

$\Delta\%$ + 13,33. În lotul martor schimbări semnificative în indicii calității vieții nu au fost realizate.

Așadar, administrarea ozonoterapiei în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale pe fundal BPCO, micșorează perioada epitelizării defectelor eroziv-ulceroase, reduce activitatea procesului inflamator în mucoasa gastrică și duce la ameliorarea indicilor homeostazei imune.

Concluzii

1. Leziunile eroziv-ulceroase ale mucoasei zonei gastroduodenale pe fundal de BPCO, cauzează dereglări mai pronunțate ale indicilor statutului imunologic și citokinic, comparativ cu gastrita cronică pe fundal de BPCO.

2. Incluziunea serului fiziologic ozonat în tratamentul complex al eroziunilor acute și ulcerelor peptice ale zonei gastroduodenale, asociat cu BPCO, reduce termenii de jugulare a sindromului algic și a sindromului dispeptic și duce la epitelizarea defectelor eroziv-ulceroase.

3. Administrarea ozonului influențează pozitiv asupra principalelor simptome clinice ale BPCO și contribuie la normalizarea indicilor sistemului POL-SAO.

Bibliografie

1. Agusti AG, Noguera A, Saulea I, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007;21:347-360.
2. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005;2:367-370.
3. Andreassen H, Vestbo I. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. *Eur. Respir. J.* 2003;22(suppl. 46):2s-4s.
4. Авдеев СН. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007;2:104-116.
5. Чучалин АГ, Белевский АС, Черняк БА, и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ». *Пульмонология.* 2005;1:93-101.

Svetlana Nichita, dr., asistent universitar

Catedra Medicină internă nr. 6

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. A. Pușkin, 51

E-mail: svetlana.nichita@yahoo.com

Recepționat 16.04.2010

Factori de prognostic ecoendoscopici și citologici la pacienții cu cancer de pancreas

T. Ciurea, D. I. Gheonea, A. Săftoiu, S. Cazacu

Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Endoscopic and Cytological Prognostic Factors in Patients with Pancreatic Cancer

The incidence of pancreatic cancer is increasing and is usually diagnosed in advanced stages. The study included 72 patients diagnosed with pancreatic cancer in the Department of Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy, Craiova. We selected only patients who were not undergoing palliative or curative surgery because of advanced disease, comorbidities, poor functional status or patient refusal of surgery. All selected patients received the same type of chemotherapy. Current pre-clinical evaluation by endoscopic ultrasonography and fine aspiration may provide some important information for the prognosis of patients. For the development of a complex system of prognostic extensive randomized studies are needed conducted by multidisciplinary teams as well as modern methods of multivariate analysis.

Key words: endoscopic ultrasonography, pancreatic cancer.

Эндоскопические и цитологические прогностические факторы у больных раком поджелудочной железы

Заболеваемость раком поджелудочной железы увеличивается и, как правило, диагностируется в поздних стадиях заболевания. В исследование были включены 72 пациента из отделения гастроэнтерологии Университета Медицины и Фармации, Крайова (Румыния), которые не были оперированы из-за поздних стадий, сопутствующих заболеваний, плохого функционального состояния пациента или отказа от операции. Все больные получали одинаковую химиотерапию. Обследование с помощью эндоскопической ультрасонографии и аспирационной пункции предоставило важную информацию для прогнозирования течения заболевания. Для разработки комплексной системы прогнозирования необходимы обширные рандомизированные исследования, проведенные междисциплинарными группами с применением современных методов одномерного и многомерного анализа.

Ключевые слова: эндоскопическая ультрасонография, рак поджелудочной железы.

Introducere

Incidența cancerului pancreatic este în continuă creștere, fiind diagnosticat de obicei în stadii avansate, în ciuda

progresului tehnic al metodelor de diagnostic. Aproximativ 40% din pacienții cu cancer pancreatic se prezintă la medic într-un stadiu avansat local, nerezecabil, iar restul - cu deter-

minări secundare la distanță. Pentru rezecția chirurgicală cu tentă curativă sunt candidați doar 20% dintre pacienții nou diagnosticați [1]. Mulți pacienți considerați a fi într-un stadiu rezecabil sunt depistați în timpul intervenției chirurgicale cu boală nerezecabilă. Invazia tumorală a arterei mezenterice superioare, a trunchiului celiac sau prezența metastazelor sunt considerate indicii, care contraindică intervenția chirurgicală radicală [2]. Pentru acești pacienți opțiunile terapeutice sunt radioterapia, chimioterapia sau combinația ambelor, deși studiile recente au demonstrat, că radioterapia nu îmbunătățește prognosticul [3].

