

## ASPECTE IMUNOLOGICE ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI LARINGIAN

**Valentina Darii – dr. med., Gheorghe Țîbîrnă – acad., prof. univ., dr. hab. med.,  
Valentina Stratan – dr. biologie, conf. cercet., Adrian Clipca – dr. med., Andrei Doruc – dr.  
med., Constantin Clim – dr. med., Rodica Mîndruța – dr. med., Cornel Cojocaru – dr. med.,  
Andrei Țîbîrnă – dr. med., Rodica Tarnaruțcaia – cercet. șt.,  
IMSP Institutul Oncologic**

### Rezumat

Morbiditatea prin cancer laringian în Republica Moldova constituie cca 3,6-3,8%, anual fiind diagnosticate 140-160 cazuri primare de îmbolnăvire. Pondere bolnavilor depistați în cazuri avansate constituie 75-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 1,9-2,2%. În perioada anilor 1980-2014 în Institutul Oncologic au fost tratați peste 1950 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. A fost efectuat tratament radioterapeutic, chirurgical, crioterapeutic, lazeroterapie (st. I-II), combinat și complex în diferită succesivitate (st. IIIa-IIIb). A fost efectuată analiza statistică, durata perioadei fără recidive și metastaze la 1101 pacienți cu cancer laringian local avansat st. IIIa, IIIb supuși diferitor variante de tratament combinat. Se planifică de a elabora scheme de tratament imunomodulator, fortificând imunitatea prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, ameliorând rezultatele tratamentului la distanță.

**Cuvinte-cheie:** cancer laringian, rezecție de laringe, laringectomie, tratament combinat, complex, radioterapie, imunoterapie

### Summary. Immunological aspects in laryngeal cancer of surgical treatment

The laryngeal cancer morbidity in the Republic of Moldova is 3.6-3.8%, being diagnosed 140-160 of new cases annually. 75-80% of patients are detected in the late stages and mortality is about 1.9-2.2%. In between 1980 and 2014 in our Institute were treated over 1950 patients with laryngeal cancer (stages I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa). Patients with st I-II were treated by radiotherapy, surgery, cryotherapy and laser-therapy, and patients with st IIIa-IIIb received combined and complex treatment in different sequences. The free period of local recurrence and distal metastases were statistically analyzed at 1101 patients with locally advanced laryngeal cancer in st. IIIa and IIIb who received different types of combined treatment. We plan to establish a new scheme of immunomodulator treatment to enforce the immunity of the body by using immunostimulant drugs in order to achieve better results of the treatment at the distance.

**Key words:** larynx cancer, larynx resection, laryngectomy, combined treatment, complex treatment, radiotherapy, immunotherapy

### Резюме. Иммунологические аспекты в хирургическом лечении рака гортани

Заболеваемость раком гортани в Республике Молдова составляет 3,6-3,8%. Ежегодно диагностируются 140-160 первичных больных. Число больных выявленных в запущенных стадиях составляет 75-80%, а смертность достигает уровня 1,9-2,2%. В период 1980-2014 в Институте Онкологии лечились больше 1950 больных раком гортани в стадиях: I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. Было проведено: радиотерапия, хирургическое лечение, криотерапия, лазеротерапия (в ст. I-II) и комбинированное лечение в различной последовательности лучевого, хирургического компонентов (в ст. IIIa-IIIb). Был проведен статистический анализ, длительность безрецидивного периода 1101 больных местно распространенным раком гортани IIIa-IIIb ст. подвергшихся комбинированному методу лечения. Будут выработаны схемы иммуномодулярного лечения, стимулируя иммунитет с помощью иммунопрепаратов, улучшая отдаленные результаты лечения.

**Ключевые слова:** рак гортани, резекция гортани, ларингэктомия, комбинированный, комплексный метод лечения, радиотерапия, иммунотерапия

Sistemul imun este o rețea anatomică și funcțională complexă de celule și țesuturi, care operează sincron pentru a preveni sau neutraliza agresiunile biologice asupra organismului. Istoric, interesul în imunologia cancerului rezidă din percepția activității potențiale a sistemului imun ca o armă împotriva celulelor canceroase. Termenul de „glonț magic” utilizat pentru a descrie numeroase viziuni asupra terapiei cancerului a fost introdus de Paul Ehrlich la sfârșitul secolului XIX ca o referire la anticorpii care anihilează atât microbii cât și celulele tumorale.

