

2. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 350: 2335-2342, 2004.
3. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 350: 2129-2139, 2004.
4. McLeod M.L., Ewans W.E.: Pharmacogenomics: Unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 41: 101-121, 2001.
5. Morabito A., De Maio E., Di Maio M. et al: Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist.* 11: 753-764, 2006.
6. Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M.D. et al: SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. *J Clin Oncol [abstract] 22[suppl]: 14s*, 2004.
7. Olopade O.I., Schwartzmann G., Saijo N. et al: Disparities in cancer care: a worldwide perspective and road-map for change. *J Clin Oncol* 24:2135-2136, 2006.
8. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al: EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004.
9. Shepherd F.A., Pereira J., Ciuleanu T.E. et al: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of first-line or second-line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol [abstract] 22[suppl]: 14s*, 2004.
10. Weinshilboum R.: Inheritance and drug response. *N Eng J Med* 348:529-537, 2003.

Rezumat

Terapia cu agenți cu acțiune țintită (target) este o metodă relativ nouă în oncologia clinică. Această metodă de tratament a apărut ca rezultat al succeselor obținute în domeniul oncologiei moleculare. Identificarea unor ținte noi pentru tratament și crearea unor compuși chimici, de care acestea ar putea fi influențate, deschid perspective noi pentru pacienții oncologici. Aplicarea agenților target în practica oncologică a permis de a obține succese remarcabile în tratamentul diferitor forme de cancer: mamă, colo-rectal, pulmonar, renal, limfoame ș.a. Dezvoltarea acestui tip de terapie a pus în evidență necesitatea popularizării unor cunoștințe noi și cultivării unui set nou de abilități profesionale.

Summary

Therapy with target agents is a relatively new method in clinical oncology. This type of treatment is the result of success obtained in the field of molecular oncology. Identification of new targets for the treatment and synthesis of new compounds opens new perspectives for cancer patients. Application of target agents in oncological practice lead to remarkable results in the treatment of different tumors: breast cancer, colorectal cancer, renal cell cancer, malignant lymphoma etc. The further development of this type of therapy will require the popularization of new knowledge and a new set of skills.

STĂRILE CRITICE ÎN TRATAMENTUL HEMOBLASTOZELOR

Iurie Chelea, dr. în medicină, *Valentina Gladîș*, dr. în medicină, *M. Chiu*, dr. în medicină,
Larisa Musteața, dr. în medicină, *V. Munteanu*, dr. în medicină, *G. Durbailov*, dr. în medicină,
S. Pînzari, dr. în medicină, *S. Gavriluc*, dr. în medicină, *I. Mocanu*, dr. în medicină
 IMSP Institutul Oncologic

Perfecționarea și evaluarea tratamentului chimioterapeutic în hemoblastoze sunt îndreptate în două direcții principale. O direcție presupune stabilirea unor programe de tratament specifice pentru fiecare tumoră în parte, având toxicitate minimă, cum ar fi: interferonul, în cazurile triholeucemiilor, acidului retinoic, în cazurile leucemiilor acute promielocitare. A doua direcție presupune intensificarea la maximum a tratamentului cu citostatice, care este specifică și care oferă posibilitatea tratării nemijlocite a celulelor tumorale. Deja este bine cunoscut faptul că orice abatere de la schemele de tratament folosite în prezent, cum ar fi: micșorarea dozelor, prelungirea intervalelor între tratamente, cu siguranță contribuie la obținerea unui rezultat negativ în evoluția bolii. Pe de altă parte, intensificarea tratamentului cu citostatice reprezintă o cauză a decesului în 10-15% din pacienți, în special prin complicațiile sale. Acest procent poate crește considerabil în cazurile când pacienții nu sunt asigurați cu antibiotice de ultimă generație, cu un spectru larg de acțiune, cu preparate antifungice și cu preparate antivirale. O importanță deosebită o are terapia de susținere: transfuzia de masă trombocitară, transfuzia de plasmă proaspătă, corecția sindromului anemic. Prezența boxelor aseptice, fie ele chiar și cele mai primitive, sterilizate cu raze ultraviolete, reprezintă nu numai o necesitate, dar este obligatorie. În lipsa acestor condiții, tratamentul eficient al leucemiilor acute, hematosarcomelor este dificilă, dacă nu imposibilă, iar tratamentul efectuat este doar o aparență, mortalitatea fiind de 100% din cazuri. Pe când