Au fost raportați numeroși factori de prognostic, bazați pe aspectul anatomopatologic macroscopic sau microscopic al tumorilor pancreatice, care influențează supraviețuirea pe termen lung. Totuși, nu au fost publicate studii privind factorii de prognostic în funcție de analizele citologice ale materialului biologic, obținut prin puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic. Majoritatea autorilor au considerat supraviețuirea la 3 ani ca supraviețuirea pe termen lung, datorită prognosticului foarte prost al cancerului pancreatic. În realitate, majoritatea pacienților, care au supraviețuit la 3 ani după operație prezentau boală recurentă.

Datorită simptomelor și diagnosticului tardiv ale cancerului pancreatic, doar 10 până la 20% din pacienți sunt candidați pentru rezecție completă cu intenție curativă. Această realitate impune descoperirea de noi markeri, care să stratifice pacienții în categorii de risc bine definite și să permită regimuri de tratament foarte bine individualizate. Evaluarea prognosticului este esențial pentru alegerea unui tratament individualizat pentru pacienți la momentul diagnosticului.

Pacienți și metodă

Studiul a inclus 72 de pacienți, diagnosticați cu cancer pancreatic în Departamentul de Gastroenterologie și Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova. Au fost selectați doar pacienții, care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale paliative sau curative, datorită bolii avansate, comorbidităților, statusului funcțional precar sau refuzului pacientului de a fi operat. Toți pacienții selectați au primit același tip de chimioterapie cu 5-Fluorouracil (5-FU). În toate situațiile, pacienții cu suspiciunea de formațiune tumorală pancreatică au fost evaluați prin ecoendoscopie în mod power Doppler, urmată de puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic. Pentru aprecierea cu exactitate a stadiului M înaintea tratamentului au fost utilizate examenul tomografic al abdomenului și radiografia toracică, care să evalueze extensia locală sau prezența metastazelor.

Fiecare pacient a fost evaluat conform unui protocol predefinit. Datele stocate au inclus: vârsta, sexul, rezultatele ecoendoscopiei și ale puncției fine aspirative, stadiul TNM, tipul chimioterapiei, durata supraviețuirii și diagnosticul definitiv (Tab. 1).

Examinările ecoendoscopice cu puncție fină aspirativă ecoghidată au fost realizate conform unui protocol comun. Pacienții au fost poziționați în decubit lateral stâng și anesteziați cu propofol sau midazolam. Diagnosticul final de

Tabelul 1

Caracteristici ecoendoscopice și citologice introduse în modelul Cox pentru aprecierea supraviețuirii pacienților cu cancer de pancreas.

Factori	n	Model Cox
Sex		
Masculin	39	1
Feminin	33	2
Vârsta medie (ani)	60.65	
Caractere ecoendoscopice		
Localizarea tumorii la nivelul pancreasului		
Cap	48	1
Corp	18	2
Coadă	6	3
Mărimea medie a tumorii (mm)	38.88	
Invazia venei porte	48	0 - Nu, 1 - Da
Semnal Power Doppler EUS în interiorul formațiunii tumorale	6	0 - Nu, 1 - Da
Circulație colaterală peripancreatică	25	0 - Nu, 1 - Da
Semne de pancreatită cronică	13	0 - Nu, 1 - Da
Clasificarea T		
T0	2	0
T1	2	1
T2	9	2
T3	12	3
T4	47	4
Clasificarea N		
N0	33	0
N1	39	1
Caractere citologice EUS-FNA		
Atipii nucleare		
Ușoare	24	1
Moderate	20	2
Severe	6	3
Date lipsă	22	
Hipertrofie nucleară		
Ușoară	14	0
2 - 3 ori	12	1
4 - 5 ori	18	2
Mai mult de 5 ori	6	3
Date lipsă	22	
Pleomorfism nuclear		
Absent	15	0
Ușoare	11	1
Moderate	18	2
Severe	6	3
Date lipsă	22	
Raport nucleocitoplasmatic		
Ușor crescut	19	0
Semnificativ crescut	31	1
Date lipsă	22	
Condensarea cromatinei		
Absentă	23	0
Ușoară	17	1
Moderată	8	2
Severă	2	3
Date lipsă	22	

cancer pancreatic a fost susținut prin combinația rezultatelor explorărilor imagistice (ecografie transabdominală, tomografie computerizată, ecoendoscopie, puncție fină aspirativă și confirmarea citologică a malignității) cu examenul clinic și urmărirea evoluției pacienților, cel puțin 6 luni.