Căzută la vremea ei în desuetitudine, teoria a fost

reluată pe o nouă spirală a cunoașterii prin elaborarea în anii 1970 de către Burnet și Thomas a teoriei „supravegherii imunitare”, care este ilustrată de cazurile rare, dar științific validate de vindecare totală a bolii canceroase, situații de excepție în care sistemul imunitar joacă un rol fundamental.

Experiența ne-a demonstrat că, de foarte multe ori, o stare precanceroasă sau un proces canceros cu evoluție lentă se dezvoltă și se generalizează rapid în urma unui stres care deprimă mecanismele apărării imunitare.

Deși, în mod natural mecanismele imunitare ar

trebui să ofere protecția organismului față de „non-self” sau „selful alterat” de regulă la pacienții cu tumori maligne, inclusiv la cei cu tumori aerodigestive superioare se constată insuficiența mecanismelor de apărare, atât locale, cât și generale.

Mecanismele imunitare care acționează la nivelul organismului prezintă o componentă înnăscută și una dobândită. În cadrul componentei înnăscute acționează celulele NK (natural killer) ce sunt reprezentate de limfocite granulate mari (circa 15% din totalitatea limfocitelor sanguine) lipsite de receptori antigenici tipici, dar posedând în schimb receptori lecitin-like și insulin-like și care participă la distrugerea celulelor non-self din organism.

În cadrul componentei imunitare înnăscute, un rol esențial este jucat de monocite-macrofage, monocitele trecând prin diapedeză din vas în țesuturi, unde, ajungând la nivelul zonei de injurie tisulară își manifestă acțiunea pe două căi: clasică și alternativă.

Stimularea căii clasice este realizată de o multitudine de mediatorii nespecifici ai procesului inflamator ca și de către stimulii asociați agresivității tisulare precum hipoxia, lezarea matricii extracelulare și citokine precum interferonul (INF $\gamma$ ).

Stimularea clasică determină inducerea unui fenotip celular asociat cu inducerea apoptozei celulelor stromale, distrugerea de către proteaze a matricii extracelulare și fagocitarea elementelor distruse prin aceasta devenind celule prezentatoare de antigen, element esențial pentru punerea în mișcare a mecanismului imunității dobândite, realizate prin intermediul limfocitelor T și B.

Calea alternativă indusă de o serie de citokine și TGF-B induce un fenotip celular implicat mai puțin în distrucție și mai mult în stimularea și coordonarea proceselor reparatorii realizate prin secreția de fibronectină, transglutaminase, citokine, anumiți factori de creștere (bFGF) ducând la instituirea unei stări biologice locale caracterizată printr-un răspuns imun celular imediat redus, prin apoptoză redusă ca și prin promovarea angiogenezei, stare caracteristică inflamațiilor cronice.

Acest tip de inflamație cronică este adesea evidențiable la nivelul tumorilor neoplazice și se consideră că monocitele care suferă calea de activare alternativă pot contribui la dezvoltarea procesului de carcinogeneză.

În cadrul celulelor prezentatoare de antigen un rol esențial este jucat de celulele dendritice, puse de curând în evidență, prezente la nivelul țesuturilor ca celule imature, cu proprietate de a îngloba proteinele înconjurătoare și de a le prelucra, prezentându-le la suprafața celulelor sub forma complexelor de histocompatibilitate, migrând în același timp de la țesuturi

la ganglionii limfatici, sesizând sub aspect imunitar limfocitele T care ajung la nivelul leziunii și încercând să distrugă celulele neoplazice.

Răspunsul imunitar dobândit se obține prin activarea de către macrofage și celule dendritice a limfocitelor T și B cu persistența memoriei imunitare și amplificarea răspunsului imunitar, a eliberării și acumulării tisulare a anticorpilor și limfocitelor T.

