

## OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI MULTIMODAL AL CANCERULUI LARINGIAN ÎN BAZA EVIDENȚIERII PARTICULARITĂȚILOR CLINICOMORFOIMUNOLOGICE.

**Gheorghe ȚÎBÎRNĂ**, acad., prof. univ., **Valentina DARIU**, dr. med., **Valentina STRATAN**, dr. șt. biol., conf. cercet., **Cornel COJOCARU**, dr. med., **Adrian CLIPCA**, dr. med., **Constantin CLIM**, dr. med., **Andrei DORUC**, dr. med., **Andrei ȚÎBÎRNĂ**, dr. med., **Rodica MÎNDRUȚA-STRATAN**, dr. med., **Rodica TARNARUȚCAIA**, cercet. șt. stag., **Alexandru POSTOLACHE** medic chirurg cap/gât, **Alexandru MARANDIUC** dr. med., **Ana LOZOVANU** cercet. șt. stag., **Valeriu ȚUȚUIANU** cercet. șt. stag., **Victor SÎTNIC** cercet. șt. stag.

IMSP Institutul Oncologic

[dariealexei@yahoo.com](mailto:dariealexei@yahoo.com), +37368062962

### Rezumat:

Morbiditatea prin cancer laringian în Republica Moldova constituie cca 3,8-4,4%, anual fiind diagnosticate 120-140 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 2015-2019 în secția tumori cap/gât au fost tratați 171 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, IVa). 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: The multimodal optimization treatment of larynx cancer in base of clinical morphological and immunological particularities

The laryngeal cancer morbidity in the Republic of Moldova is 3.8 -4.4%, being diagnosed 120-140 of new cases annually. 75-80% of patients are detected in the late stages and mortality is about 1.9-2.2%. in between 2015 and 2019 in our Institute were treated over 171 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-IVa received combined and complex treatment in different sequences. 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: Новые разработки в комплексном лечении рака гортани.

Заболеваемость раком гортани в Республике Молдова составляет 3,8-4,4%. Ежегодно диагностируются 120-140 первичных больных. Число больных выявленных в запущенных стадиях составляет 75-80%, а смертность достигает уровня 1,9-2,2%. В период 2015-2019 в отделение опухолей головы и шеи лечились 171 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, IVa). 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.

### Introducere :

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian este unul din cel mai des întâlnit și constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL. Această maladie este în centrul atenției oncologilor de specialitate fiindcă conform statisticii maladia are tendința de creștere continuă a morbidității. Incidența mondială a cancerului laringian este variabilă, pe primul loc situându-se Spania cu 8 cazuri la 100000 de locuitori. O incidență scăzută este în țările precum Japonia cu 2 cazuri, Irlanda cu

2,2 cazuri, Anglia - 2,4 cazuri la 100000 de locuitori. În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 - constituia 2,2; în 2000 - 2,6; 2010 - 4,0; 2016 - 4,4 cazuri la 100000 populație, anual fiind diagnosticate 120-140 cazuri primare de îmbolnăvire. Paralel se constată și o creștere a mortalității. Este un cancer predominant la sexul masculin, constituind 95,5% și numai 4,5% la femei. În declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (de risc) fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea cordelor vocale, procesele pa-

tologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoza ale mucoasei laringelui ş.a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% cazuri pacienţii sunt fumători abuzivi de 15-20 ani. În SUA se constată o scădere lentă, dar continuă a incidenţei afecţiunii şi a mortalităţii ca urmare a politicii agresive de combatere a fumatului. Astfel, în SUA în 1993 s-au înregistrat 12600 de cazuri noi de cancer de laringe, în 1995 numărul acestora a scăzut la 11600 pentru ca în 2002 numărul de cazuri noi de cancer de laringe înregistrate să se reducă la 8900. De asemenea mortalitatea prin cancer de laringe s-a redus în SUA de la 4090 de cazuri în 1995 la 3700 în anul 2002. În stadiul iniţial, ca regulă cancerul laringian nu se manifestă prin careva simptome clinice, mai ales în cazurile de localizare a afecţiunii în regiuni ce nu sunt implicate în funcţia de bază a laringelui. Astfel, ponderea bolnavilor depistaţi în stadii avansate constituie 75-80%, când tratamentul chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui şi pierderea funcţiilor de vorbire, respiraţie, protecţie, traheostoma permanentă este o traumă psihologică gravă pentru pacient. Obiectivul prioritar şi dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe o constituie negocierea dintre păstrarea rolului funcţional al organului şi realizarea unor limite rezonabile de siguranţă oncologică. Una din problemele de bază rămâne apariţia recidivelor locale şi metastazele cervicale în 30-35% cazuri.

