MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

IMSP IO

SORM

PNCC

SHTRM

CONGRESUL NAȚIONAL DE ONCOLOGIE | EDIȚIA VI



VOLUM DE LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

MATERIALELE CONGRESULUI

9 - 10 Octombrie 2025

Radisson Blu Leogrand Hotel

Organizatori

IMSP Institutul Oncologic

AO „Societatea științifico-practică a Oncologilor din Republica Moldova”

AO „Societatea Hematologilor și Transfuziologilor din Republica Moldova”

Co-Președinții Congresului

Baltaga Ruslan

Buruiană Sanda

Mîndruța–Stratan Rodica

Membrii comitetului de organizare

Bulat Iurie
Bîlba Valeriu
Pogoneț Vadim
Ciobanu Micoleta
Mednicov Lorena
Panas Silvia
Bolboceanu Igor
Mustea Anatolie
Andrușca Diana
Eftodi Victor

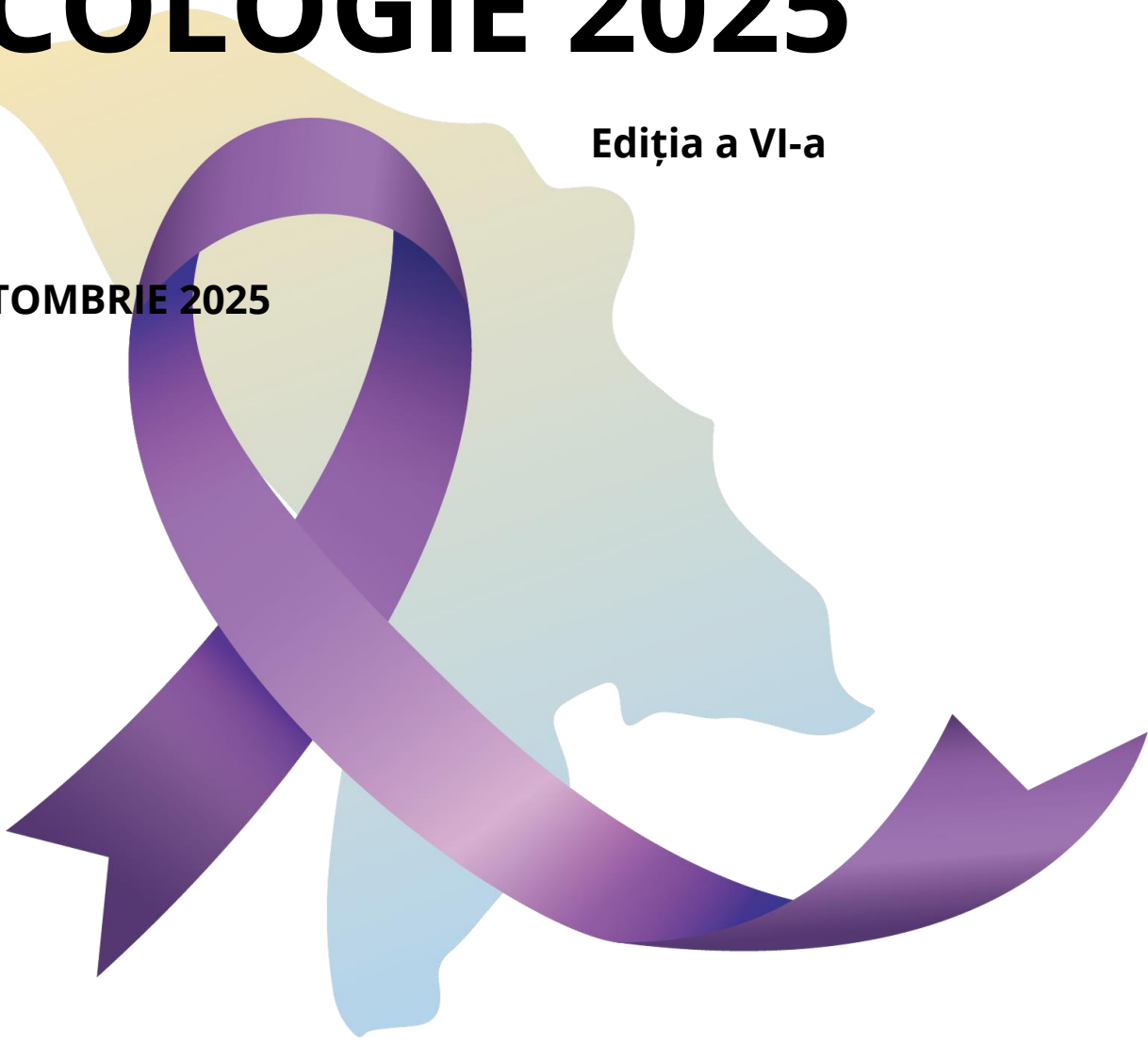
Comitetul Științific

Baltaga Ruslan
Bulat Iurie
Bîlba Valeriu
Sofroni Dumitru
Buruiană Sanda
Mîndruța-Stratan Rodica
Mustea Anatolie
Mednicov Lorena
Arnaut Oleg

CONGRESUL NAȚIONAL DE ONCOLOGIE 2025

Ediția a VI-a

9–10 OCTOMBRIE 2025



Chișinău 2026

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAŢIONALE A CĂRŢII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Congresul Național de Oncologie (6 ; Chișinău ; 2025). Congresul Național de Oncologie, ediția a 6-a, 9-10 octombrie 2025 : Volum de lucrări științifice : Materialele congresului / co-președinți: Baltaga Ruslan [et al.] ; comitetul științific: Baltaga Ruslan [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2026 (Artpoligraf). – 537 p. : fig., tab. color.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, IMSP Institutul Oncologic [et al.]. – Texte: lb. rom., engl. – Rez.: lb. rom., engl., rusă. – Ref. bibliogr. la sfârșitul art. – ISBN 978-9975-3729-1-6 (PDF). – Text : electronic.

616-006(082)=135.1=111

C 65

EVOLUȚIA SERVICIULUI ONCOLOGIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA 13
Evoluția și viitorul asistenței medicale specializate de ambulatory a IMSP Institutul Oncologic 13
TESTĂRILE MOLECULAR-GENETICE: 10 ANI DE ACTIVITATE CLINICĂ ȘI ȘTIINȚIFICĂ ÎN CADRUL INSTITUTULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA 16
Barierele în traseul pacientului oncologic la servicii de diagnostic în medicina nucleară 26
