de prostată diseminate. Utilizarea acestora este restrânsă din cauza efectelor secundare cardiovasculare. Preparatele estrogenice utilizate în cancerule mamare sunt: Dietilstilbestrol (DES), Estradiol, Clorotrianisen.

În cancerule de prostată, medicația estrogenică de uz curent este reprezentată de Clorotrianisen (Tace), Poliestradiol (Estradurin) și Estramustin (Estracyt), preparat ce conține un amestec de estrogen și alchilant.

2. Androgenii

Mecanismul prin care dozele crescute de androgeni inhibă cancerul mamar este necunoscut, deși dovezile experimentale și clinice evidențiază inhibiția hormonilor gonadotrofinici hipofizari și a producției de estrogeni. Androgenii blochează receptorii estrogenici la concentrații de 1000 de ori mai crescute decât estrogenii.

Androgenii sunt utilizați astăzi excepțional în tratamentele cancerelor mamare din cauza efectelor secundare (virilizare, hepatotoxicitate, hipercalcemii, tromboembolii) și a rezultatelor modeste. Un efect favorabil este cel anabolizant. Preparatele disponibile sunt: Testosteron propionat (Testosterone), Metiltestosterone (Oreton) și Fluoximesteron (Halotestin).

3. Progestativele

Modul de acțiune al progestinelor include o acțiune indirectă asupra axului hipotalamo-hipofizar, ce constă din inhibarea prohormonilor gonadotrofinici hipofizari, și o acțiune directă, de inhibare a proliferării celulare.

Progestinele, în particular Megestrol acetatul, au demonstrat o activitate importantă în tratamentul cancerelor mamare (în linia a II-a și a III-a de tratament), carcinoamelor endometriale și unele rezultate în cancerule ovariene și prostatice.

Progestinele determină o creștere a apetitului și câștig ponderal, motiv pentru care sunt utilizate și în terapia simptomatică.

Progestinele determină efecte secundare precum: feminizarea (mai puțin ca DES), câștig ponderal și unele efecte cardiovasculare. Preparatele uzuale sunt: Medroxi-progesteron acetat (Farlutal, Provera) și Megestrol acetat (Megace).

Progestinele au fost utilizate și în tratamentul cancerelor renale metastatice. Ratele de răspuns de 16% raportate în trecut nu au fost confirmare de studiile moderne.

4. Antiestrogenii

Antiestrogenii sunt substanțe ce pot inhiba proliferarea celulară printr-o varietate de mecanisme: blochează creșterea tumorală mediată prin receptorii estrogenici și creșterea mediată prin factorii de creștere tumoralii. Medicamentul cel mai utilizat până recent a fost Tamoxifen (Nolvadex).

Antiestrogenii (în particular Tamoxifenul) cresc intervalul liber de boală și supraviețuirea generală când sunt administrați ca tratament adjuvant la pacientele cu cancer mamare în postmenopauză, cu RE+.

În cancerele mamare avansate, Tamoxifenul este utilizat ca linia I de tratament, determinând la pacientele în vârstă cu RE+ și RPg+ rate de răspuns de 60-70%. Rolul antiestrogenilor la femeile în premenopauză este mai puțin bine cunoscut.

Generația a II-a de antiestrogeni are ca reprezentanți: Toremifenul, Raloxifenul, Droloxifenul, Tat-59 și Idoxifenul.

Efectele secundare sunt reduse: bufeuri, grețuri, vărsături (fenomenul de "flare up" în primele două săptămâni de la administrare), metroragii, trombocitopenie, edeme, leziuni cervicale. Administrarea de peste 5 ani a Tamoxifenului a fost încriminată în producerea adenocarcinoamelor endometriale.

Toremifen (Fareston, FC-1157) prezintă o afinitate crescută pentru receptorii estrogeni.

Pe lângă mecanismul de blocant estrogenic, Toremifen prezintă și efecte citostatice pe celulele receptor estrogen negative. Doza de 68mg/zi Toremifen prezintă activitate antiestrogenică echivalentă cu a dozei de 20mg/zi Tamoxifen. Se administrează o dată pe zi. Efectele secundare sunt asemănătoare cu ale Tamoxifenului, minus riscul de cancerogeneză uterină.

5. Antiandrogenii

Antiandrogenii sunt steroidieni sau nesteroidieni (puri).

a. Antiandrogenii *steroidieni* sunt obișnuit compuși progestaționali ce exercită efecte duale: de blocare a receptorului citosolic de androgen și de supresie a producției de gonadotrofine printr-un mecanism de *feed-back* similar cu cel al estrogenilor.

b. Antiandrogenii *nesteroidieni* sau "puri" nu suprimă eliberarea gonadotrofinelor și testosteronului, dar sunt puternic inhibitori ai atașării nucleare a androgenilor.

Antiandrogenii sunt utilizați în tratamentul carcinomului de prostată metastazat.