### Material şi metode:

Pe parcursul anilor 2015-2019 în secţia tumori cap/gât Nr.1 au fost trataţi 171 pacienţi cu cancer laringian. Scopul acestui studiu a fost ameliorarea rezultatelor tratamentului complex al cancerului laringian în baza elaborării tacticii tratamentului chirurgical în dependenţă de particularităţile anatomice, histopatologice şi imunologice. Performanţa cercetării este estimată şi de elaborarea unei tactici noi, ce constituie dintr-o acţiune multimodală a factorilor tumorici, chirurgia endoscopică laringiană funcţională miniinvazivă, rezecţii de laringe, crioterapie în formele local limitate. În formele local avansate aplicarea tratamentului combinat şi complex în diferită succesivitate la focarul primar şi căile limfatice cervicale. A studia şi aprecia indicii imunităţii celulare şi umorale, markerilor oncologici la momentul depistării diagnosticului, în timpul tratamentului şi după tratamentul oncologic. A elabora scheme de tratament imunomodulator. A elabora un algoritm optim în tratamentul multimodal al cancerului laringian, în ameliorarea rezultatelor la distanţă, care va duce la majorarea supravieţuirii acestei categorii de pacienţi cu 3-5% comparativ cu indicii actuali.

Pentru colectarea, analiza şi interpretarea datelor necesare evaluării rezultatelor am folosit următorul algoritm: anamneza, examen clinic general, examen otorinolaringologic, examen imagistic (radiografia laterală a laringelui, tomografia laringelui în plan frontal), videofibrolaringoscopie, biopsie şi examen histopatologic - acestea fiind investigaţii de rutină, efectuate la toţi pacienţii.

Ultimii ani se foloseşte tomodesitometria şi în unele cazuri imagistica prin Rezonanţa Magnetică Nucleară (IRM). În evaluarea stării ganglionilor limfatici cervicali a fost folosită cu succes ecografia. În cadrul lotului studiat s-a notat existenţa adenopatiilor laterocervicale palpabile în cazul a 21 pacienţi. La 82 dintre pacienţi a fost apreciat statutul imun. La 35 de pacienţi a fost administrat preparatul imunomodulator Polioxidoniu.

Cea mai afectată vârstă a fost de 40-60 de ani (72,5%) şi extrem de rar sub 30 ani. Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în *tabelul 1*.

*Tabelul 1*

**Parametrii de vârstă ai bolnavilor**

Vârsta (ani)	Cifre absolute	%
30-39	7	4,1
40-49	36	21,1
50-59	88	51,4
60-69	34	19,9
70 în sus	6	3,5
<b>În total</b>	<b>171</b>	<b>100,0</b>

Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epitelioame spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (73,7%); cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,5%); cancer nediferenţiat (0,6%). Tumori maligne conjunctive s-au depistat în 1,2% cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în *tabelul 2*.

*Tabelul 2*

**Structura histologică a tumorilor**

Tipul morfologic	Cifre absolute	%
Carcinom pavimentos keratinizat	126	73,7
Carcinom pavimentos nekeratinizat	42	24,5
Carcinom nediferenţiat	1	0,6
Tumori maligne conjunctive	2	1,2
<b>În total</b>	<b>171</b>	<b>100,0</b>

În ordinea clasificării topografice a laringelui, regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 74,3%, regiunea glotică – 20,5% și subglotică – 5,3%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este prezentată 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	1	4	1
St. II	2	31	3
St. IIIa	99	0	2
St. IIIb	21	0	1
St. IV	4		2
<b>În total</b>	<b>(74,3%)</b>	<b>(20,5%)</b>	<b>(5,3%)</b>