Ecoendoscopia

Examinările ecoendoscopice au fost realizate, utilizând un ecoendoscop liniar (GF-UCT 140 AL 5; Olympus Optical Co, Ltd, Tokio, Japonia) cuplat cu sistemul ecografic corespondent (ProSound 5000; Aloka Co, Ltd, Tokio, Japonia). Din momentul identificării leziunii țintă, stadializarea locală s-a efectuat conform clasificării TNM, utilizând ecografia în mod power Doppler pentru identificarea caracteristicilor vasculare în interiorul tumorii și invaziei structurilor vasculare adiacente.

Puncția fină aspirativă și examenul citologic

Puncțiile fine aspirative au fost realizate conform unui protocol comun, care a inclus minim 3 pasaje pentru ganglionii limfatici suspecți și leziunile pancreatice [4]. Examenul citologic standard la toți pacienții a cuprins cel puțin 2 frotiuri monostrate colorate May-Grunwald-Giemsa (pentru diagnosticul rapid) și minim 2 frotiuri colorate Papanicolau (pentru o mai bună examinare a detaliilor nucleilor). Frotiurile obținute prin puncție fină aspirativă din nodulii limfatici au fost interpretate ca fiind benigne sau maligne. Pentru includerea tuturor datelor obținute în analiza statistică, caracteristicile examenului citologic au fost clasificate (Tab. 1) după cum urmează: atipii nucleare (ușoare:1, moderate:2, severe:3), hipertrofie nucleară (ușoară: 0, 2-3x: 1, 3-5x:2, > 5x:2), pleomorfism nuclear (absent: 0, ușor: 1, moderat: 2, sever: 3), raport nucleu/citoplasmă (ușor crescut: 0, semnificativ crescut: 1), condensarea cromatinei (absentă: 0, ușoară: 1, moderată: 2, severă: 3).

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată folosind programul *Statistic Package for the Social Sciences (SPSS)*, versiunea 10.0.1. Unitatea statistică de bază a fost pacientul. Statistica descriptivă s-a bazat pe procente pentru datele categorice și pe medie cu sau fără deviația standard, pentru variabilele

continue. Toate datele pacienților, incluși în studiu, au fost analizate pentru a identifica factorii care influențează prognosticul. Durata supraviețuirii s-a estimat din momentul ecoendoscopiei până la data survenirii decesului, sau până la ultima evaluare de la care datele au fost cenzurate. Pentru evaluarea factorilor de prognostic asociați cu supraviețuirea, a fost utilizată analiza regresiei multivariate, proporționale, aleatorii (*Backward Stepwise- Conditional LR Method*) cu covariabile (Tab. 1). Analiza multivariată efectuată a inclus atât caracteristicile ecoendoscopice (localizarea tumorii în pancreas, invazia venei porte, prezența semnalului power Doppler în interiorul tumorii și a circulației colaterale pancreatice, semnele pancreatitei cronice, stadializarea T și N) cât și citologia frotiurilor obținute prin puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic (atipii nucleare, hipertrofia nucleară, prezența pleomorfismului, raportul nucleu-citoplasmatic și condensarea cromatinei). Valoarea semnificativă statistic pentru *p* a fost considerată mai mică de 0,05.

Rezultate și discuții

În acest studiu au fost incluși 72 de pacienți, între 30 și 79 de ani, cu o vârstă medie de 60,65 ani și o deviație standard de 11,57 ani. Dintre cei 72 de pacienți, 39 au fost bărbați. Principalele semne și simptome au fost reprezentate de icter, dureri abdominale, alterarea stării generale și scăderea ponderală. Alte manifestări au fost diabetul zaharat instalat recent, vărsăturile, pancreatita acută, diareea, constipația, angiolocolita acută, disfagia, transpirațiile sau palparea unei formațiuni tumorale epigastrice.