Acțiunea principală a limfocitelor B este legată de secreția de anticorpi. La cancerul căilor aerodigestive superioare două clase de imunoglobuline ar fi interesate în relația dintre tumoră și gazdă. Sistemul IgA pare să exercite o acțiune inhibitoare asupra capacității sistemului celular imun de a distruge tumora, în timp ce sistemul IgE pare să exercite o acțiune favorabilă în apărarea gazdei.

Nivelele crescute de IgA în anumite situații pot împiedica gazda să acționeze împotriva antigenelor străine precum celulele neoplazice.

Un nivel crescut al IgA a fost evidențiat la pacienții cu leziuni precanceroase a laringelui, precum și la pacienții cu cancer de cap și gât, reprezentând un indicator de pronostic nefavorabil. Nivelul IgA este ridicat în hepatopatiile alcoolice, situație întâlnită frecvent la pacienții cu cancer de căi aerodigestive superioare, în malnutriție. S-a observat că nivelul seric al IgA și nivelul complexelor imune crește odată cu vârsta. Mai mulți autori au sugerat că sistemul biologic al IgE poate prezenta unul din mijloacele de apărare a organismului împotriva bolii neoplazice. Pacienții cu cancer de cap-gât la care se evidențiază un nivel seric ridicat al IgE prezintă un pronostic mult mai favorabil [5,6].

Celulele T legate de imunitatea tisulară se împart în celule T helper și celule T citotoxice asigurând modularea răspunsului imunitar și apărarea la nivel tisular în fața agresivității non-selfului și a selfului modificat. Cu toate acestea, tumorile maligne, inclusiv cancerul căilor aerodigestive superioare dezvoltă o serie de mecanisme, care le ajută să elucideze efectele supravegherii imunologice antitumorale.

Majoritatea antigenilor nu sunt capabili de declanșarea reacțiilor imune, declanșate de un al doilea semnal, denumit de pericol. Sub aspect evolutiv organismul uman și-a dezvoltat un răspuns imunitar eficient la alte agresivități, decât procesul neoplazic, precum infecțiile, unde sistemul imunitar este stimulat nu de antigen, ci de endotoxine și de substanțele eliberate de celulele apoptozice sau lezate, adică răspunsul imunitar se produce ca urmare a reacției inflamatorii care, în acest caz reprezintă semnal de pericol.

Multe din tumorile canceroase nu prezintă aspecte inflamatorii și moartea celulară nu prezintă componenta histologică majoră la nivelul acestora, adică

este absent „semnalul de pericol”, sistemul imunitar ignorând procesul neoplazic. Pentru tumorile căilor aerodigestive este caracteristică absența antigenilor asociați tumorii sau cantitatea redusă a acestora.

Secreția de molecule HLA solubile (sHLA) ca și de FAS-ligand solubil, care se produce în cazul unor tumori canceroase, induce apoptoza celulelor T și NK din circulația sanguină. Fas-ligand solubil induce apoptoza limfocitelor *in vitro* și probabil că este responsabil de procentul ridicat al apoptozei limfocitelor T și a celulelor dendritice la pacienții cu cancer. De asemenea celulele canceroase elaborează o serie de substanțe ce induc apoptoza limfocitară: EMAP II (epithelial monocite activating peptide II), factorul transformant de creștere BVEGF, care toate prezintă efecte imunosupresive. Din această cauză pacienții cu cancer prezintă o imunodeficiență sistemică centrată pe prezența tumorii.

Tumora este frecvent infiltrată de celule dendritice și limfocite T, celulele NK lipsesc de regulă la nivelul tumorii iar limfocitele prezintă o scădere a funcționalității mult mai exprimată la cele de la nivelul situsului tumoral. Se observă infiltrarea tumorii de către macrofage asociate tumorii care secretă molecule, ce inhibă apărarea *in situ* a gazdei, producând în același timp factori de promovare a creșterii tumorale.

Adesea se observă un număr redus de celule dendritice, element fundamental la celulele prezentatoare de antigen, element asociat cu scăderea supraviețuirii pacientului.