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-a efectuat tratament: chirurgical, chirurgical+criodestrucția lojei tumorale, lazerodestrucția tumorii, rezecții de laringe. (18, 20)

Tabelul 4

**Variantele operațiilor efectuate**

Volumul operației	Cifre absolute	%
Corpectomie	11	6,5
Rezecție laterală a laringelui	8	4,6
Rezecție anterolaterală	25	14,6
Hemilaringectomie	11	6,5
Laringectomie tipică	77	45,0
Laringectomie extinsă superioară	18	10,5
Laringectomie extinsă inferioară	2	1,2
Laringectomie extinsă anterioară	10	5,8
Laringectomie extinsă posterioară	4	2,4
Laringectomie extinsă laterală	3	1,7
Laringectomie combinată	2	1,2
<b>În total</b>	<b>171</b>	<b>100</b>

Varianta corpectomie și rezecție laterală a laringelui: la 9 pacienți a fost efectuată criodestrucția tumorii, ulterior cu electroexcizia tumorii endolaringiene. Criodestrucția tumorii endolaringiene a fost efectuată numai în tumorile cu creștere exofită. Pentru această metodă de tratament a fost elaborat un dispozitiv de criodestrucție a neoformațiilor coardelor vocale cu Brevet de invenție - 17/07/2018 Z2180076.

*Varianta corpectomie endolaringiană laser*

Tratamentul cancerului laringian local limitat st. I-II prin metoda fibrolaringoscopică cu laser de construcție a fost aplicată la 11 pacienți. Aceste operații endoscopice au fost efectuate cu utilizarea aparatului endoscopic „Carl Storz” care folosește cu țel ablastic aplicarea laserului chirurgical Dornier Medical (18).

Cele mai favorabile condiții pentru folosirea acestui procedeu sunt: forma exofită a tumorii; localizarea tumorii în limita a doua treimi anterioare a plicii vocale; vizibilitatea perfectă a marginilor tumorii în timpul fibrolaringoscopiei. Corpectomiile se clasifică în trei tipuri de intervenții în dependență de profunzimea rezecției (18).

Chirurgia fibrolaringoscopică permite de a efectua un spectru larg de intervenții chirurgicale economice cu păstrarea organului și funcției (protecție, respirație, vorbire), traumatizare minimă (edem postoperator minimal, verificare precisă a rezecției), efect funcțional favorabil și cosmetic, complicații postoperatorii reduse, eficiență economică (tratament de scurtă durată în comparație cu tratamentul radioterapeutic), caracter rațional (18).

*Corpectomia* – 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 vestibulului laringian.

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

*Hemilaringectomie* – este indicată în caz de tumorul localizat la nivelul unui hemilaringe (coarda vocală, ventricul, banda ventriculară, cu sau fără extensie la nivelul aritenoidului sau subglotei) cu mobilitate păstrată.

Majoritatea pacienților (129) au prezentat stadii tumorale avansate IIIa – IIIb –IVb. Metoda principală de tratament al formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite succesivitate, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal (18, 20).

Ținând cont de particularitățile localizării cancerului, am efectuat laringectomii tipice, laringectomii extinse și combinate (18).

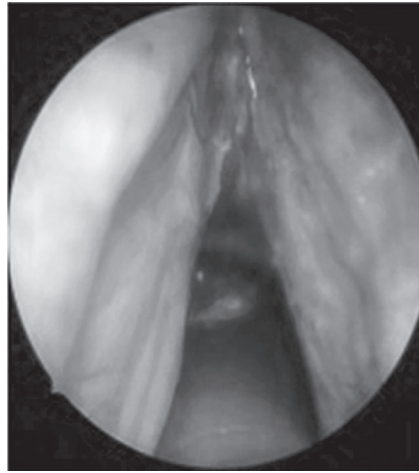
Din datele *tabelului 4* rezultă că în cele mai frecvente cazuri a fost efectuată laringectomia tipică. Din variantele de laringectomii extinse mai des a fost efectuată – varianta de laringectomie superioară.

*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.