respectarea tuturor cerințelor moderne în tratamentul acestei patologii cunoaște în prezent o însănătoșire de 25-50-80% din cazuri, în dependență de originea tumorii și clinica unde este tratat bolnavul.

Chiar și în cazurile de respectare a tuturor cerințelor enumerate mai sus, dezvoltarea unor complicații în procesul tratamentului leucemiilor, hematosarcoamelor este destul de ridicată. Apare necesitatea aplicării unei terapii intensive în cadrul serviciului de reanimatologie [8-11]. Valoarea tratamentului intensiv la bolnavii cu aceste patologii este supusă unei dezbateri permanente de către medicii hematologi. Ideal ar fi ca fiecare bolnav, în caz de necesitate, să poată beneficia de tratament intensiv, nemijlocit în salonul său, direct la pat. Dar cum știm cu toții, acest lucru în prezent este imposibil. Este destul de dificil de a prognoza evoluția bolii în fiecare caz în parte, pentru bolnavii care se află sub tratament chimioterapeutic, mai ales că până în prezent aceste criterii nu au fost stabilite [6, 7, 9-11]. Complicațiile ce survin pe parcursul tratamentului, presupun aplicarea de urgență a unei terapii intensive. Este cunoscut faptul că și specificul, structura tumorii nu reprezintă un criteriu cert al modului de evoluție a bolii [9]. Necesitatea trecerii la aparatul de respirație artificială, dezvoltarea insuficienței respiratorii acute în combinație cu o leucopenie severă [10, 11], dezvoltarea septicemiei [1, 2], sunt criterii sigure pentru o evoluție negativă a procesului patologic.

Cele expuse mai sus confirmă necesitatea și importanța creării serviciului de terapie intensivă și reanimatologie în clinicile hematologice moderne.

Activitatea secției de Reanimare hematologică are ca scop principal constatarea criteriilor patologice ce necesită tratament intensiv, cu transferare ulterioară a bolnavilor în secția respectivă și tratarea lor. Un alt scop, nu mai puțin important, ar fi: studierea bolnavilor din clinică, care în perspectivă pot dezvolta stări critice, în special bolnavii cu hemoblastoze, studierea ratei mortalității, a nivelului de supraviețuire, atât pe termen scurt cât și pe termen lung, după tratament intensiv, relația dintre leucopenia din diferite stadii ale bolii cu rata de supraviețuire.

Tabelul 1

Caracteristica bolnavilor din studiu

caracteristica bolnavilor	
Perioada studiului	Anii 1998-2010
Numărul bolnavilor	203
Vârsta bolnavilor, dintre ei 3 au avut sub 16 ani	7-80 ani
Sexul:	
femei	84
bărbați	109
Numărul celor decedați	125 (62%)
Perioada maximă de aflare în secția de reanimare din rândul persoanelor care au supraviețuit (zile)	70
Numărul bolnavilor în stadiul primar al îmbolnăvirii:	
- leucemii acute	117 (58%)
- tumori limfoproliferative	65 (32%)
- mieloproliferative	17(8%)
- alte	4(2%)

În cadrul studiului propus de noi, au fost studiați, retrospectiv, pacienții cu hemoblastoze care au fost internați în secția de terapie intensivă a Centrului Hematologic în anii 1998-2010. Transferarea lor în secția Terapie intensivă a fost stabilită individual, fără criterii anume. În unele cazuri, sindroamele critice s-au dezvoltat în perioada tratamentului polichimioterapeutic, în unele cazuri, ele au fost prezente chiar de la debutul bolii.