Antiandrogenii nesteroidieni disponibili sunt: Flutamid, Bicalutamid, Casodex, iar dintre cei steroidieni, Ciproteron acetat (Androcur).

Efectele secundare sunt minime: ginecomastie, diaree, toxicitate hepatică reversibilă.

Casodex este un antiandrogen nesteroidian activ la pacienții cu cancer prostatectomic avansat, dar fără efectele secundare digestive ale Flutamidului, cu semiviea de 6 zile, fapt ce face posibilă administrarea sa intermitentă.

B. Hormonoterapia privativă

Hormonoterapia privativă determină o blocare a surselor de hormoni, fie prin suprimarea stimulilor hipofizari (analogii Gn-RH sau LH-RH), fie prin blocarea sintezei hormonilor la nivel suprarenal (inhibitorii aromatazei).

1. Inhibitori ai funcției hipofizare și gonadice (analogi LH-RH, Gn-RH)

Analogii Gn-RH determină o formă de castrare chimică, ce poate fi reversibilă dacă se aplică o perioadă limitată de timp (obișnuit sub 1 an).

Tratamentul determină o fază inițială de stimulare (fenomenul de flare-up) ce constă în exacerbarea simptomelor bolii la cei cu boală prostatică diseminată, manifestată prin creșterea durerilor osoase timp de 1-2 săptămâni (10-30% din cazuri), urmată de faza de inhibiție și supresie a sensibilității hipofizei.

Scăderea nivelului testosteronului și estrogenilor este asemănătoare cu cea obținută prin castrare.

Indicațiile analogilor Gn-RH sunt: cancerele de prostată avansate și cancerele mamare avansate la femeile în premenopauză.

Analogii LH-RH disponibili sunt: Leuprolid acetatul (Leuprolide), Goserelin acetat (Zoladex), Buserelin, Triptorelina.

2. Inhibitori ai suprarenalei și inhibiția aromatazei

Androgenii circulanți secretați de suprarenală sunt convertiți în estrogeni sub acțiunea aromatazei, enzimă de conversie androgeni → estrogeni. Aromataza se găsește nu numai în suprarenale dar și în țesutul adipos, ovare, mușchi, glanda mamară.

Antiaromatazele determină o suprarenalectomie chimică și în același timp blocarea aromatazei periferice a estrogenilor.

Dintre aceștia sunt citați:

a. inhibitorii nesteroidieni:

a₁) de generația I – Aminoglutetimid; aceasta blochează conversia colesterolului în delta-5 pregnenolon prin inhibiția competitivă a citocromului P 450. Aminoglutetimida acționează într-o etapă precoce prin inhibiția steroidogenezei adrenale afectând producerea de aldosteron, cortizol și androgeni; blochează aromatizarea androgenilor la estrogeni. Este utilizată ca tratament hormonal de linia a II-a sau a III-a în cancerele mamare cu metastaze, în special osoase. Trebuie administrată în asociere cu hidrocortizol și monitorizarea electroliților;

a₂) de generația a II-a – Fadrazol și de generația a III-a – Anastrozol (Arimidex), Letrozol operează o inhibiție mai selectivă asupra aromatazei și nu necesită administrarea asociată de hidrocortizol.

b. inhibitorii steroidieni:

b₁) de generația I – Formestin;

b₂) de generația a II-a – Exemestan.

Au ca efecte secundare: rash cutanat, somnolență, amețeli, ataxie, leucopenie, febră.

Hormonoterapia frenatorie

După tiroidectomia pentru carcinom tiroidian se administrează *hormoni tiroidieni* cu scopul de a inhiba secreția hipofizară de TSH (care reprezintă un factor de creștere pentru carcinoamele tiroidiene) și totodată în scop substitutiv.

Corticoterapia prezintă indicații multiple în oncologie precum:

- în leucemii și limfoame intră în alcătuirea schemelor de tratament citostatic (efecte limfolitice);
- în tratamentul paleativ al sindroamelor febrile paraneoplazice;
- tratamentul metastazelor cerebrale, radioterapia encefalică și sindromul de compresiune medulară;
- în hipercalcemiile din mielom, limfoame, leucemii, metastaze osteolitice difuze;
- efect antiemetic sau de potențare a medicației antiemetice;
- tratament simptomatic pentru ameliorarea stării generale a bolnavilor terminali.

Hormonoterapia metabolică

Anorexia și cașexia fazelor terminale pot fi influențate favorabil cu progestative în doze mici și corticoizi. La bărbații fără contraindicații urologice sau oncologice, efectele pozitive somatice și psihice se obțin cu doze mici de metiltestosteron.

Terapia hormonală a cancerelor este un mijloc important și eficace în tratamentul tumorilor „hormonosensibile” cu intenție în special paleativă, pe durată limitată de timp.