**Tip I Rezecția la nivelul corzii-stratul mucos**



**Tip II Rezecția la nivelul corzii-stratul submucos**



**Tip III Rezecția corzii vocale cu stratul muscular**

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 cu extindere la baza limbii, spațiul periglotic.

*Varianta anterioară a laringectomiei extinse.* Indicație pentru această variantă a fost extinderea procesului și invazia cartilajului tiroidian, spațiului preepiglotic, 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 plicile faringoepiglotice și aritenoepiglotice, 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 postericoidă, 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 depășește limitele laringelui și afectează 2-3 organe învecinate (rădăcina limbii, faringele, glanda tiroidă, țesuturile moi ale gâtului) (18, 20).

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 Crile – în 6 cazuri și excizia celulară în teacă – 15 cazuri.

Operația Crile - este indicată în caz de invadare în

ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim concrescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale (18, 20).

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; ganglionii modificați suspecti – s-a efectuat excizie celulară în teacă fascială. În majoritatea cazurilor defectul postoperator după laringectomie a fost suturat cu aplicarea aparatului ISF-80. În 9 cazuri pacienții au fost cu faringostomă plană, după care a urmat plastia defectului postoperator cu lambou delto-pectoral (18, 20).

Toate operațiile au fost efectuate sub anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în timpul intervenției chirurgicale sub anestezie infiltrativă locală pe fondalul premedicației adecvate. Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc.

Complicațiile de ordin general care s-au întâlnit mai des au fost pneumonia și traheobronșita cu frecvență de (4,0-4,4%). 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 (13,4%); dihiscenta suturilor faringiene cu formare de fistule salivare care s-au închis de sine stătător (9,9) dihiscenta suturilor faringiene cu fistule, care au necesitat plastie (5,8%) (18, 20).

Caracterul complicațiilor postoperatorii de ordin local sunt indicate în tabelul 5.

Efectuând analiza comparativă, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de starea generală a pacientului, extinderea leziunii tumorale și volumul intervenției chirurgicale.

Macropreparatele se studiau imediat după finisarea intervenției și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturi-

le adiacente pentru examenul histologic. Incidența metastazelor era influențată de localizarea tumorii în laringe și de tipul de proliferare a tumorii (formele cu creștere endofită), cea mai înaltă fiind în cancerul regiunii vestibulare. El are proprietatea de a se extinde repede pe organele și țesuturile vecine, de a metastaza devreme în ganglionii limfatici cervicali, ceea ce se datorează caracterului lax al stratului submucos în care este bine dezvoltat sistemul limfatic, fiind alcătuit dintr-o rețea profundă și superficială, cu un număr mare de glande mucoase. 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 angieneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează concreșterea tumorii în cartilajul osificat (figura 1).

Tabelul 5

## Complicații postoperatorii locale

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Necroza marginală a lam-bourilor cu dehiscenta suturilor	23	13,4
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	17	9,9
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastic	10	5,8

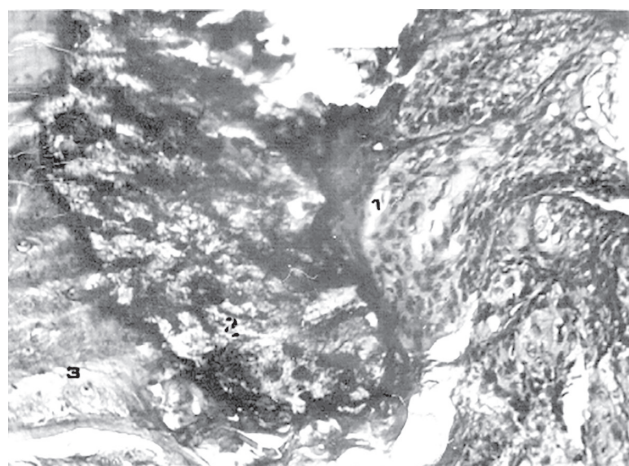


Figura 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gamma terapia a fost efectuată cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5,0×6,0 cm; 6,0×6,0 cm; 8,0×10,0 cm și chiar 10,0×12,0 cm, doza unică de 2 Gy×5 ori în săptămână, doza sumară 40 Gy. Dimen-

siunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizarea tumorii în laringe, extinderea procesului tumoral și particularitățile anatomice ale pacientului.