Criteriile de includere în studiu au fost: diagnosticul de cancer pancreatic dovedit prin combinarea tehnicilor imagistice, incluzând puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic și examenul citologic pozitiv, urmărirea clinică, laparotomia diagnostică, rezultatele necropsiilor, lipsa tratamentului chirurgical sau al radioterapiei, folosirea aceluiași tip de agent chimioterapic (5-FU). Nici unul dintre pacienții incluși nu a supraviețuit mai mult de 5 ani. Localizarea formațiunii tumorale a fost la nivelul capului de pancreas și procesului uncinat în 66,6% din cazuri, la nivelul corpului în 25% din cazuri și la nivelul cozii la 8,3% din pacienți. Aspectul imagistic al tumorilor pancreatice a fost cel de mase hipocogene, neomogene de dimensiuni între 17 și 70 de mm (media±deviație standard 38,88±12,44 mm) și în cele mai multe cazuri fără existența de semnal power Doppler (91,66%) (Fig. 1). 54,16% din pacienți au prezentat în momentul diagnosticului invazia ganglionilor limfatici regionali. 13 pacienți (18,05%) au avut criterii ecoendoscopice de pancreatită cronică. Invazia venei porte a fost depistată la 48 de pacienți (66,66%), iar la 25 de pacienți (34,72%) a fost identificată prezența circulației colaterale peripancreatice (Fig. 2). Puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic a fost efectuată la 50 de pacienți (Fig. 3, 4), citologia fiind pozitivă la 33 de cazuri (Fig. 5, 6) și fals negativă la 17 cazuri. Au fost necesare între 3 și 6 pasaje ale acului pentru obținerea de material suficient. Nu au existat complicații.

Toți parametrii ecoendoscopici și cei citologici, obținuți prin analiza materialului biologic prelevat prin puncție fină

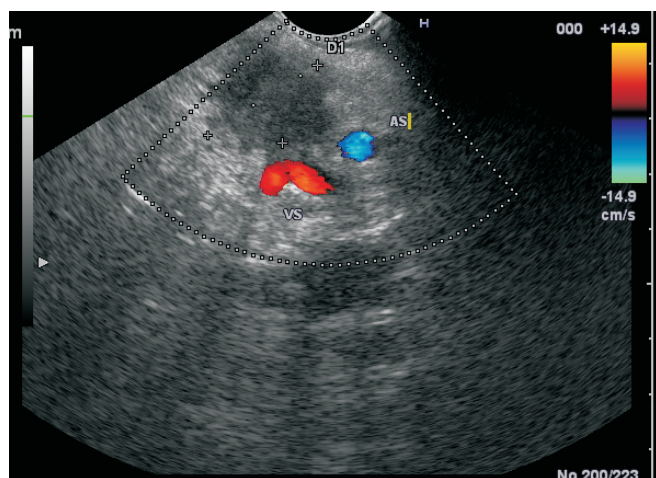


Fig. 1. Ecoendoscopie – formațiune tumorală hipocogenă, neomogenă de 24 mm, fără semnal Doppler, localizată la nivelul capului de pancreas în vecinătatea arterei și venei splenice, pe care nu pare să le invadeze.

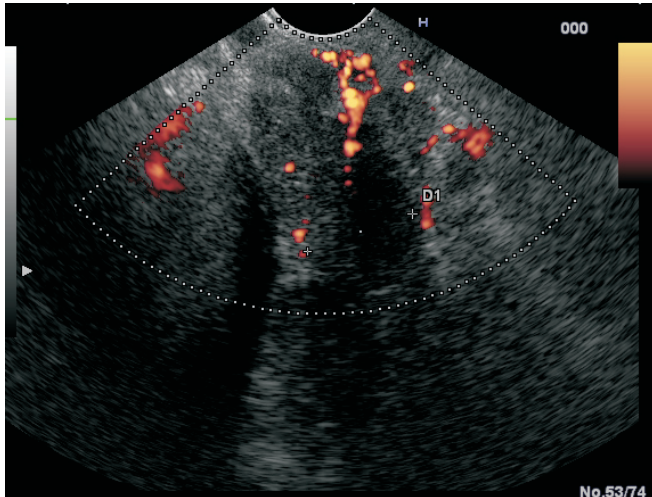


Fig. 2. Ecoendoscopie în mod power Doppler – circulație colaterală peripancreatică.

aspirativă ghidată ecoendoscopic, împreună cu durata supraviețuirii din momentul diagnosticului au fost introduși într-un model de regresie Cox cu mai multe variabile proporționale și aleatorii. Modelul a avut un p semnificativ de 0,032. Cei 3 factori, care au avut un impact semnificativ în durata de supraviețuire, au fost reprezentați de invadarea ganglionilor limfatici regionali ($p = 0,029$), prezența pleiomorfismului nuclear ($p = 0,037$) și hipertrofia nucleară ($p = 0,019$).