Numărul celulelor dendritice circulante este de asemenea redus și se constată o scădere a capacității funcționale a acestora. Această scădere poate fi rezultatul producerii de VEGF de către țesutul tumoral și efectului acesteia mediat de citokine asupra formării și activării celulelor dendritice.

Relațiile dintre procesele imunitare și terapia anticanceroasă este departe de a fi un proces univoc. Toate modalitățile convenționale de terapie în cancerul de laringe sunt prin ele însele imunopresoare. Efectele imunodepresive postoperatorii (evaluate la intervenții cu o durată de aproximativ 4 ore) se mențin timp de 1-3 săptămâni. Efectele iradierii terapeutice sunt mult mai prelungite, unii autori susținând că au găsit imunodepresie chiar și la 11 ani de la iradiere.

Istoric s-au făcut numeroase încercări de a influența în sensul creșterii, răspunsul imunitar general la pacienții cu cancer prin imunoterapie nespecifică. În anul 1890, William Coley, un chirurg din New York a observat vindecarea cancerului unui pacient după două atacuri de erizipel. Coley a injectat la peste 900 pacienți cu cancer culturi de streptococ (oferite de Robert Koch) și a obținut conform afirmațiilor sale vindecări în circa 10% cazuri.

Cancerul de laringe constituie o localizare particulară a cancerului căilor aeriene superioare. Incidența mondială a cancerului laringian, este variabilă, pe primul loc situându-se Spania cu 8 cazuri la 100000 de locuitori,

Italia cu 6,3,  
Ungaria – 6,2  
Brazilia – 6  
Franța – 5,9  
Tailanda – 4,1  
India – 3,8  
China – 3,7  
Anglia – 2,3  
Costa-Rica – 2,2  
Japonia – 1,9

În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 3,6; în 2014 – 4,0 cazuri la 100000 populație. Considerând cancerul de laringe ca o formă vizuală, rămâne totuși o localizare dificilă în diagnosticul precoce. În 75-80% cazuri bolnavii sunt depistați în stadii local avansate (st.III-IV), când tratamentul chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui și pierderea funcțiilor de vorbire, respirație, protecție, traheostomia permanentă este o traumă psihologică gravă pentru pacient. Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe o constituie negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unor limite rezonabile de siguranță oncologică.

În perioada anilor 1980 - 2014 în Departamentul tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat peste 1950 de bolnavi cu cancer laringian. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%).

La declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea coardelor vocale, procesele patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș. a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15–20 ani. În SUA se constată o scădere lentă, dar continuă a incidenței afecțiunii și a mortalității ca urmare a politicii agresive de combatere a fumatului. Astfel în SUA în 1993 s-au înregistrat 12600 cazuri noi de cancer de laringe; în 1995 numărul acestora a scăzut la 11600, iar în 2002 acest număr s-a redus până la 8900. Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epiteliome spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (74,3%), cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,3%), cancer nediferențiat (0,8%). Tumori maligne conjunctive s-au considerat în 0,6% cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori, ca melanomul, limfomul malign.

În ordinea clasificării topografice a laringelui regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 78%, regiunea glotică – 18% și subglotică – 4%.

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate în stadiile I-II s-au efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodestrucția logei tumorale, lazerodestrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86- 98%. Numai 12 pacienți au fost cu cancer laringian stadiul I, durata vieții la 3- 5 ani fiind 96-98%. 515 pacienți - cu cancer laringian stadiul II. Durata vieții la 3-5 ani constituind 86- 93%.

În cancerul laringian st.I – st.II s-au efectuat operații de rezecții de laringe: verticală, laterală, lateroanterioară. Toate operațiile au fost efectuate prin laringofisură, incizia fiind pe linia mediană de la osul hioid până la cartilajul cricoid.

Au fost analizate rezultatele tratamentului la 1101 de bolnavi în stadiile IIIa – IIIb. Metoda principală de tratament al formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal.

Ținând cont de particularitățile localizării cancerului, am efectuat laringectomii tipice și variante de laringectomii extinse (lărgite) [2,7,8].