Bibliografie selectivă:

1. Erlichman Ch. Lorprinzi Ch.L. - Hormonal Therapies. în: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA.(editori) Cancer principles and practice of oncology. 5th editin, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 395- 401.
2. Aisner J, Robert J, Fram JR, Eisenberger M.- Hormonal agents. în Perry MC (editor) The chemotherapy sourcebook. 2th edition Williams & Wilkins, Baltimore 1997: 459-476.
3. Skeel R.T.- Handbook of chemotherapy. 5th edition, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 1999.
5. Fischer DS, Knobf MT, Durivage H J.- The cancer chemotherapy handbook, 5th Edition, Mosby, St. Louis 1998.
7. Miron L.- Hormonoterapia și chimioterapia cancerelor de prostată. Rev. Med. Chirurgicală, 1996, vol 100,nr 3-4; 37-43.
8. Perry CM.(ed)-American Society of Clinical Oncology 1999 Educational Book- 35th Annual Meeting, Atlanta GA, 1999:640-654.
9. Doroshow J.H.- Principles of medical oncology.- în: Pollock R.E.(ed)- UICC Manual of Clinical Oncology. 7th edition, Wley-Liss, New York, 1999: 275-292.

CAPITOLUL 19

TERAPIILE BIOLOGICE ÎN CANCER

Terapiile biologice cuprind acele tratamente antitumorale care utilizează acțiunea mecanismelor naturale de apărare ale organismului împotriva tumorii și/sau substanțe implicate în diferențierea, proliferarea și activitatea celulelor imune.

Considerate a IV-a formă majoră de tratament în cancer, terapiile biologice au evoluat continuu odată cu înțelegerea mai bună a mecanismelor biologice anti-tumorale și a relațiilor acestora cu organismul gazdei.

Termenul de *terapie biologică* desemnează *acel grup heterogen de agenți care sunt mediatorii normali în organismul mamiferelor sau stimulează activitatea antitumorală a mecanismelor endogene de apărare ale gazdei*.

Agenții biologici utilizați în clinică sunt variante obținute genetic ale proteinelor naturale care acționează în organism sau molecule terapeutice asemănătoare acestora.

Citokinele

Proteinele de reglare numite citokine sunt utilizate în terapia cancerelor. Citokinele sunt proteine solubile produse de celulele normale ce afectează creșterea și metabolismul propriei celule (autocrinie), a celulelor vecine (paracrinie) sau a altor celule la distanță (inclusiv cele tumorale), prin interacțiunea cu receptorii de suprafață ai celulelor sistemului limfoid și hematopoietic.

Până în prezent, deși au fost izolate peste 50 de citokine, numai un număr redus dintre acestea au pătruns în practica clinică.

Discuția actuală este limitată la acele citokine de utilitate clinică.

Citokinele ca agenți terapeutici

1. *Interleukina 1 (IL-1)* – cuprinde două forme ce au fost izolate: IL-1 α și IL-1 β , ce sunt produse de o largă varietate de celule după stimulare. Aceste citokine se leagă de un receptor comun care prin activare determină o varietate de acțiuni biologice: IL-1 joacă un rol important în procesele inflamatorii, inducând febră și eliberarea unor proteine de fază acută, poate juca un rol în repararea tisulară după injurii și este implicată în inducerea cașexiei neoplazice. IL-1 joacă un rol de imunostimulare a limfocitelor T, care determină inducerea altor citokine. IL-1 induce și este co-factor pentru factorii de creștere hematopoietici precum cel granulocitar (G-CSF) și monocitar (GM-CSF).

Experimental, IL-1 este atât un chemoprotector cât și un radioprotector, protejând animalele de experiență împotriva dozelor mielosupresive ale agenților citotoxici.

Din aceste motive, IL-1 a fost studiată în procesele de vindecare a leziunilor, ca adjuvant în studiul vaccinurilor tumorale și în asociație cu chimio- și radioterapia.

În ciuda unor rezultate promițătoare, IL-1 nu joacă încă un rol în medicina clinică.

2. *Interleukina-2 (IL-2)* – este o citokină produsă de limfocitele T activate care, după ce se leagă de un receptor specific de suprafață al limfocitelor T (factori de creștere ai celulelor T), menține și activează proliferarea acestora. Crește, de asemenea, activitatea limfocitelor T „killer”, induce activarea subpopulației LAK (limfocite killer activate), facilitează proliferarea și secreția imunoglobulinelor de către celulele B, induce secreția altor citokine, inclusiv: IL-1, IL-6, TNF- α și IFN- γ . Datorită proprietăților sale puternic

imunostimulatorii, IL-2 este actual studiată pentru proprietățile sale anti-tumorale. Este, până în prezent, cea mai studiată citokină.

Posibilitatea de a obține prin inginerie genetică IL-2 în cantități suficiente (Proleukin, Aldesleukin), a permis utilizarea acesteia în tratamentul unor tumori (melanom, cancer renal). Pe modele animale, IL-2 este activă în monoterapie determinând acțiuni doză-dependente. Cele mai mari efecte anti-tumorale sunt obținute cu doze înalte.