Apresiasi supraviețuirii pacienților cu cancer de pancreas este deosebit de dificilă. Cu siguranță, doar stadializarea TNM nu are acuratețe suficientă pentru a realiza un prognostic exact. De aceea, au fost studiați numeroși factori cu potențial în influențarea supraviețuirii: caracteristicile demografice și socio-economice, ocupația, aspectul tumorii, markerii serici și genetici.

Scopul principal al acestui studiu a fost reprezentat de identificarea de noi factorii de prognostic și aprecierea contribuției lor relative la durata de supraviețuire a pacienților, tratați doar prin chimioterapie. Conform analizei statistice,

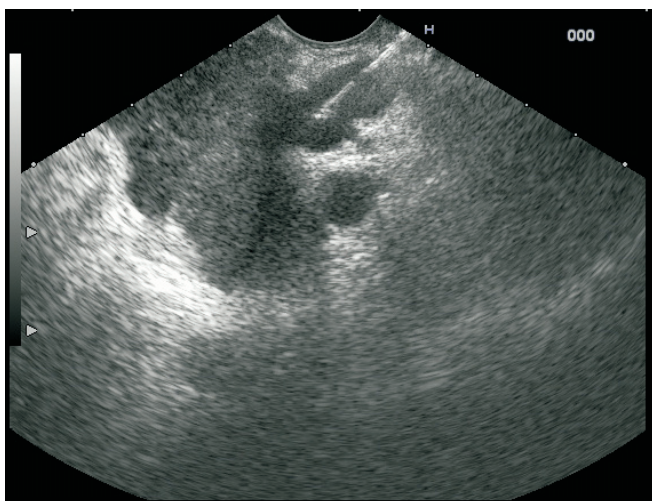


Fig. 4. Puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic din adenopatie peripancreatică la un pacient cu cancer de pancreas.

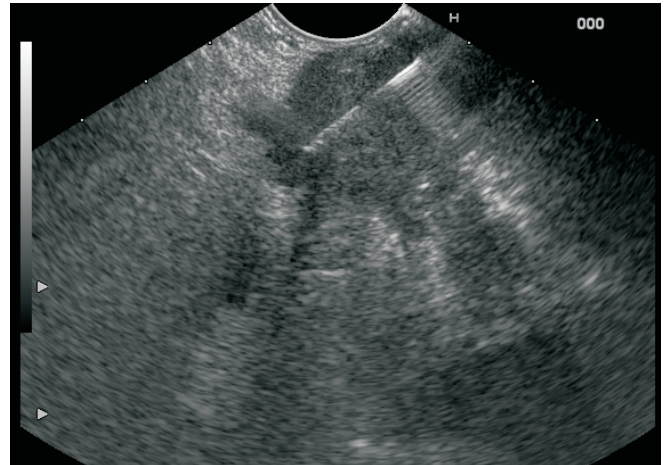


Fig. 3. Puncție fină aspirativă ghidată EUS din formațiunea tumorală situată la nivelul capului de pancreas utilizând ac de 22 G.

vârsta și sexul s-au dovedit a nu influența durata de supraviețuire, fapt demonstrat și de marea majoritate a studiilor, care au arătat lipsa oricărei valori în prognostic. Este necesară analiza factorilor imagistici și citologici, ca și clasificarea TNM pentru înțelegerea caracteristicilor tumorilor și pentru a prezice diagnosticul.