REALIZĂRI ÎN CADRUL PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL CANCERULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA 38
Rezultatele implementării și desfășurării activităților de depistare precoce a cancerului mamar în cadrul Programului Național de Control al Cancerului 38
Radioterapia în Republica Moldova: Progrese și perspective în cadrul PNCC 2026–2025 45
Rolul screeningului în depistarea precoce a cancerului glandei mamare în Republica Moldova 54
Dezvoltarea medicinii nucleare din Republica Moldova în cadrul PNCC 2016–2025 55
The development of nuclear medicine in the Republic of Moldova within the framework of the PNCC 2016–2025 56
Progresul hematologiei prin prisma implementării Programului Național de Control al Cancerului 57
The hematology advances within the prism of implementation of the National Program for Cancer Control 57
Dezvoltarea domeniului oncologiei pediatrice în cadrul PNCC 2016-2025 59
Developments in Pediatric Oncology under the National Cancer Control Program (NCCP) 2016–2025 60
IMPACTUL PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL CANCERULUI 2016-2025 asupra serviciului de oncologie medicală din Republica Moldova 61
IMPACT OF THE NATIONAL CANCER CONTROL PROGRAM 2016–2025 ON THE MEDICAL ONCOLOGY SERVICE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA 62
Sistemul medical din Republica Moldova și traseul pacientului cu patologie oncologică oculară 63
The Medical System of the Republic of Moldova and the Pathway of the Patient with Ocular Oncologic Pathology 65
CANCERELE REGIUNII CAPULUI ȘI GÂTULUI 67
Prevalența unor mutații în gena TP53 la pacienții cu carcinom scuamos de cap-gât din Republica Moldova 67
Cranio-orbital tumors, contemporary aspects of diagnosis and surgical treatment 73
Nodulii tiroidieni – să operăm sau să monitorizăm? Abordarea chirurgicală modern în nodulii tiroidieni cu risc scăzut 74
Oxigenoterapia hiperbară în toxicitățile acute post-RT la pacienții cu cancer al capului și gâtului 75
Prezentare De Caz: Implementarea Standardului de Aur (Chimioradioterapie concomitentă IMRT-VMAT + Cisplatină săptămânală) în carcinomul orofaringelui 76