Laringectomiile extinse s-au efectuat în caz de extindere a tumorii în organele și țesuturile adiacente. Au fost realizate următoarele variante de laringectomii extinse: superioară, anterioară, inferioară și posterioară.

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local - avansat un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a țesutului celular cervical. Aceasta se referă, mai ales, la cancerul vestibular al laringelui cu un potențial de metastazare locală foarte înalt. S-au efectuat două tipuri de intervenții chirurgicale: operația Cryle – în 118 de cazuri și excizia celulară în teacă – 251 de cazuri.

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; ganglionii modificați suspecti – s-a efectuat excizie celulară în teacă fascială.

Toate operațiile au fost realizate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondul premedicației adecvate. Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicațiile postoperatorii au fost de origine generală și locală.

Complicațiile de ordin general mai frecvent în-

tâlnite au fost pneumonia și traheobronșita cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (7,0-7,4%). Mult mai frecvente au fost complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicațiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lambourilor cu dihiscenta suturilor (14,0%); dihiscenta suturilor faringiene cu formare de fistule care s-au închis de sine stătător (10,2%); dihiscenta suturilor faringiene cu fistule, care necesită plastie (6,1%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și de volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (radioterapie; hipertermie + radioterapie). Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați cu aceiași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a intervenției chirurgicale, radioterapiei, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidență. Pentru st. III a – VI grupe de evidență:

I – iradierea focarului primar + laringectomie RFP + OFP

II – laringectomie + iradierea logei focarului primar OFP + RFP

III – hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP

IV – hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP + OFP

V – iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale cu scop profilactic + evidare ganglionară cervicală cu scop profilactic, laringectomie. RFP și CLC + OFP și CLC

VI evidare ganglionară cervicală cu scop profilactic, laringectomie + iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale cu scop profilactic OFP și CLC + RFP și CLC.

Pentru st III b - II grupe de evidență:

VII – radioterapia focarului primar și a căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cervicală + laringectomie RFP și CLC + OFP și CLC

VIII – evidare ganglionară cervicală, laringectomie + radioterapia logei focarului primar și a căilor limfatice cervicale. OFP și CLC + RFP și CLC.

Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operației și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturile adiacente pentru examenul histologic. Prin examenul histologic fracționat în serie al ganglionilor extirpați în operațiile preventive s-au depistat metastaze în 29,9% cazuri. Dimensiunile ganglionilor limfatici

variau între 0,3- 0,5 și 1,0 –1,5 cm. Incidența metastazelor era influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituind 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație și histologic după, s-a constatat că cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferite în raport cu tumora. Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogeneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează creșterea tumorii în cartilajul osificat (fig. 1).

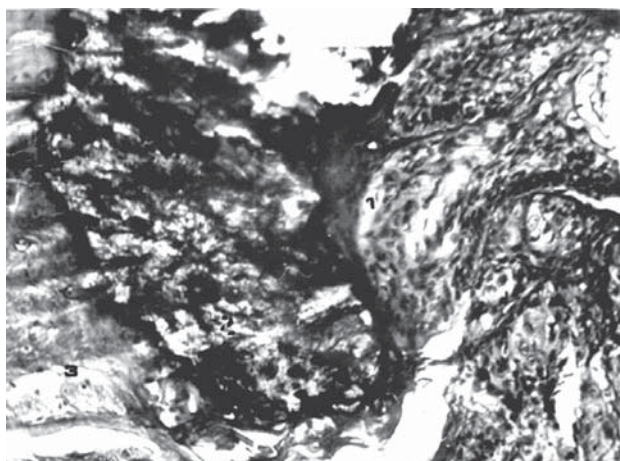


Fig. 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilajul tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gamma terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul “Rocus” cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5x6 cm, 6x6 cm, 8x10 și chiar 10x12 cm, doza unică de 2 Gy x 5 ori în săptămână, doza sumară 40 Gy. Dimensiunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizarea, extinderea procesului tumoral și particularitățile anatomice ale pacientului.

La momentul actual regimul fracționat de iradiere de 2Gy x 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind ușor suportat de țesuturile normale, neafectate.