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

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

Radioterapia preoperatorie începea odată cu finisarea 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.

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

- regresia tumorii prin destrucția 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 inhibează alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării. (figura 2).

Criteriul de bază în stabilirea eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata perioadei 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 traheos-

tomei, pe linia de trecere între limbă și faringe. Pericolul recidivării și metastazării persistă în primul an după tratament și scade pe parcursul anilor următori.

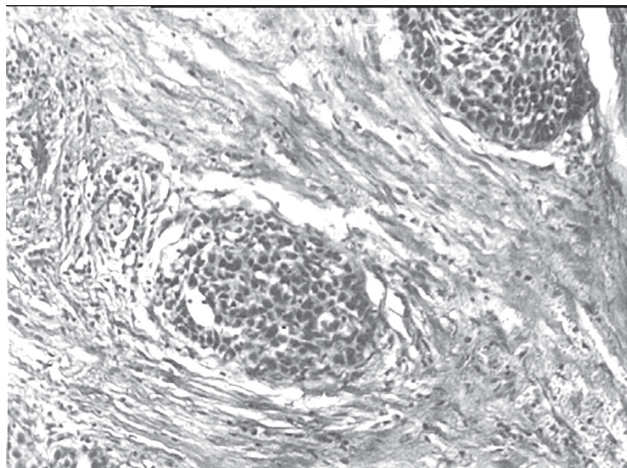


Figura 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy ( $\times 170$ )

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia sunt principalele metode de tratament. Chimioterapia și imunoterapia fiind doar tratamente adjuvante.(13, 14, 18, 20). Chimioterapia nu a căpătat încă statut de tratament aparte în cancerul laringian.(16, 17, 18). În ultimii ani în literatura mondială apar lucrări cu utilizarea imunoterapiei (2, 3, 4, 5, 6). În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian ne-am preconizat elaborarea unui concept contemporan în determinarea consecutivității factorilor curativi tumoricizi reieșind din particularitățile anatomomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multimodal. La 85 pacienți cu cancer laringian au fost evaluate schimbările ce au loc în carul sistemului imun. Sistemul imun este o rețea anatomică și func-

țională 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. Relațiile dintre procesele imunitare și terapia anticanceră este departe de a fi un proces univoc. Toate modalitățile convenționale de terapie în cancerul de laringe sunt prin ele însele imunosupresive. Efectele imunodepresive postoperatorii se mențin timp de 1-3 săptămâni. Efectele iradierii terapeutice sunt mult mai prelungite, până la câțiva ani după iradiere. De aceea în studiul nostru a fost determinat starea statutului imun la momentul depistării diagnosticului oncologic, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal. Pacienții au fost divizați în 3 grupe de evidență și o grupa de control (grupul 4), reprezentat în tabelul 6.

În evaluarea statutului imun au fost studiați următorii parametri imunologici: nivelul imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG, anticorpii monoclonali CD8, T-kiler, CD19, B-limfocite, CD4 T-helper, CD3 T-celule, CD5 T-limfocite mature, CD16 kileri naturali, HLA DR B, T-celule activate, CEA (antigen carcinoembriionar), imunoglobulinele IgA, IgM, IgG (1).

**Rezultatele obținute** confirmă, că pacienții cu cancer laringian local-avansat (St. IIIa, IIIb, IVa) și după 60 de ani au schimbări pronunțate în statutul imun în comparație cu grupul de control. În urma studiului efectuat odată cu înaintarea în vârstă a pacientului în complexul de imunoglobuline se observă o creștere peste valorile normei a IgA (norma 1,3-3,0 g/l), IgG (norma 9,33-15,27g/l). Aceste două clase de imunoglobuline ar fi interesate în relația dintre tumoră și gazdă. Pacienții cu nivel înalt de IgA de la 4,0-7,0 g/l au făcut recidive locale și progresare de proces pe parcursul a 1-2 ani după tratarea focarului

