

ROLUL STATUTULUI IMUN ÎN PRONOSTICUL CANCERULUI LARINGIAN

Țîbîrnă Gheorghe, Darii Valentina, Stratan Valentina,
Clipca Adrian, Doruc Andrei, Clim Constantin,
Mîndruța – Stratan Rodica, Cojocaru Corneliu,
Tarnaruțcaia Rodica, Țîbîrnă Andrei

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 1980-2016 în Institutul Oncologic au fost tratați peste 2000 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. A fost efectuat tratament radioterapeutic, chirurgical, crioterapeutic, laseroterapie (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, laringectomii, tratament combinat, complex, radioterapie, imunoterapie.

Summary

The role of immunological aspects in prognosis of larynx cancer

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 2016 in our Institute were treated over 2000 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.

Keywords: larynx cancer, larynx resection, laryngectomy, combined treatment, complex treatment, radiotherapy, immunotherapy

Резюме:

Роль иммунологического статуса в прогнозировании 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 1980-2016 в Институте Онкологии лечились больше 2000 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.

Imuno-oncologia ca știință modernă pornește de la premiza că sistemul imun este cel mai puternic mecanism prin care organismul recunoaște și combate procesul tumoral. În ultimii ani, pe lângă mijloacele terapeutice de bază de tratament oncologic ce vizează direct tumora: chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic, combinat și complex, se remarcă o apariție pe scena cancerului a imunoterapiei, utilizată în tratamentul melanomului, cancerului pulmonar, cancerului mamar, renal, colorectal, gastric etc. La etapa

de debut este aplicarea imunoterapiei în tratamentul cancerului căilor aerodigestive superioare, care aduce mult optimism și speranțe.

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” utili-

zat 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 desuetudine, 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 pre-canceroasă 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 înăscută și una dobândită. În cadrul componentei înăscute 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 înăscute, un rol esențial este jucat de monocite-macrofage, monocitele trecând prin diapedează 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 mediatori nespecifici ai procesului inflamator ca și de către stimuli asociați agresiunii tisulare precum hipoxia, lezarea matricii extracelulare și citokine precum interferonul (INF γ).

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 destrucție 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 evidențiată 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 macrofagi 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 pre-canceroase 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 [1, 3, 14].

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 agresiunii *non-selfului* și a *selfului* mo-

dificat. 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 agresiuni, 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 histologic 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 în-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 în 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 an-

ticanceroasă este departe de a fi un proces univoc. Toate modalitățile convenționale de terapie în cancerul de laringe sunt prin ele însăși imuno-supresoare. 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 imuno-depresie 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 [1, 3, 4].

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 100 000 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, indicii de morbiditate prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 3,6; în 2016 – 4,0 cazuri la 100 000 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 – 2016 în Departamentul tumori cap/gât al Institutului Oncologic din Republica Moldova s-au tratat peste 2000 de bolnavi cu cancer laringian. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%). Au fost analizate unele date la 1959 pacienți, dintre care 1432 bărbați și 19 femei. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%).

Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă a bolnavilor

Vârsta (ani)	Cifre absolute	%
30-39	83	4,2
40-49	426	21,7
50-59	990	50,5
60-69	383	19,0
70 în sus	77	3,9
În total	1959	100,0

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 12 600 cazuri noi de cancer de laringe; în 1995 numărul acestora a scăzut la 11 600, iar în 2002 acest număr s-a redus pînă la 8 900. Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epitelioame spino-celulare: 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. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în tabelul 2.

Tabelul 2

Structura histologică a tumorilor

Tipul morfologic	Cifre absolute	%
Cr pav.keratinizat	1452	74,3
Cr pav. Nekeratinizat	478	24,3
Cr nediferențiat	17	0,8
Tumori maligne conjunctive	12	0,6
În total	1959	100,0

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

glotică – 4%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este indicată în tabelul 3.