Radioterapia preoperatorie începea odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. Intervalul între cele două etape ale tratamentului asociat a fost de 2-4 săptămâni. Intervalul de 2 săptămâni între radioterapie și operație este cel mai favorabil, ținând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generații de celule tumorale și durează aproximativ 2 săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și laringelui și se crează condiții favorabile pentru operație. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii.

Radioterapia postoperatorie se începea imediat după cicatrizarea plăgii. Câmpul de iradiere cuprindea loja postoperatorie, rădăcina limbii și zonele metastazării regionale.

Pentru obținerea hipertermiei locale a fost folosit aparatul Volna –2, care generează câmp electromagnetic cu o frecvență de 915 MHz. Pentru hipertermia leziunii tumorale s-au utilizat dispozitive de iradiere la distanță și de contact. Ultimele se dispuneau pe linia mediană cervicală sau în regiunile laterocervicale. Corectitudinea instalării acestor dispozitive era controlată cu ajutorul peliculelor termoindicatoare sau cu pirometrul. În timpul hipertermiei în tumoare temperatura atingea 41° – 42° C și se menținea la acest nivel pe parcursul 1- 2 ore. Indicii temperaturii în leziunea tumorală se determinau cu ajutorul indicatoarelor cu semiconductori, montați în ace injectabile. Hipertermia se efectua de 5 ori în săptămână, înainte de radioterapie și intervalul de timp nu depășea o oră.

Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament am folosit nu numai datele clinice, ci și rezultatele investigațiilor histologice. În acest scop s-a examinat materialul postoperator prin comparația cu materialul colectat prin biopsie înainte de începerea tratamentului. S-a constatat că radioterapia preoperatorie contribuie la:

- regresia tumorii prin distrucția sectoarelor ei periferice;
- lichidarea inflamației în stroma tumorală și în țesuturile adiacente;
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale;
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv și incapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sangvine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce inhibă alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării (fig. 2).

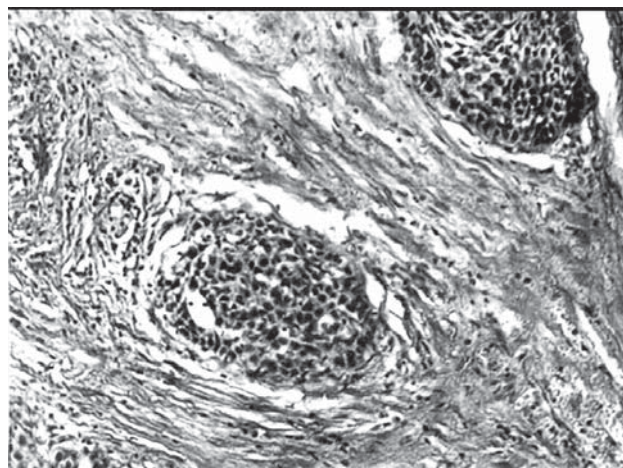


Fig. 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy (x 170)

Tabelul 1

**Frecvența apariției recidivelor, durata perioadei fără recidive și durata vieții bolnavilor**

Grupele de evidență	Nr. bolnav.	Frecvența apariției recidivelor după ani					Durata perioadei fără recidive		Durata vieții bolnavilor	
		1	2	3	4	5	3 ani	5 ani	3 ani	5 ani
Gr. I	189	57	3	3	-	-	48,9	48,9	56,5	54,5
Gr. II	165	80	5	5	5	-	44,6	39,9	54,0	49,6
Gr. III	66	17	2	-	1	-	67,3	67,3	72,2	69,8
Gr. IV	57	22	4	2	-	-	52,5	52,5	58	58
Gr. V	116	20	8	4	-	-	72,0	72,0	79,3	74,7
Gr. VI	124	32	4	2	2	-	67,3	67,3	74,2	69,8
Gr. VII	186	102	6	-	6	-	37,7	37,7	41,8	37,1
Gr. VIII	198	126	-	6	-	6	29,6	22,3	30,3	26,2

Modificări minimale în structura celulelor canceroase sau apreciat ca distrucție de gradul I, modificări moderate – distrucție de gradul II.