Tabelul 6

**Grupele de evidență și evaluarea statutului imun a pacienților cu cancer laringian**

Nr.	Grupe	Imunoglobuline			Anticorpi monoclonali							CEA
		IgA	IgM	IgG	CD8	CD19	CD5	CD3	CD4	CD16	HLA DR	
1.	Grupul 1	1,525	1,8	22,5	34,7	13	56,5	68,7	41	27,5	18,2	2,0
2.	Grupul 2	1,9	2,0	18,9	30,6	10,6	41,6	54	36,5	25,3	18,8	3
3.	Grupul 3	2,9	1,5	27,20	27,67	12,4	56,7	44,9	44,5	25,12	19,9	5,55
4.	Grupul 4	1,2	1,98	24,05	31	12,1 6	58,75	60,08	43,3	19,3	19,25	1,27
5.	Norma	1,3 – 3 g/l	1,17 – 2,09 g/l	9,33 – 15,27 g/l	23±4	9±6	69±5	72±7	39±5	12±6	14±7	<5 ng/ml

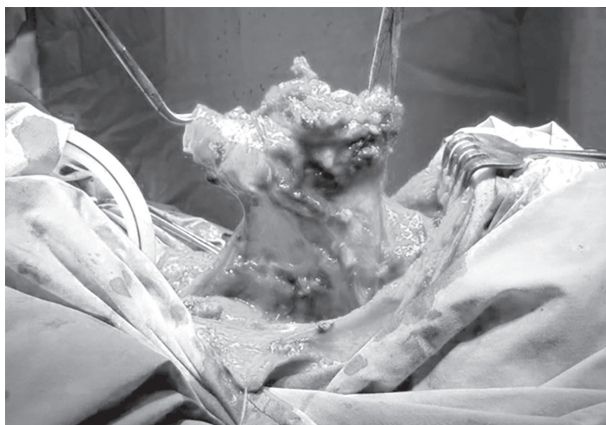
Grupul 1-pacienți până la 50 ani.

Grupul 2-pacienți 50-60 ani.

Grupul 3-pacienți după 60 ani.

Grupul 4-grupul de control, persoane sănătoase.

### Etapele intervențiilor chirurgicale



Etapa finală de mobilizare a laringelui



Aplicarea aparatului de sutura mecanică



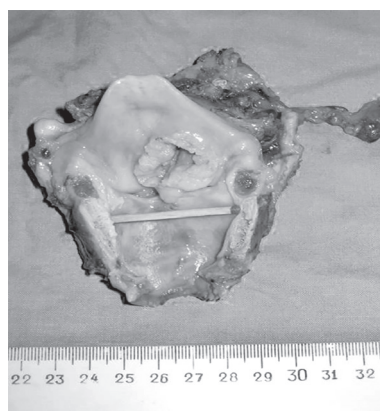
Momentul înlăturării laringelui



Aspectul exterior al suturii mecanice



Finalul intervenției chirurgicale (sutura plăgii postoperatorii)



Piesa morfologică (vizualizare macroscopică)

primar. Nivelul crescut de IgA reprezintă un indicator de pronostic nefavorabil. Pacienții la care s-a evidențiat un nivel seric ridicat al IgG prezintă un pronostic mult mai favorabil. Din cele relatate sistemul IgA pare să exercite o acțiune inhibitoare asupra capacității sistemului imun de a distruge tumora, în timp ce sistemul IgG pare să exercite o acțiune favorabilă în apărarea gazdei ca acțiune împotriva celulelor neoplazice. În grupul 3 de evidență nu se evidențiază schimbări radicale prin creșterea B-T limfocitară, T-kileri

naturali CD8, care ar prezenta o luptă a organismului cu antigenii tumorali. Nivelul CD8 în acest grup fiind media de 27,2 g/l, în comparație cu grupul 1- de 34,7 g/l, și grupul 2- de 30,6 g/l (norma 23+4). CEA antigen carcinoembrionar nu a prezentat o sensibilitate cu prezența tumorii deoarece este în limita normei și la aproximativ toți pacienții din toate grupele studiate. Grupul de control nu a evidențiat careva modificări de la norma a componentelor sistemului imun. Fortificarea imunității la pacienții cu statutul imun subpre-

## Caz clinic:



Bolnavul X, 65 ani. D-cul: Ca laringelui T4N0M0. Starea după laringectomie extinsă superioară cu faringostomă plană și formarea lamboului deltopectoral.