Istoria unei doamne cu nodul la glanda tiroidă 77
The story of a woman with a thyroid gland nodule 77
Importanța tuberculului Zuckerkandl în chirurgia tiroidiană și relevanța sa în oncologia modernă 78
CANCERELE PULMONARE 79
Evaluarea nivelului expunerii populației Republicii Moldova la radonul rezidențial 79
The Assessment of the Population's Exposure to Residential Radon in the Republic of Moldova 82
Diseminare rară de adenocarcinom pulmonar: rolul imunohistochimiei în diagnostic 92
Rare dissemination of pulmonary adenocarcinoma: the role of immunohistochemistry in diagnosis 92
Aspecte de diagnostic al pleureziilor metastatice 100
Cancerul pulmonar – cele mai importante cercetări prezentate la ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025 108
Imunoterapia – cele mai importante cercetări prezentate la ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025 120
Epidemiologia cancerului pulmonar în RM 133
Epidemiology of lung cancer in the Republic of Moldova 133
Considerații ale bronhoscopiei cu anestezie generală în diagnosticul neoplasmelor pulmonare 135
Considerations of bronchoscopy with general anesthesia in the diagnosis of pulmonary neoplasms 135
Evaluarea profilului molecular al adenocarcinomului pulmonar prin NGS și castPCR: corelații și frecvență 136
SELECT: Un studiu de fază 2, randomizat, pentru evaluarea a 2 doze de Vopratelimab + Pimivalimab vs Pimivalimab la pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular metastatic dupa 1 linie de chimioterapie pe bază de platină 137
Aprecierea structurii morfologice a metastazelor la distanță – un rol decisiv pentru diagnostic și tratament - caz clinic 138
Assessment of the morphological structure of distant metastases – a decisive role for diagnosis and treatment - clinical case 138
Prezentare de caz clinic: Radioterapie paliativă în cancerul pulmonar cu celule mici 139
Carcinom NUT:o entitate rară dificil de diagnosticat, cu o evoluție agresivă 141
NUT Carcinoma: A Diagnostically Challenging Rare Entity with an Aggressive Course 141
Transfer tehnologic: interdependența dintre profilul mutațional și progresia clinică în cancerul esofagian 142
Technological transfer: the interdependence between mutational profile and clinical progression in esophageal cancer 142
Tumorile neuroendocrine – provocări diagnostice și terapeutice actuale 144

Neuroendocrine tumors – current diagnostic and therapeutic challenges 144

Complicațiile postoperatorii la pacienții cu hipertensiune pulmonară după rezecții pulmonare pentru cancer pulmonar 146

Postoperative complications of patients with pulmonary hypertension undergoing lung resection for lung cancer 146

Mecanismele invaziei și metastazării: perspective celulare și moleculare 148

Mechanisms of invasion and metastasis: cellular and molecular perspectives 148

Perspectivele utilizării Realității Mixte-3D în Radioterapie: Review Literar 149

The prospects of using of Mixed Reality-3D in Radiotherapy: Literature review 149

Imobilizarea pacientului în radioterapia modernă – Precizie, siguranță și eficiență clinică 150

CANCERUL MAMAR 151

Rolul factorului genetic în apariția cancerului mamar ereditar 151

Rolul macrofagelor CD68+ în microambianța tumorală a cancerului mamar: o nouă țintă pentru terapii personalizate 163

Cancerul mamar – cele mai importante cercetări prezentate la ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025 173

Chimioterapia in combinare cu blocarea dubla antiHER2 in calitate de tratament neoadjuvant al pacientelor cu cancer mamar local-avansat HER2 pozitiv în condiții reale în Republica Moldova: experiența de 5 ani 185