Bolnavii primari au fost separați în grupuri, în dependență de remisiune sau recidivă, separarea fiind relativă. Toți bolnavii la care s-a obținut o remisiune clinică și hematologică, confirmată documentar sau considerată posibilă, dar neconfirmată, cât și bolnavii cu hemoblastoze primar depistate au fost încadrați în grupul cu remisiune relativă.

În grupul cu recidivă au fost incluși toți bolnavii la care datele clinice și de laborator au confirmat apariția recidivei. În acest grup au fost incluși și bolnavii la care semnele clinice confirmau progresarea procesului tumoral, organismul fiind rezistent la tratamentul polichimioterapeutic. Separat a fost supus analizei un grup de bolnavi cu hemoblastoze, la care a fost confirmat atât clinic cât și hematologic apariția primei remisiuni. În perspectivă, remisiunea era confirmată fie prin evoluția bolii, fie anatomopatologic.

Prezența unui sau altui sindrom critic a fost stabilită în conformitate cu criteriile evaluate de către noi. Am considerat ca fiind obligatorie prezența tuturor sindroamelor critice enumerate.

Insuficiența respiratorie acută (IRA): prezența oricăror 2 criterii din cele 3, cum ar fi:

- sufocare severă;

- hipoxemie arterială (presiunea parțială a oxigenului în momentul respirației cu aer în arterii este sub 55 mm.Hg sau hipercapnia (presiunea parțială a bioxidului de carbon în arterii în momentul respirației cu aer este de peste 50 mm.Hg);

- afectarea severă bilaterală a pulmonului confirmată rentghenologic sau anatomopatologic în lipsa insuficienței cardiace sau a altor boli pulmonare cronice.

Șocul septic (ȘS):

- stare febrilă permanentă de peste 38°C;

- hipotensiunea arterială (tensiunea sistolică sub 80 mm.Hg), cu o durată de peste 2 ore, fie necesitatea unei terapii inotrope, cu o durată de peste 2 ore;

- lipsa unei evoluții pozitive în rezultatul infuziilor aplicate, cum ar fi: lipsa răspunsului de stabilizare a TA în rezultatul transfuziei a 800 ml soluție coloidală;

- lipsa diurezei prin cateterizarea vezicii urinare.

Diagnosticul de șoc septic a fost confirmat prin excluderea altor cauze de șoc: hemoragic, cardiogen.

Enteropatia necrotică (EN):

- febră în combinație cu scaune moi frecvente sau diaree;

- sindrom algic persistent abdominal, indiferent de localizare, cu prezența sindromului algic în regiunea iliacă, semne de balonare.

Acest sindrom poate fi stabilit în prezența oricărui simptom mai sus enumerat pe fond de agranulocitoză sau polichimioterapie.

Obstrucția căilor respiratorii superioare:

- dezvoltarea unui proces inflamator a căilor respiratorii superioare, în special a mucoasei rinofaringelui, traheei sau a țesutului muscular adiacent poate duce la sindromul menționat.

Insuficiența renală acută:

- în lipsa modificărilor hemodinamice și a insuficiențe renale cronice, apariția – oligo sau anurie ce necesită hemodializă.

Insuficiență hepatică acută:

- afectarea sistemului nervos central: encefalopatia, coma pe fondul afectării hepatice: hepatomegalia, prezența icterului, creșterea nivelului transaminazelor, scăderea nivelului protrombinei, în lipsa altor cauze ce pot duce la starea comatoasă.

Complicații hemoragice:

- hemoragii cerebrale;

- hemoragii: nazale, uterine, renale.

În acest sindrom nu au fost incluși bolnavii cu un sindrom hemoragic de tip – hemoragii cutanate.

Toate aceste sindroame critice reflectă patologia bolilor și sunt stabilite pentru studiul efectuat de noi.