Decizia intervenției chirurgicale cu intenție curativă se realizează de către medicul chirurg, luând în considerare factori legați de pacient, de formațiunea tumorală și totodată de instituția și personalul medical, care va asigura îngrijirea pacientului. Determinarea rezecabilității depinde în mare măsură de examenele imagistice. Prima tehnică imagistică, utilizată la pacienții suspecți de carcinom pancreatic, este ecografia transabdominală. Ea s-a impus datorită disponibilității și a costului redus, în ciuda informațiilor limitate pe care le oferă. Principalii factori, care influențează diagnosticul realizat prin această metodă, sunt reprezentați de meteorismul abdominal excesiv și experiența medicului ecografist. Examenul computer tomografic cu substanță de contrast a fost considerată

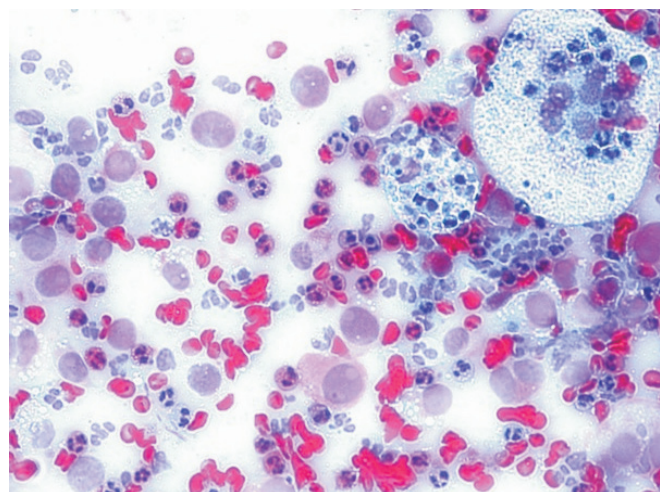


Fig. 5. Examen citologic din PFA-EUS la nivelul formațiunii tumorale pancreatice: multiple celule atipice, hematii și granulocite (frotiu pozitiv).

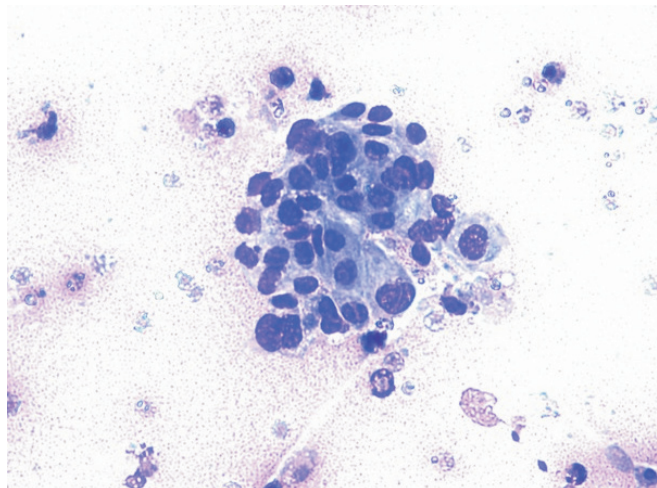


Fig. 6. Frotiu preparat din produsul obținut prin EUS-FNA a unui ganglion peritumoral – celule atipice înconjurate de eritrocite și limfocite (N1).

cea mai bună metodă pentru diagnosticul și stadializarea adenocarcinomului de pancreas [6]. Ecoendoscopia poate avea o mai mare acuratețe decât examenul CT pentru vizualizarea venei porte, aprecierea invaziei arteriale putând astfel îmbunătăți diagnosticul și stadializarea cancerului pancreatic. Puncția fină aspirativă ecoghidată este de asemenea utilă în diagnostic, în determinarea stadiului N [7] și în precizarea duratei de supraviețuire. Citologia negativă a puncției fine aspirative nu exclude diagnosticul de adenocarcinom datorită rezultatelor fals negative.

Prin prisma acestor date din literatura de specialitate, caracteristicile utilizate pentru analiza duratei de supraviețuire a pacienților, incluși în studiu, au fost obținute prin ecoendoscopie și puncție fină aspirativă ghidată ecoendoscopic. Au fost incluși în studiu doar pacienții, la care nu s-a practicat intervenție chirurgicală sau radioterapie. Nici un pacient nu a supraviețuit mai mult de 5 ani. De altfel, toate studiile publicate apreciază o supraviețuire la 5 ani ca fiind excepțională. Conform modelului Cox creat, localizarea tumorii nu este un factor predictiv pentru supraviețuire, astfel pacienții cu formațiuni tumorale situate la nivelul cozii pancreasului au o durată de supraviețuire similară cu a celor cu tumori ale capului pancreatic, în ciuda faptului că prima categorie au avut formațiuni cu dimensiuni mai mari în momentul diagnosticului [8].