Faringostoma plană. Migrarea lamboului deltopectoral.



Plastia faringostomei cu lambou deltopectoral. Etapa finală.

sat și scăzut a fost efectuată prin aplicarea preparatului imunostimulator: Sol. Polioxidoniu 6 mg - o dată la 3 zile pe parcursul tratamentului și cu continuare o dată în săptămână de la 3 luni până la 6 luni după tratament. Tab. Lisobact 2 past.×4 ori/zi, toată perioada postoperatorie până la regenerarea plăgii.

### Concluzii:

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la pacienții cu cancer laringian local-avansat și după vârsta de 60 ani este binevenită prin constatarea imunodeficienței celulare și umorale la marea majoritate a pacienților.

2. Fortificarea imunității pacienților cu cancer laringian local-avansat (st. IIIa, IIIb, IVa) și după vârsta de 60 ani necesită a fi supuși tratamentului multimodal prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare Polioxidoniu și Lisobact, îmbunătățind rezultatele tratamentului imediat și la distanță.

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 realizat laringectomii tipice, extinse și combinate.

### Bibliografie

1. Andrieș L., Cernetchi O., Barba D., Stratan V., Compendiu. *Imunologie Clinică*. Chișinău, 2014
2. Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H. *Antitumor responses of invariant natural killer T cells* // J Immunol Res. – 2015. – Vol. 2015: 652875. 3.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова 70 Т. 17, №2 – 2016
3. Apetoh L., Smyth M.J., Drake C.G. et al.

*Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer* // *Oncoimmunology*. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – e998538.

4. Baxevanis C.N., Perez S.A. *Cancer dormancy: a regulatory role for endogenous immunity in establishing and maintaining the tumor dormant state* // *Vaccines (Basel)*. – 2015. – Vol. 3, No. 3. – P. 597–619.

5. Birkholz A.M., Kronenberg M. *Antigen specificity of invariant natural killer T-cells* // *Biomed J.* – 2015. – Vol. 38, No. 6. – P. 470–483.

6. Birkholz A.M., Kronenberg M. *Antigen specificity of invariant natural killer T-cells*. *Biomed J.* 2015 Dec;38(6):470- 83. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.003. PMID:27013447.

7. 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*. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2005. Apr; 114 (4): 314-22.

8. Chertkova A.I., Slavina E.G., Okruzhnova M.A. et al. *Peripheral blood effector and regulatory T-lymphocytes of breast cancer patients with triple-negative phenotype: relation to the clinical effect of chemotherapy*. *Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal.* 2016;12(2):43-47.

9. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D. *Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy* // *J. Clin Invest.* – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3413–3421.

10. 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.

11. Komohara Y., Fujiwara Y., Ohnishi K., Takeya M. *Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy* // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – Vol. 99, (Pt B). – P. 180–185.



12. Meirou Y., Kanterman J., Baniyash M. *Paving the road to tumor development and spreading: myeloid-derived suppressor cells are ruling the fate* // Front Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 523.
13. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iași, 2001.
14. Mureșanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj –Napoca, 2001.
15. Roychoudhuri R., Eil R.L., Restifo N.P. *The interplay of effector and regulatory T cells in cancer* // Curr Opin Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 101–111.
16. Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojima S. *Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy* // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2015. – Vol. 91, No. 7. – P. – 292–304.
17. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. *From mice to humans: developments in cancer immunoediting* // J Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3338–3346.
18. Țibîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p.
19. Țibîrnă A., Darii Valentina, Clipca A. et al., *Intervenții miniinvazive asupra proceselor pretumorale și a cancerului incipient al laringelui*. Rezumate și lucrări în extenso. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. 26-29 noiembrie.2016. P.285.
20. Țibîrnă Gheorghe, *ATLAS Chirurgia oncologică în imagini*, Chișinău 2011, p.327
21. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей*, Москва, 1997.