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

Stadiile	Regiunea supraglotică	Regiunea glotică	Regiunea subglotică
St. I	23	49	10
St. IIa	121	168	26
St. IIb	97	33	7
St. IIIa	775	68	17
St. IIIb	364	30	16
St. IV	168	5	2
În total	1538 (78%)	353 (18%)	78 (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%. *Varianta chirurgicală de tratament.* Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate este indicat în tabelul 4.

Tabelul 4

Variantele operațiilor efectuate

Volumul operației	Cifre absolute	%
Hordectomie	161	12,0
Rezecție laterală a laringelui	46	3,4
Rezecție anterolaterală	35	2,6
Laringectomie tipică	631	46,9
Laringectomie extinsă superioară	242	18,0
Laringectomie extinsă inferioară	20	1,5
Laringectomie extinsă anterioară	45	3,4
Laringectomie extinsă posterioară	81	6,0
Laringectomie extinsă laterală	21	1,7
Laringectomie combinată	61	4,5
În total	1343	100

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.

Hordectomia – variantă a rezecției laterale, indicată în caz de tumoare, localizată în porțiunea medie a coardei vocale, cu păstrarea mobilității coardei.

Rezecția laterală a laringelui - este indicată în cancerul st. I-II localizat în porțiunea medie a coardei vocale sau a vestibulul laringian.

Rezecția antero-laterală - este indicată în cancerul coardei vocale cu implicarea comisurii anterioare. Mobilitatea laringelui nu trebuie să fie afectată.

Au fost analizate rezultatele tratamentului la 1101 de bolnavi în stadiile IIIa – IIIb. Metoda principală de tratament a 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) în conformitate cu clasificarea propusă de Paces A.I., 1976, Ogoșova E.S., 1977, Tîbîrnă Gh., 1982 [17,18,15].

Laringectomia tipică. Indicație pentru această operație a servit extinderea procesului tumoral, care a afectat două și mai multe regiuni ale laringelui.

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 (tabelul 4).

Laringectomia extinsă superioară. Drept indicație a servit cancerul regiunii vestibulare a laringelui, stadiile IIIa – IIIb cu extindere în baza limbii, spațiul periglolic.

Varianta anterioară a laringectomiei extinse. Indicație pentru această variantă a fost extinderea procesului și invazia cartilajului tiroidian, spațiului preepiglolic, istmul glandei tiroide, țesuturile moi ale suprafeței anterioare a gâtului.

Varianta inferioară a laringectomiei extinse. Acest tip de laringectomie a fost efectuat în cancerul regiunii subglotice cu extindere în trahee.

Varianta laterală a laringectomiei extinse. Este indicată în cazurile, în care procesul tumoral se extinde pe plăcile faringoepiglote și aritenoepiglote, pe peretele lateral al laringelui sau în sinusul piriform.

Varianta posterioară a laringectomiei extinse – a fost efectuată în cazul extinderii procesului tumoral pe cartilajele aritenoide, pe regiunea postcricoidă, pe hipofaringe și 1/3 superioară a esofagului.

Laringectomia combinată – s-a efectuat diferite variante ale combinațiilor descrise mai sus în cazul procesului tumoral ce depășea limitele laringelui și afecta 2-3 organe învecinate (rădăcina limbii, faringele, glanda tiroidă, țesuturile moi ale gâtului).

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local-avansat un loc important îl ocupă excizia radi-

cală 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.

Operația Cryle - este indicată în caz de invadare în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim concrecscute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale [10, 18].

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

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.

Tabelul 5

Complicații postoperatorii generale

<i>Caracterul complicațiilor</i>	<i>Cifre absolute</i>	<i>%</i>
Pneumonie	77	7,0
Insuficiență cardiovasculară	44	4,0
Traheobronșită	82	7,4
Insuficiență hepatorenală	5	0,5
Tulburări ale circulației sangvine cerebrale	11	1,1

Tabelul 6

Complicații postoperatorii locale

<i>Caracterul complicațiilor</i>	<i>Cifre absolute</i>	<i>%</i>
Necroza marginală a lambourilor cu dehiscenta suturilor	154	14,0
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	112	10,2
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastie	67	6,1

Complicațiile de ordin general mai frecvent întâlnite 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 dehiscenta 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 preoperatoriu (radioterapie; hipertermie+radioterapie) [2, 5, 11]. Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați cu aceeași 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. IIIa – 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. IIIb – 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.