Probabilitatea diferențierii între grupe sau a etapelor au fost apreciate cu ajutorul testului Fișer, fiind considerat mai sigur.

Diferențele au fost considerate probabile în cazurile când $p < 0,01$.

Tabelul 2

Dinamica mortalității în sindroamele infecțioase de bază pe parcursul a doisprezece ani (1998-2010)

Anii	Mortalitatea %		
	IRA	ȘS	EN
1998-02	92 (n=13)	100 (n=4)	100 (n=4)
2003-06	82 (n=39)	90 (n=10)	93 (n=14)
2007-10	77 (n=35)	85 (n=20)	72 (n=18)
p	0,440	1,000	0,535

Anexă: p este stabilit conform testului Fișer

Tabelul 3

Relația dintre leucopenie și durata supraviețuirii la bolnavii cu complicații infecțioase

Criterionii	L < 1-10/91 (n=59)	L > 1-10/91 (n=13)	p
Supraviețuirea %	17	21	0,610
Supraviețuirea îndelungată, > 6 luni,%	10	12	1,000

Rezultate. Pe parcursul a 12 ani, din 1998 până în 2010, în secția Reanimare hematologică, Institutul Oncologic au fost selectiv spitalizați 203 bolnavi, cu hemoblastoze, **care au fost incluși în studiu**, predominant cu leucemii acute. **Mortalitatea a constituit 62%**. La majoritatea bolnavilor s-au dezvoltat câteva sindroame critice. Rezultatele apariției sindroamelor critice sunt prezentate în tabelul 1. La un grup de bolnavi rezultatele tratamentului nu au fost analizate, fiind considerate atipice, cum ar fi: cuparea rapidă a unor semne clinice, stările patologice nesemnificative bolii respective, complicațiile extrem de rar întâlnite la acești bolnavi.

În toate cazurile de apariție a sindroamelor critice principale, mortalitatea a fost destul de înaltă. Au predominat complicațiile infecțioase – 52% (n=105) cazuri și cele hemoragice –16% (n=33) cazuri. Cel mai frecvent sindrom critic întâlnit care a dus la deces a fost insuficiența respiratorie acută (IRA). Comparând eficacitatea pe etape (ani) a celor trei sindroame infecțioase principale (IRA, ȘS, EN), s-a observat o diminuare în dinamică a mortalității (tabelul 2). Comparând datele anului 2003 cu cele din anul 2009, remarcăm faptul că ele nu sunt concludente. Tratamentul ȘS și al IRA ce a necesitat respirație artificială îndelungată a fost destul de eficient. Considerăm că tratamentul în astfel de cazuri constituie mai degrabă un precedent. Această metodă a fost pentru prima dată folosită și documentată în clinica noastră, ulterior fiind des folosită [4].

Este bine cunoscut faptul că sindroamele critice se dezvoltă predominant după polichimioterapie pe fondul agranulocitozei. De aceea ne-am propus să analizăm relația dintre rata de supraviețuire a bolnavilor, în dependență de nivelul leucocitelor în momentul internării în secția Terapie intensivă la grupul de bolnavi cu complicații infecțioase. Supraviețuirea a fost comparată în grupurile cu numărul de leucocite peste 1-10/9l și sub 1-10/9l. Nu a fost găsită nici o diferență statistică între grupuri, atât pe termen scurt de supraviețuire, cât și pe termen lung.

Rezultatele tratamentului în hematologie rezultă direct din eficacitatea medicamentelor folosite și de faza îmbolnăvirii [6,10]. Unii medici consideră că transferarea și continuarea tratamentului în secția Terapie intensivă trebuie să contribuie la creșterea eficacității tratamentului polichimioterapeutic, în sens contrar ea nu este justificată [5]. Pe de altă parte, se consideră că în caz de neeficacitate a polichimioterapiei, ea este justificată doar pe parcursul a câtorva zile, argumentând prin mortalitate crescută, cost ridicat și factorul uman [8-11].