Indicațiile clinice actuale ale IL-2 sunt:

- în *carcinoamele renale metastatice*;
- **în tratamentul melanomului malign.**

Tratamente cu IL-2 au fost testate și în alte tumori maligne precum: limfoame, cancere bronhopulmonare non-small cell, carcinoame colo-rectale și sarcoame de părți moi, fără a se obține însă rezultate concludente. Asocierea IL-2 cu melatonină a fost evaluată în studii implicând pacienți cu: hepatocarcinoame, carcinoame bronhopulmonare non small-cell și carcinoame renale. Răspunsuri obiective au fost semnalate în toate aceste localizări, mai crescute față de cele obținute cu IL-2 singură.

Toxicitatea IL-2 este dependentă de doză și este probabil cauzată de:

- infiltrația cu limfocite în organele vitale;
- creșterea permeabilității vasculare, urmată de edem interstițial și depleție vasculară;
- producerea altor citokine, inclusiv IFN- α și TNF.

Toxicitatea majoră a IL-2 se manifestă prin: febră, emeză, oligurie, hipotensiune, sindrom edematos, efecte cardio-vasculare.

3. *Interleukina (IL-4)* – stimulează limfocitele B și împreună cu IL-2 este un factor de creștere pentru celulele T citotoxice.

Existența numeroaselor efecte imunostimulatorii a determinat inițierea unor studii clinice cu IL-4 (carcinoame renale, melanoame, limfoame, mieloame), fără a se putea însă defini, până în prezent, un rol clar în terapia cancerului.

4. *Interleukina-6 (IL-6)* – are o gamă largă de efecte biologice, inducând secreția unor proteine de fază acută; joacă un rol în creșterea limfocitelor B, în diferențierea lor, servind ca factor de creștere (FC) în mieloame, contribuind și la determinarea cașexiei neoplazice. Posibilitatea de inhibare a IL-6 prin administrarea de bisfosfonați este în curs de studiu. IL-6 a fost de asemenea evaluat ca factor de stimulare a trombocitelor, unde pare să aibă o activitate mai crescută față de cea citotoxică.

5. *Interleukina-7 (IL-7)* – este o glicoproteină cu efecte stimulatorii asupra limfocitelor T pe modele murine. În doze crescute injectate intra-tumoral, IL-7 determină descreșterea tumorii. Până în prezent, nu există protocoale clinice curente care să implice administrarea directă a IL-7, cu excepția unui protocol de faza I, ce evaluează rolul IL-7 într-un model de vaccin-terapie genică în melanomul malign.

6. *Interleukina-12 (IL-12)* – este un alt factor de creștere pentru precursorii seriei limfoide, jucând un rol în activarea celulelor T. Este în curs de studiu pentru activitatea sa antitumorală. Recent, IL-12 a demonstrat capacitatea de a stimula subpopulațiile Th1c ce se-cretă IL-2, IFN- γ și TNF- β . Administrarea sistemică și intra-tumorală de IL-12 recombinată la animalele purtătoare de tumori determină inhibarea creșterii tumorii

primare și a metastazelor. Studiile clinice începute recent vizează pacienții cu cancer renale metastatice și unele răspunsuri sunt deja sugerate.

Interferonii

Interferonii (IFN) sunt glicoproteine descrise inițial în 1957, de către Isaacs și Lindenmann, ca produs al celulelor infectate viral, care protejează împotriva altor infecții virale. Mecanismele de acțiune ale IFN sunt:

- acțiune directă antivirală;
 - creșterea expresiei antigenelor majore de histocompatibilitate (MHC) și a antigenelor tumorale asociate;
 - efecte antiangiogenetice și de stimulare a apoptozei.
- Este posibil ca efectul lor antitumoral principal să fie unul antiproliferativ.
Sunt 3 clase majore de IFN: α , β și γ .

1. *Interferonul alfa (IFN- α)* – este indicat în tratamentul leucemiei cu celule „păroase” (tricoleucocite, hairy cell), cu malignitate a celulelor B, ce se prezintă adesea cu complicații (pancitopenie și splenomegalie).

Efectele secundare ale IFN- α sunt: febră, mialgii, edeme (sindromul pseudogripal), în relație cu doza administrată.

2. *Interferonul beta (IFN- β)* – pare să aibă proprietăți similare cu ale IFN- α deoarece acționează pe același receptor. Este utilizat în tratamentul sclerozei multiple, dar există puține date cu privire la activitatea sa anti-tumorală.

3. *Interferonul gama (IFN- γ)* – prezintă o activitate antitumorală slabă și o gamă mai largă de proprietăți imunobiologice față de IFN- α . Activează monocitele și macrofagele, reglează expresia receptorului Fc și crește expresia MHC și a antigenelor asociate tumorii.

IFN- γ determină rezultate dezamăgitoare ca agent antitumoral atunci când este utilizat singur; în prezent este studiat în asociație cu alți agenți biologici.

Este utilizat în profilaxia infecțiilor din bolile cronice ale polimorfonuclearelor.