În I gr. (radioterapie+laringectomie) – patomorfoză de gradul I s-a înregistrat în 71% cazuri și în 29% - patomorfoză de gr.II.

În gr. III (hipertermie + radioterapie) – patomorfoză de gradul I în 32% cazuri și 68% - patomorfoză de gradul II.

În gr. IV (hipertermie, radioterapie+laringectomie) – patomorfoză de gradul I – 31% cazuri și în 69% - patomorfoză de gradul II.

Criteriul de bază de stabilire a eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata evoluării, fără recidive și metastaze, și supraviețuirea la 3 – 5 ani a bolnavilor. În cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali și recidivele locale în zona focarului primar cu localizare pe diferite regiuni ale traheostomei, pe linia de trecere între limbă și faringe. Pericolul recidivării și metastazării persistă în primul an după tratament și scade pe parcursul anilor următori. Din aceste considerente se consideră că pentru cancerul laringian termenul de observare de 1-2 ani este rezultativ.

Problema cea mai importantă rămâne de a selecta și a propune varianta optimă a tratamentului asociat cu o maximă eficacitate. În acest scop a fost efectuată analiza comparativă a frecvenței recidivării (recidive locale și/sau metastaze), a evoluției acestei perioade și a supraviețuirii bolnavilor în grupele de evidență I-VIII supuși diferitor variante de tratament combinat. Calcularea termenelor de evaluare fără recidive și a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandarea OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute și coeficientul diferenței s-a stabilit după metoda X2 și criteriul Velcoxon. Rezultatele obținute sunt expuse în *tabelul 1.*

Analiza rezultatelor imediate și tardive în funcție de varianta de tratament combinat al cancerului laringian local avansat (IIIa, IIIb) a demonstrat cea mai

înaltă evoluție fără recidive și metastaze la 3 și 5 ani în grupa III, unde s-a administrat hipertermia, radioterapia + tratament chirurgical; și în gr. V, unde s-a efectuat iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cu scop profilactic și laringectomie.

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia sunt principalele metode de tratament [1,3,4]. Chimioterapia și imunoterapia fiind doar tratamente adjuvante. Chimioterapia nu și-a câpătat încă statutul ei ca tratament aparte în cancerul laringian. Ultimii ani în literatura mondială apar lucrări cu utilizarea imunoterapiei. În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian ne preconizăm elaborarea unui concept contemporan în determinarea consecutivității factorilor curativi tumoricizi reeșind din particularitățile anatomomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multimodal. Vor fi studiați indicii imunității celulare (populație de T limfocite) și umorale (populație de B limfocite) la momentul depistării diagnosticului oncologic, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal. Fortificarea imunității prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare: Pacoverin și Polioxidoniu.

**Concluzii:**

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la pacienții cu cancer laringian.
2. Fortificarea imunității pacienților supuși tratamentului multimodal prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare Pacoverin și Polioxidoniu.
3. În cancerul laringian st. I – II este indicat de a efectua operații economice – rezecții de laringe.
4. În cancerul laringian local avansat: st. IIIa – IIIb – IVa - de efectuat laringectomii tipice, extinse și combinate.

**Bibliografie**

1. Brumund K.T., Garcia D. Et al. *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. A 25-year*

experience. *An Otol Rhinol Laryngol.*, 2005. Apr. 114 (4) 314-22.

2. Țîbîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chişinău, 2003, 828 p.

3. Mureşanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Haţieganu”, Cluj –Napoca, 2001.

4. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iaşi, 2001.

5. Kociaturk S., Han U. et al., *A hystopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic*

*carcinoma*. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011 Apr; 132 (4): 581-3.

6. Scopeliti M. Voutsas IF, Klimentzon P. et al., *The immunologically active site of prothymosin alpha i-s located of the carboxy-terminus of the polypeptide. Evaluation of its in vitro effects in cancer patients*. *Cancer Immunol Immunother.* 2013. Oct., 55 (10) 1247-57.

7. Огольцова Е.С. *Опухоли верхних дыхательных путей*. Москва, 1997.

8. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, Москва, 1995.