Macro-preparatele 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).

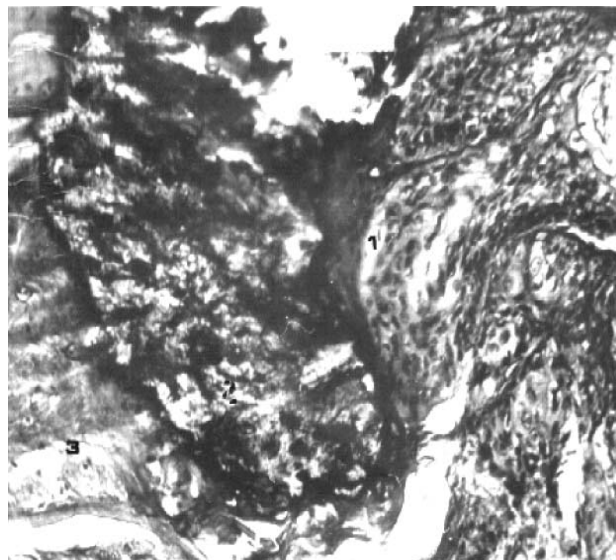


Fig. 1 Concreșterea cancerului spino-celular în cartilajul tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gama terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul "Rocus" cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5×6 cm, 6×6 cm, 8×10 și chiar 10×12 cm, doza unică de 2 Gy × 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 2 Gy × 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind ușor suportat de țesuturile normale, neafectate.

Radioterapia preoperatorie începe 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 creează condiții favorabile pentru operație. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii [8].

Radioterapia postoperatorie se începe 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 pe 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 postoperatoriu 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 încapsularea 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).

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) – patomor-

foză 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.

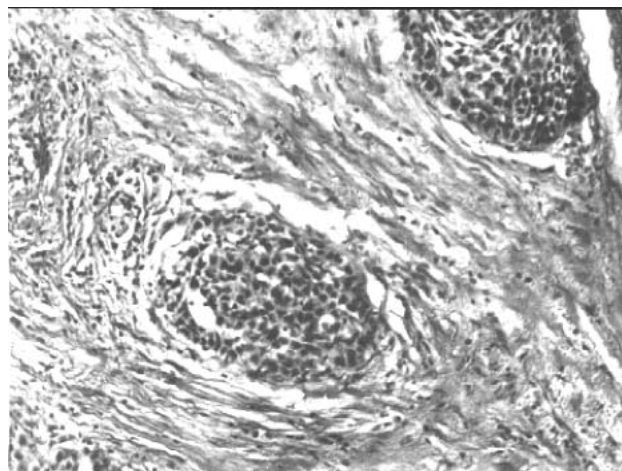


Fig. 2 Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy ($\times 170$)

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

Tabelul 7

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

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 7*.