Diagnosticul preoperator al invaziei venei porte de către carcinomul pancreatic este greu de realizat și se bazează de obicei pe studiul imagistic. Rezecția venei porte este importantă în obținerea unei margini de rezecție curate, neinvadate tumoral [9]. În studiul nostru, durata de supraviețuire a pacienților, cu sau fără invazie tumorală a venei porte, apreciată ecoendoscopic nu a fost statistic diferită. Aceste observații au fost similare cu alte date raportate anterior în studiile de specialitate [9, 10, 11]. Din aceste motive, invazia venei porte evidențiată prin diverse metode imagistice, trebuie considerată ca o barieră anatomică pentru rezecția tumorii și nu ca o contraindicație absolută.

Studiul vascularizației intratumorale și peripancreatice se realizează în mod curent prin ecoendoscopie în mod power

Doppler. Singura informație considerată utilă a fost în diagnosticul diferențial al formațiunilor tumorale pancreatice (pancreatită cronică pseudotumorală și cancer pancreatic) și a prezenței hipertensiunii portale segmentare stânga, considerată semn de invazie vasculară. Rezultatele noastre au fost similare cu cele din studiile anterior publicate, care au evidențiat un *pattern* hipovasculat al cancerului pancreatic, ca și dezvoltarea circulației colaterale în cazurile avansate cu invazia venei splenice sau a venei porte [13]. Prezența semnelor de pancreatită cronică, evidențiate ecoendoscopic a adus informații doar despre factorii de risc pentru cancerul pancreatic, fără a putea fi realizată o corelație statistică între existența pancreatitei cronice și supraviețuirea pacienților, care au dezvoltat și cancer de pancreas.

Clasificarea T și N a pacienților incluși în studiu s-a realizat în conformitate cu *Sixth Edition of the AJCC Staging Manual* [10]. Stadiile T și N au fost stabilite prin ecoendoscopie și puncție fină aspirativă. Modelul Cox construit nu a relevat o corelație semnificativă între stadiul T și durata de supraviețuire, deși majoritatea studiilor au evidențiat o asociere între dimensiunile tumorii și pronostic. Cercetările recente au identificat mai multe cauze ale impactului negativ al dimensiunilor tumorale mari în supraviețuirea pacienților. În primul rând, tumorile de dimensiuni mari au o mai mare probabilitate de diseminări la distanță microscopică și de diseminare pe cale limfatică în momentul diagnosticului, datorită prezenței îndelungate a bolii maligne. De asemenea, o tumoră de dimensiuni mari prezintă un fenotip mai agresiv și, nu în ultimul rând, este mai greu de obținut o rezecție chirurgicală completă. Tumorile mai mici de 2 cm în diametru au o probabilitate mai mare de a nu prezenta invadarea ganglionilor limfatici (stadiu N0), sunt mai bine diferențiate și au o rată mai mică de invazie perineurală decât tumorile mici.

În studiul nostru invazia ganglionilor limfatici a fost singurul element evidențiat ecoendoscopic, care a fost asociat cu prognosticul nefavorabil. Studiile de specialitate din literatură au precizat, că pacienții stadializați N1 au avut o supraviețuire medie cu aproximativ un an mai mică decât pacienții N0. Astfel, statusul ganglionilor limfatici a reprezentat un factor predictiv al supraviețuirii, atât evidențiat prin analiză univariată cât și multivariată. Diagnosticul diferențial între ganglionii limfatici benigni și cei maligni este de obicei dificil, de aceea cea mai mare parte a autorilor sunt de acord în ceea ce privește valoarea predictivă pozitivă mică oferită de criteriile clasice (neomogenitatea, hipocogenitatea, forma rotundă și dimensiunile mai mari de 1 cm). Problemele apar datorită posibilității existenței de ganglioni mari, reactivi, inflamatorii în vecinătatea pancreasului, fără a fi invadați tumoral. Puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic a crescut acuratețea diagnosticului ganglionilor limfatici maligni cu o specificitate apropiată de 100% [7]. Selecția ganglionilor, din care se va efectua puncția fină aspirativă rămâne totuși dificilă la pacienții cu mai mulți ganglioni suspecti. Elastografia ecoendoscopică a fost propusă de curând ca o metodă diagnostică utilă în diferențierea adenopatiilor benigne de cele maligne cu sensibilitate și specificitate mari, oferind astfel informații complementare ecoendoscopiei clasice. Cu toate acestea, în

aproximativ 80% din cazuri, ganglionii limfatici peripancreatici rezecați chirurgical s-au dovedit microscopic pozitivi. În prezent, nu există nici o dovadă că limfadenectomia extinsă ar avea un rol prognostic major în chirurgia pancreasului.