Factorii de necroză tumorală (TNF)

Factorii de necroză tumorală (TNF) sunt citokine produse de macrofagul activat, sub formă de TNF α și β (limfotoxine), ce acționează pe același receptor de suprafață și posedă activități biologice variate. Activitatea TNF constă în:

- efecte imunomodulatorii, prin stimularea expresiei MHC și interacțiune cu alte citokine;
- factor de creștere pentru fibroblaste;
- activarea procoagulazei la nivelul celulelor endoteliale;
- efect anti-viral și efect citotoxic direct, posibil prin inducția radicalilor oxigen;
- activarea osteoclastelor.

Deși determină efecte citotoxice, TNF singur nu are efecte semnificative sistemice în cancer, posibil deoarece toxicitatea (hipotensiunea) limitează dozele ce pot fi administrate

sistemic. TNF pare să joace un rol în cașexia neoplazică. Tratamentul sistemic cu TNF a fost abandonat datorită toxicității severe (coagulopatii, insuficiență pulmonară, citopenie).

Tratamentele locale sau loco-regionale au constat în perfuzii intravasculare pe regiuni anatomice izolate. Astfel, tratamentul melanoamelor extremităților (împreună cu Melfalan) și a sarcoamelor de părți moi în administrarea ca perfuzie pe membru hipertermic izolat a determinat rate crescute de răspuns.

Această procedură minimalizează toxicitatea sistemică și crește expunerea la acțiunea TNF.

Factorii de creștere hematopoietici în terapia cancerelor

1. *Eritropoietina (EPO)* – stimulează proliferarea, diferențierea și recrutarea precursorilor eritroizi. Indicația sa principală este în anemiile post-chimioterapie unde determină scăderea numărului transfuziilor după chimioterapie.

2. Factorii de stimulare a coloniilor hematopoietice granulocitare (G-CSF)

G-CSF (Filgrastin, Neupogen) este un factor cu activitate proliferativă pentru precursorii medulari ai liniei neutrofile.

G-CSF sunt larg utilizați pentru a combate efectele neutropeniei secundare, chimioterapiei tumorilor solide și diminuării riscului de infecție.

Factorii de creștere hematopoietici și-au găsit cea mai semnificativă utilizare în accelerarea refacerii hematologice după transplantele de măduvă (allogenică sau autologă) sau după reinfuzia autologă de celule stem periferice (CD 34+).

Cea mai eficace strategie actuală pare să fie colectarea celulelor stem periferice după chimioterapie (ex. după Ciclofosamidă sau Etoposid) și administrarea de factori de creștere, G-CSF sau GM-CSF.

Studiile care susțin utilizarea G-CSF sau GM-CSF după transplantul autolog de măduvă și analizează impactul acestor factori asupra accelerării refacerii hematopoietice după terapiile chimioterapice cu doze crescute (high dose) asociate cu transplantul de celule stem autologe periferice, sunt încă în desfășurare.

3. Factorii de stimulare a coloniilor granulocitare și macrofagice (GM-CSF)

GM-CSF (Sargramostin, Leukine, Leucomax) își exercită acțiunea de stimulare a celulelor „stem” hematopoietice, a funcției neutrofilelor și macrofagelor, facilitând producerea unei game largi de citokine de către limfocite; pot reconstitui măduva hematopoietică și activează macrofagele.

GM-CSF uman recombinat (rh GM-CSF) este utilizat după chimioterapia de inducție și de menținere în leucemiile acute. Un subiect actual, incitant, îl constituie tratamentul adjuvant al melanoamelor maligne cu risc crescut cu rhGM-CSF, care a determinat rezultate preliminare promițătoare. Unele date preliminare sugerează că asocierea cu IFN- α 2b este foarte activă.

4. *Interleukina (IL-3)* – cunoscută sub numele de „multi CSF”, stimulează celulele stem medulare hematopoietice, după administrarea chimioterapiei. Studiile clinice cu IL-3 au determinat rezultate dezamăgitoare.

5. *Interleukina-11 (IL-11)* – este o citokină activă asupra celulelor precursoare hematopoietice. Studiile clinice cu IL-11 au demonstrat efecte de accelerare a refacerii

numărului de trombocite după chimioterapie. Recent, IL-11 a fost introdusă în practica clinică curentă.

6. *Factorul de stimulare a coloniilor macrofagice (M-CSF)* – este cunoscut ca factorul-1 de stimulare a coloniilor. Acesta manifestă o acțiune relativ specifică, fiind responsabil pentru proliferarea și activarea monocitelor. Studiile clinice nu au definit încă rolul acestui factor în medicina clinică.

7. *Trombopoietina* – stimulează dezvoltarea megakariotocelilor și este studiată pentru prevenirea și tratamentul trombocitopeniei asociată chimioterapiei citotoxice în situații similare cu cele în care este abordată și IL-11.

Terapia celulară

1. *Limfocitele ucigașe (killer) activate (LAK)* – sunt limfocite din sângele periferic, colectate de la pacienți, după câteva zile de la debutul terapiei cu IL-2, în perioada de limfocitoză.