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 cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali (25-28% cazuri) și recidivele locale (15-18%) 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. În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian lucrăm asupra proiectului: Optimizarea tratamentului multi-modal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice (2015-2018). Au fost tratați 69 pacienți cu cancer laringian: 9 - st. II; 60 - local avansat: 47 - st. IIIa, 10 -st. IIIb, 3 - IVa. A fost efectuat tratament combinat: chirurgical + radioterapeutic în diferită succesivitate - 60; Intervențiile chirurgicale: laringectomii tipice -47 și variante de laringectomii extinse -13; În 10 cazuri au fost efectuate operații la căile limfatice cervicale uni-momentan cu focarul primar. În 46 cazuri a fost aplicată sutura mecanică a defectului postoperator. În 14 cazuri – faringostomă plană. La 26 pacienți au fost studiați indicii imunității celulare și umorale la momentul depistării diagnosticului, în timpul tratamentului și după tratamentul multi-modal. În evaluarea statutului imun a fost studiat nivelul T-limfocitelor, B-limfocitelor, (anticorpilor monoclonali CD8-T-keler, CD19 B-limfocite, CD5 T-limfocite, CD3 T-celule, CD4, CD16 kileri naturali, HLADR B,T celule activate) și imunoglobulinele de tip A,G,M. Pacienții au fost divizați în 4 grupe: grupul I până la 50 ani, grupul II 50-60 ani, grupul III după 60 ani și grupul IV – grupul de control.

Rezultatele obținute confirmă, că pacienții cu cancer laringian local avansat (st IIIa, IIIb, IVa) și

după 60 ani au schimbări pronunțate în statutul imun. Se determină scăderea T-limfocitelor, B-limfocitelor, T kileri naturali, imunoglobulinelor, care ar prezenta de fapt o luptă a organismului cu antigenii tumorali în comparație cu grupul de control. Pacienții cu indicii statutului imun subpresat și scăzut necesită fortificarea și corecția statutului imun prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, îmbunătățind rezultatele tratamentului imediat și la distanță.

În cadrul tratamentului multi-modal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia rămân principalele metode de tratament [9,12,15,17,18]. 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 tumorici reieșind din particularitățile anatomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multi-modal. Fortificarea imunității prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare.

Concluzii:

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la pacienții cu cancer laringian.
2. Fortificarea imunității pacienților supuși tratamentului multi-modal prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare.
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. Antoniadis K, Lasaridis N, Vahsevanos K, Hadjipetrou L, Antoniadis V, Karakasis D. Superiorly based and island masseter muscle flaps for repairing oropharyngeal defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2005 Oct;33(5):334-9.
2. Arriaga M.A., Kanel K.T., Johnson I.T. Medical complications in total laryngectomy incidence and risk factors. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1990, 99 611/615.
3. Alina Bacalbașa. Cancerul laringian. Editura didactică și pedagogică, 2004.324p.
4. Coppen C, de Wilde PC, Pop LA, van den Hoogen FJ, Merckx MA. Treatment results of patients with a squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Oral Oncol*. 2006 Sep;42(8):795-9. Epub 2006 Mar 10.
5. Cotulbea S; Lupescu S; Drăgănescu V; Complicațiile laringectomiei totale și tratamentul lor. Studiu retrospectiv pe 110 cazuri. *Otorinolaringologia* 1999, 3-4, 65-71.
6. 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.

7. David J. Terris, Melanie W. Seybt, Maysoun Elchoufi, Edward Chin. *Cosmetic Thyroid Surgery: Defining the Essential Principles.* *Laryngoscope* 117: July 2007, 1168-1172.

8. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, Pfister DG, Shaha A, Shah JP, Kraus DH, Wong RJ, Lee NY. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1096-103. Epub 2008 Aug 15.

9. Kociaturk S., Han U. et al., *A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma.* *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011 Apr;132 (4): 581-3.

10. Moureau P. *Adepathies cervicales metastatiques.* *ORL*, Coordination tranBa Huy P. Ed. Marketing/Elipses1996.

11. Mureșanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura

medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj –Napoca, 2001.

12. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iași, 2001.

13. Pou A., Vrahec I., Jorden I., Wilson D. *Prevalens of Herpes simplex in a malignant Laryngeal Lesions.* *The Laryngoscope* 110: 2000: 194-196.

14. 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.

15. Țibîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p.

16. Виноградов В. В., *Новый взгляд на этапность комбинированного лечения рака гортани и гортано-глотки Т3-4N1-3M0.* *Вестник оториноларингологии* (№ 1. 2010 С. 15-18).

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

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