În scopul analizării relației din faza îmbolnăvirii și rata supraviețuirii, am folosit expresia „remisiune relativă”, deoarece la marea majoritate a bolnavilor este imposibil de stabilit faza îmbolnăvirii în stările critice.

Evaluarea nivelului de supraviețuire a fost dificil de stabilit și comparat, atât în grupul cu complicații infecțioase cât și în grupul cu remisiune relativă și recidivă. Ele pot fi considerate statistic neconcludente. Ele devin concludente în procesul de evaluare în dinamică, pe parcursul unei perioade mai îndelungate de timp, deoarece mortalitatea bolnavilor în grupul cu recidivă este foarte ridicată pe parcursul primelor 6 luni de la tratamentul intensiv.

Bolnavii din grupul cu remisiune relativă au fost separați de bolnavii aflați la prima remisiune, care a fost demonstrată documentar. Acest fapt a fost confirmat și pe parcursul studiului. La acești bolnavi rata de supraviețuire a fost mult mai înaltă, comparativ cu grupul bolnavilor cu recidivă (58%, comparativ cu 12%, $p<0,001$). În general, rata de supraviețuire în grupul bolnavilor cu stare critică infecțioasă a constituit 18%, fapt ce este confirmat și de studiile altor centre hematologice [6, 8].

Studiul confirmă faptul că IRA este una din cele mai des întâlnite complicații la bolnavii cu hemoblastoze. Afectarea masivă a sistemului pulmonar este cea mai des întâlnită cauză de deces. IRA în combinație cu ȘS și EN constituie grupul de complicații infecțioase dominante din grupul stărilor critice în hemoblastoze. Au fost stabilite rezultate bune la bolnavii cu agranulocitoze mielocitare, la care s-a dezvoltat ȘS și IRA severă. Acest fapt denotă că acești bolnavi nu mai trebuie să fie considerați fără perspectivă, fatali [4].

Datele noastre confirmă faptul că nu există nici o dependență între rata de supraviețuire a bolnavilor și nivelul leucopeniei (tabelul 3). Atât starea de leucopenie cât și de neutropenie, ce apar în rezultatul tratamentului polichimioterapeutic, nu servesc drept argument negativ în stările critice [12]. Pe când stările de agranulocitoză prelungite, influențează direct dezvoltarea stărilor infecțioase la bolnavii cu hemoblastoze [3, 10, 12].

Rezultatele studiului demonstrează că rata de supraviețuire este direct dependentă de faza îmbolnăvirii primare.

Devine crucială depistarea stărilor critice anume în această fază primară și, ulterior, efectuarea terapiei intensive, în primul rând a terapiei antitumorale, conform schemelor standard [3, 5-7, 9-11]. Considerăm că este inutilă efectuarea tratamentului intensiv la bolnavii la care au fost încercate toate posibilitățile de tratament cu citostatice și care nu au avut efect. Pe de altă parte, terapia intensivă este necesară, obligatorie de efectuat bolnavilor aflați în remisiune și bolnavilor care prezintă semne de evoluție pozitivă, în speranța că se va obține remisiune.

Rămân neelucidate un șir de probleme, cum ar fi: mecanismele ce duc la decesul bolnavilor aflați de mult timp sub respirație artificială, în stare de șoc septic, cu insuficiență poliorganică, bolnavi cu stop cardiac. Chiar dacă pe termen scurt, în rezultatul tratamentului intensiv, la acești bolnavi se obține o dinamică pozitivă, pe termen lung ea rămâne fatală.

Studierea mecanismelor de dezvoltare a stărilor critice, a cauzelor, mecanismelor decesului, care organe predominant sunt afectate și implicate în aceste mecanisme, elaborarea unui tratament corect, pe viitor vor contribui, cu siguranță, la scăderea mortalității.