După incubare „*in vitro*” în prezența IL-2, aceste limfocite, care dezvoltă un nivel de citotoxicitate nespecifică înaltă, sunt readministrate pacienților în asociație cu IL-2. Până în prezent, nu există date convingătoare că asocierea celulelor LAK crește eficacitatea terapeutică față de IL-2 singură. Date fiind aceste rezultate incerte, la care se adaugă costul și complexitatea crescută, această strategie a fost abandonată. Cu toate acestea, recent, unele studii care au utilizat LAK cu IL-12 în loc de IL-2 au obținut rezultate în tratamentul sindroamelor mielodisplazice. Administrare regională a LAK (intraperitoneal, intrapleural sau intralezional) a determinat unele rezultate în tumorile maligne neurologice.

2. *Limfocitele infiltrative tumorale (TIL)* – sunt limfocite T, introduse direct în țesutul tumoral după cultura „*ex vivo*” în prezența IL-2. Astfel, aceste limfocite manifestă o rată crescută de reactivitate anti-tumorală, în special în melanomul malign.

Rezultatele precoce raportează o rată înaltă de răspuns față de IL-2 singură, datele pe termen lung asupra reproductibilității și durabilității acestor răspunsuri nefiind încă disponibile. Necesitatea de a avea mostre tumorale proaspete ca și culturi de celule tumorale pe termen lung, împreună cu costul ridicat, face ca utilizarea TIL să rămână o metodă investigațională și nu de utilizare clinică curentă.

Alți factori de creștere și diferențiere

1. *Factorii de creștere tumorală transformantă (TGF)*.

Acest grup de molecule reglatorii determină un efect profund asupra creșterii și diferențierii.

Factorul de transformare a creșterii tumorale α (TGF α) este în relație cu factorul de creștere epidermal (EGF) și se leagă de același receptor.

TGF β este o proteină cu o varietate de efecte biologice între care și mecanismele de reparare tisulară după plăgi. A fost studiat clinic pentru prevenirea și tratamentul mucozitei induse de chimioterapie, ca și pentru alte indicații nemaligne.

2. Alți factori de creștere și diferențiere.

Este evident că există o varietate de proteine implicate în controlul creșterii și diferențierii celulare, în cadrul diverselor organe și sisteme.

Identificarea acestor proteine și a receptorilor acestora creează oportunitatea de a interveni în dezordinile biologice ale proceselor maligne. Astfel, acestea pot avea un rol terapeutic direct sau pot deveni „ținte” ale manevrelor terapeutice în cancer.

Anticorpri monoclonali

Anticorpri ce se leagă de antigenele celulare de suprafață pot determina distrugerea celulelor tumorale printr-un număr de mecanisme posibile, incluzând atât activarea complementului cât și a citotoxicității mediate celular.

De asemenea, acești anticorpri pot fi utilizați ca vectori pentru radioizotopi, toxine sau citostatice, cu toxicitate sistemică minimă.

Descoperirea de către Kohler și Milstein în 1975 a tehnologiei de producere în cantitate mare a anticorpilor monoclonali prin fuziunea între un limfocit stimulat antigenic și o celulă de mielom multiplu, al cărei mecanism biologic este programat să fabrice continuu imunoglobuline, cu realizarea unei celule hibride (hibridom), a făcut posibilă introducerea pe scară largă a acestora.

Tehnologia anticorpilor monoclonali (AcMo) a adus o contribuție importantă la identificarea și diagnosticul tumorilor, contribuind la studiul antigenelor tumorale și la caracterizarea fenotipică a malignităților hematopoietice și solide.

Antigenele tumorale, identificate cu AcMo au fost definite și studiate ca „ținte” diagnostice și terapeutice cu ajutorul anticorpilor.

Anticorpri monoclonali utilizați împotriva proliferărilor limfocitelor T sau B maligne s-au dovedit activatori slabi ai răspunsului sistemului imun uman, determinând numai tranzitor activitate anti-tumorală (a se vedea capitolul de „Imunitate tumorală”). Anticorpri anti-tumori solide s-au dovedit ineficace în tratamentul acestora.

Numai câțiva anticorpri monoclonali au devenit disponibili pentru utilizare clinică:

1. *Muromonoab-CD3 (Orthoclone, OKT 3)* este un anticorp monoclonal murin anti-CD3, aprobat pentru tratamentul rejektului de allogrefă. Acesta este reactiv împotriva celulelor T și utilizat ca imunosupresiv la pacienții cu transplant.

2. *Rituximab (Rituxan)* este un anticorp anti-CD20, utilizat în tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de joasă malignitate. Rituximab induce depleția limfocitelor B CD20+ la 70-80% din pacienți, cu descreșterea nivelului imunoglobulinelor serice. Efectele secundare constau în: hipotensiune, angioedem și sindrom de liză tumorală.