În multe instituții de referință, puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic a devenit o tehnică standard pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Interpretarea corectă a froturilor realizate din aspiratul obținut prin puncție fină aspirativă, nu pune de obicei probleme unui anatomopatolog experimentat. Cele mai importante criterii în diagnosticul adenocarcinomului de pancreas, folosind puncția fină aspirativă ghidată ecoendoscopic sunt: pierderea aspectului de fagure de miere al celulelor epiteliale ductale, prezența celulelor anucleate, contur nuclear neregulat, mărirea dimensiunilor nucleului (de două sau de trei ori dimensiunea unui neutrofil sau creșterea raportului nucleu/citoplasmă), condensarea cromatinei, prezența macronucleolilor, polimorfismul nuclear și prezența necrozei. În ciuda rolului incontestabil în diagnosticul de malignitate nu au fost publicate studii, care să arate implicarea acestor criterii în evaluarea prognosticului.

Dintre acești factori citologici au fost considerați importanți pentru agravarea prognosticului prezența pleomorfismului nuclear și creșterea dimensiunilor nucleilor. Este important de reținut faptul, că existența celulelor anucleate, pleomorfismul nuclear și membrana nucleară neregulată pot apărea și în adenocarcinoame de pancreas bine diferențiate, unde hipertrofia nucleară implică de obicei un întreg grup de celule epiteliale ductale maligne. Nici unul dintre aceste criterii, când este prezent singur nu este patognomic pentru cancerul pancreatic. Mărirea dimensiunilor nucleilor este de obicei observată în anumite stări reactive, ca pancreatita cronică, dar sunt întotdeauna absenți nucleii cu dimensiuni și forme diferite și, totodată, neregularitățile membranei nucleare (șanțuri și incizii adânci, în formă de *popcorn*).

În concluzie, majoritatea pacienților cu cancer, incluși în studiu, s-au aflat deja într-un stadiu nerezecabil la momentul diagnosticului, datorită bolii avansate local sau prezenței metastazelor. La acești pacienți, un prognostic adecvat este esențial datorită disponibilității limitate a opțiunilor terapeutice. Evaluarea curentă pre-terapeutică prin ecoendoscopie și puncție fină aspirativă poate oferi pentru aprecierea evoluției

ulterioare a pacienților câteva informații importante (invadarea ganglionilor limfatici regionali, pleomorfismul nuclear și hipertrofia nucleară). Pentru punerea la punct a unui sistem complex de prognostic sunt necesare studii extensive, randomizate realizate de echipe multidisciplinare și, totodată, de metode moderne de analiză univariată și multivariată.

Bibliografie

1. Mancuso A, Calabro F, Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Haematol*. 2006;58:213-241.
2. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. 1995;221:133-48.
3. Kure S, Kaneko T, Takeda S, et al. Analysis of long-term survivors after surgical resection for invasive pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2005;7:129-134.
4. Vilmann P, Hancke S. A new biopsy handle instrument for endoscopic ultrasound guided biopsy. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:238-242.
5. Nakachi K, Furuse J, Ishii H, et al. Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:114-120.
6. Freny PC. Computed tomography in the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma. *Ann Oncol*. 1999;10:12-17.
7. Harewood GC, Wirsema MJ. Cost analysis of endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic head adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2651-2656.
8. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, et al. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP*. 2008;9:99-132.
9. Nakao A, Harada A, Nonami T, et al. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma. *Surgery*. 1995;117:50-55.
10. Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology*. 1993;40:426-429.
11. Ozaki H, Takehisa H, Mizumoto R, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today*. 1999;29:16-22.
12. Adham M, Mirza DF, Chapuis F, et al. Results of vascular resections during pancreatectomy from two European centres: an analysis of survival and disease-free survival explicative factors. *HPB (Oxford)*. 2006;8:465-473.
13. Săftoiu A, Popescu C, Cazacu S, et al. Power Doppler endoscopic ultrasonography for the differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral chronic pancreatitis. *J Ultrasound Med*. 2006;25:363-372.

Tudorel Ciurea, dr., profesor

Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie
 Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Recepționat 16.04.2010