Referințe bibliografice

1. Городецкий В.М., Горелов В.Г., Иосад В.М. и др. Интенсивная терапия критических состояний в гематологической клинике//Тер.арх.-1988.-№5.-С.118-124.
2. Иосад В.М., Феданов А.В., Городецкий В.М. Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности при пневмонии на фоне миелотоксического агранулоцитоза// Там же.-1990.-№7.-С.37-41.
3. Воробьев А.И., Бриллиант М.П. Лечение острых лейкозов// Руководство по гематологии/ Под ред. А.И. Воробьева.-М., 1985.-Т.1.-С.222-236.
4. Шулушко Е.М., Феданов А.В., Тамарин И.В. и др. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности при миелотоксическом агранулоцитозе у больных острым лейкозом// Тер.арх.-1992.-№7.-С.111-114.
5. Brunet F., Lanore J.J., Dhainaut J.F et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies?// Intensiv.Care Med.-1990.-Vol.16.-P.291-297.
6. Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.R., Clarc J.G. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome // Amer.Rev.resp.Dis.-1988.-Vol.137.-P.682-687.
7. Crawford S.W., Petersen F.B. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy// Ibid.-1992. Vol.145.-P.510-514.
8. Estopa R., Marti A.T., Kastanos N. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders // Crit.Care Med.-1984.-Vol.12P.26-28.
9. Johnson M.H., Gordon P.W., Fitzgerald F.T. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score// Ibid.-1986. Vol.14.-P.693-697.
10. Lloyd-Thomas A.R., Wright I., Lister T.A., Hinds C.J. Prognosis for patients receiving intensive care for life-threatening medical complications of haematological malignancy // Brit.med.J.-2006.-Vol.296.-P.1025-1029.
11. Schuster D.P., Marion J.M. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit// Amer.J. Med.-2004.-Vol.75.-P.402-408.
12. Vansteenkiste J.F., Boogaerts M.A. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic leukemia patients // Blut.-2007.-Bd.58.-S.287-290.

Rezumat

Articolul se concentrează pe evaluarea și perfecționarea tratamentului chimioterapeutic în hemoblastoze sunt îndreptate în două direcții principale. O direcție presupune stabilirea unor programe de tratament specifice pentru fiecare tumoră în parte, având toxicitate minimă, cum ar fi: interferonul în cazurile triholecemiilor, acidului retinoic, în cazurile leucemiilor acute promielocitare. A doua direcție presupune intensificarea la maximum a tratamentului cu citostatice, care este specifică și care oferă posibilitatea tratării nemijlocite a celulelor tumorale.

Summary

Supportive measures have become an integral part of all branches of hematology and oncology. Supportive therapy is a corner post of hemoblastosis management. This is particularly the case at time when high-dose entailing protracted cytopenia and immunosuppression have become the rule.

The design and organization of this small article also reflect the clear clinical orientation as especially important data are clearly summarized and provide and fundamental concepts of critical care in immunosuppressed patients and particularly leukemia, limfoma and aplastic anemia patients to allow appropriate therapeutic strategies

POSSIBILITĂȚILE CHIMIOTERAPIEI NEOADJUVANTE ȘI ADJUVANTE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE STADIUL II-III

Ludmila Dudareva-Istru, dr. hab. în medicină, prof. cerc., *Angela Munteanu*, dr. în medicină, *Alexandr Zabunov*, dr. în medicină, *Svetlana Sidorova*, cerc. șt.
IMSP Institutul Oncologic

Cancerul glandei mamare (CGM) ocupă locul II în structura morbidității oncologice în lume și reprezintă cauza principală a mortalității cu tumori maligne la femei. Anual se diagnostichează mai mult de 1.000.000 de cazuri noi cu CGM [3]. Se atestă o creștere rapidă a morbidității în majoritatea țărilor economic dezvoltate [5]. În anul 2007, în SUA, au fost diagnosticate peste 240.000 de cazuri de cancer la sân, iar aproximativ 40.500