3. *Trastuzumab (Herceptin)* este un anticorp monoclonal umanizat împotriva domeniului extracelular al receptorului HER 2/neu (receptorul EGF); este activ fie singur, fie asociat cu chimioterapia în cancerul mamar metastatic. Receptorul HER 2/neu este exprimat în 20-30% din cancerule mamare, cu efecte de stimulare a creșterii tumorale și a potențialului metastatic. Blocarea acestui receptor determină rate de răspuns de 20% la pacienții cu tumori maligne ce prezintă supraexpresie de HER 2/neu. Toxicitatea terapiei anti-HER 2 este în general redusă.

Administrarea anticorpilor monoclonali este asociată cu hipotensiune și dispnee. Riscul de anafilaxie crește odată cu repetarea dozelor, ceea ce impune necesitatea unei testări prealabile i.v.

4. *Fragmentele de anticorpi*. Fragmente mici de proteine legate de antigen, sau fragmente de anticorpi [precum F(ab')₂] sau proteine monocatenare legate de antigen, cu semiviată scurtă, posedă o capacitate crescută de acces la tumoră ca agenți cu selectivitate crescută.

Obstacolele majore în cale terapiei cu AcMo rămân:

- antigenicitatea heterogenă tumorală;
- fracția redusă de AcMo injectați care se leagă de tumoră;
- incapacitatea anticorpilor de a penetra în masele tumorale solide voluminoase;
- legarea AcMo de antigene precirculante (legarea încrucișată a Ac monoclonali).

Terapia direcționată (țintită)

Antigenele tumorale de suprafață, receptori ai factorilor de creștere pot fi utilizați ca ținte a terapiilor cu toxine citotoxice, radionuclizi sau agenți chimioterapici.

1. *Imunotoxina*

Toxinele din plante sau cele de origine bacteriană (precum cele extrase din *Pseudomonas aeruginosa*) au fost conjugate cu anticorpii monoclonali și utilizate în scop terapeutic. Această strategie a fost utilizată în tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene și a leucemiei limfatice cronice.

2. *Radioimunoterapia*

Legarea unor radioizotopi de anticorpii monoclonali direcționați împotriva unor ținte preconizate ar prezenta multiple avantaje față de radioterapia externă, în termenii index-ului terapeutic.

Iodul radioactiv cuplat cu AcMo împotriva antigenelor celulelor B a fost utilizat cu succes în tratamentul limfoamelor nonhodgkiniene, refractare la chimioterapie.

Radioterapia cu ⁹¹Y în asociație cu radioterapia externă este studiată în prezent, în tratamentul unor tumori solide.

3. *Toxinele himerice*

Ingineria genetică a făcut posibilă obținerea de gene „de fuziune” ce asociază porțiunea citotoxică a genelor bacteriene (ex. toxina difterică sau exotoxina speciilor de *Pseudomonas*) și liganzi-țintă (ex. citokine: IL-2, TGF- α). Aceste gene pot fi utilizate pentru a produce proteine himerice care se localizează specific la nivelul celulelor care exprimă receptori de înaltă afinitate.

De exemplu, proteina de fuziune „IL-2/toxină difterică” s-a dovedit foarte activă în neoplaziile ale căror celule exprimă receptorul IL-2, în special *mycosis fungoides*.

4. *Chimio-imunoterapia*

Această strategie terapeutică potențială a fost sugerată de progresele tehnologiilor de conjugare și ca urmare a dezvoltării agenților citostatici specifici. Au fost elaborați anticorpi conjugați cu Doxorubicina, care au fost studiați în tratamentul tumorilor solide; rezultatele nu au fost satisfăcătoare. Posibilitatea de administrare a Doxorubicinei inclusă în lipozomi a înlocuit această tehnologie. Alte asociații anticorp-citostatic sunt în curs de studiu.

Agenții antiangiogenetici

Au fost studiate și substanțe cu capacitatea de a afecta neovascularizația tumorală. Unele substanțe interferează producția sau blochează acțiunea factorilor angiogenetici precum: *factorul de creștere fibroblastic (FGF)* sau *factorul de creștere derivat din endoteliu (VEGF)*, două peptide importante cu rol angiogenetic.

Numeroși factori ce au demonstrat o activitate anti-angiogenetică, precum: IFN- α , analogii antibioticului fumagillina (ex. TNP-1470), thalidomida, tamoxifen, angiostatin, endostatin precum și mai multe molecule cu greutate mică, cu rol inhibitor al receptorilor de VEGF (receptori tirozin kinazici) sunt în curs de investigare clinică.

Vaccinurile tumorale

Inițial, vaccinurile tumorale au utilizat extracte tumorale mixate cu un agent adjuvant, în speranța că unele antigene asociate tumorii vor determina un răspuns imun eficace.

Pentru acele cancere care sunt inițiate sau promovate de virusuri, este posibil ca un vaccin derivat din virusurile inactivate sau preparat din antigene să prevină debutul bolii maligne. Astfel, virusul hepatitei B (HVB), implicat în etiologia hepatocarcinomului și virusul HTLV-1, asociat leucemiei cu celule T a adultului ar putea fi ținta unor vaccinări. Printre primele vaccinurile testate au fost și cele anti-virus Epstein Barr (EBV).

O altă opțiune este stimularea expresiei antigenului țintă, în asociere cu antigenele de tip MHC, de către celula tumorală, pe baza transfecției de material genetic utilizând virusuri recombinante.

Ținta pentru vaccin	Tumora
I. Proteine normale	
MAGE-1,3	melanom, cancere bronho-pulmonare non-small, small-cell, cancer mamar, cancere ORL
BAGE	melanom, vezică urinară
gp100	melanom
PSA	prostată
CEA	colon, tract gastro-intestinal, sân
HER-2/neu	sân, ovar, altele
II. Proteine mutate	
ras	numeroase tumori: sân, pulmon, colon
p53	numeroase tumori
III. Proteine de fuziune	
bcr-abl	leucemia mieloidă cronică
pax 3- fchr	rabdomiosarcom alveolar
ews-fli-1	sarcom Ewing
IV. Idiotipi	limfoame, mielomul multiplu
V. Proteine virale	
HPV 16 E6/E7	col uterin
VI. Mucină anormal glicozilată	
Muc-1	sân, pancreas

Tabel 19.1. Antigene asociate tumorilor ca „ținte” pentru vaccinurile anti-neoplazice

Strategiile actuale de studiu clinic cuprind:

- stimularea antigenică a gazdei cu antigenele ganglioizidice GM2, GD2, GD3, modificate în diferitele tipuri de celule tumorale, inclusiv în cele de melanom malign;

- stimularea răspunsului imun la antigenul ACE, din tumori infectate în prealabil cu virus de vaccin (atenuat), ce exprimă ACE;
- fuziunea unui antigen tumoral GM-CSF cu o citokină pentru a stimula producția de macrofage;
- fuziunea celulelor canceroase cu limfocite T activate pentru a crește recunoașterea celulelor maligne de către limfocitele T citotoxice;
- identificarea unor antigene tumorale noi; a deschis posibilitatea fabricării unor vaccinuri antitumorale, în curs de testare în melanomul malign metastatic și în cancerul renal metastatic.

Modificarea celulelor dendritice (celule Langerhans) determină efecte care par să dezvolte imunitatea celulară T-dependantă împotriva celulelor tumorale. Vaccinurile bazate pe modificarea celulelor tumorale și injectarea ulterioară a celulelor tumorale modificate la pacienți constituie obiectul de cercetare al mai multor centre din lume.

În concluzie, strategiile actuale pentru elaborarea vaccinurilor includ:

- vaccinuri din polipeptide HLA-specifice;
- vaccinuri virale recombinante încorporând antigenele tumorale;
- vaccinuri de polinucleotide, în care secvențele antigenice tumorale sunt inserate într-o tumoră sau celulă imunizată;
- tumori modificate prin inserția de citokine și/sau cu gene „helper” sau co-stimulatori;
- vaccinuri de celule dendritice din dermul bazal (celule Langerhans).

Terapia biologică, numită și terapia cu „modificatori biologici ai răspunsului imun”, este foarte promițătoare și în ultimul timp câștigă teren, în tratamentul mai multor localizări canceroase. Deși ratele de răspuns ale tumorilor umane nu sunt înalte, acestea sunt încurajatoare și numeroase alte aplicații sunt în curs de cercetare, pe măsură ce înțelegerea proceselor biologice tumorale deschide perspectiva unor tratamente și mai sofisticate. Următoarea generație de terapii biologice va consta din tratamente multimodale ținând atât imunitatea umorală cât și pe cea celulară direcționate împotriva unor multiple antigene tumorale.

Bibliografie selectivă:

1. Skeel R.T.- Handbook of chemotherapy, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999.
2. Fischer D.S., Knobf M.T., Durivage H.J.- The cancer chemotherapy handbook, 5th edition, Mosby, St. Louis, 1998.
3. MacDonald J.S., Haller D.G. Mayer R.J.- Manual of oncologic therapeutics, 3th edition, Lippincott Company, Philadelphia, 1995.
4. Perry M.C.- The chemotherapy source book, 2nd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
5. Rosenberg S.A.- Principles of cancer management: biologc therapy. În: De Vita Jr, Hellman S., Rosenberg S.A. (editori)- J.B. Lippincott Raven, 5th edition, Philadelphia 1997, 349-568.
6. Chabner B.A., Longo D.L.- Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice, 2nd edition, Lippincott- Raven, Philadelphia, 1996.
7. Citovic E., Droz J.P., Armand S., Khoury S.- Handbook of chemotherapy în Clinical oncology, 2nd edition, Scientific Comunication International Ltd.,1993.
8. Peoples G.E., Miller A.R., Eberlein T.J.- Tumor immunology - în Pollock RE (ed)- UICC- Manual of clinical oncology, Willey-Liss Inc. New York, 1999, 99-130.