Cancerul mamar și vindecarea emoțională 197

Limfedemul la pacienții oncologici: provocări și soluții terapeutice 203

Epidemiologia cancerului mamar în Republica Moldova pentru perioada 2019-2024 205

Strategii și etapele în realizarea depistării precoce a cancerului mamar 206

Valoarea predictivă a metodelor imagistice în depistarea precoce a cancerului mamar 207

Rintodestrant (G1T48), degradant selectiv oral al receptorilor de estrogen, în combinație cu Palbociclib în tratamentul cancerului de sân avansat $ER^{+}/HER2^{-}$: rezultatele studiului de fază I 208

Analiza farmacodinamică dintr-un studiu de fază I cu Rintodestrant (G1T48), un SERD oral, la pacientele cu cancer mamar ER+/HER2- local avansat sau metastatic 210

Trilaciclib vs. placebo concomitent cu Gemcitabină/Carboplatină la pacientele cu cancer mamar triplu negativ avansat sau metastatic: rezultatele studiului PRESERVE 2 211

Radioterapia în cancerul mamar și rolul boostului tumoral: criterii, tehnologii și sincronizare optima 213

Cum tratăm un cancer de sân cu structuri neuroendorcine Her2/new pozitiv – caz clinic 214

CANCERELE SISTEMULUI DIGESTIVE 215

De la diagnostic la bisturiu: managementul complex al liposarcomului retroperitoneal gigant – 20 de cazuri consecutive 215

Rezecțiile multiviscerale (MVR) în cancerul colorectal local avansat 228

Tactica Watch & Wait în cancerul ano-rectal. Revista literaturii și caz clinic ... 235
Infecția cu Clostridium difficile în chirurgia colorectala - experiența unei secții specializate 245
Variația compoziției microbiomului intestinal ca efect al atibioticoprofilaxiei la pacienții cu cancer colorectal din Republica Moldova ... 251
Cancerele gastrointestinale – cele mai importante cercetări prezentate la ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025 ... 262
ESPB: o tehnica emergentă în analgezia multimodala a pacientului oncologic ... 275
Impactul psihologic pre și post-radioterapie și gestionarea stresului în cancer rectal ... 284
Complicații postoperatorii în chirurgia cancerului gastric – perspective actuale asupra riscului și prevenției ... 293
Studiul de fază II al HER-Vaxx, un vaccin pe bază de peptide cu celule B, la pacienții cu cancer gastric avansat cu supraexprimare HER2, tratați cu chimioterapie pe bază de platină (HERIZON) ... 294
Tumorile gastrointestinale stromale ale intestinului subțire ... 295
Tendințele epidemiologice actuale în cancerul colorectal în Republica Moldova ... 296
Studiu de fază I pentru evaluarea siguranței, farmacocineticii (PK), și farmacodinamicii (PD), precum și pentru determinarea dozei recomandate pentru faza II (RP2D) a Cetrelimabului (CET) administrat subcutanat la pacienți cu tumori solide avansate ... 298
Prezentare de caz: evoluția și rezultatele tratamentului combinat neoadjuvant în cancerul rectal ... 299
Cancer colonic scuamocelular – prezentare de caz clinic ... 300
Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul leziunilor hepatice ... 301
Evaluarea imagistică postchimioterapie a metastazelor hepatice în cancerul colorectal: provocări diagnostice și perspective multidisciplinare ... 302
CANCERELE GENITOURINARE ... 303
Migrarea gradului și al stadiului cancerului de prostată tratat prin prostatectomie radicală ... 303
Derivațiile urinare în cistectomiile radicale ... 312
Corelatia: PSA, vîrsta și diagnosticul histopatologic a afecțiunilor de prostata din Republica Moldova ... 317
Eficiența integrată a PSA, RMN multiparametric (PI-RADS) și biopsiei ecoghidate în diagnosticul cancerului de prostata ... 322
Cancerele genitourinare – cele mai importante cercetări prezentate la ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025 ... 329
Particularitățile evolutive ale cancerului de vezică urinară ... 341
Tratament chirurgical al tumorilor glandelor suprarenale ... 345
Factori predictivi ai marginii chirurgicale pozitive după prostatectomia radicală ... 346
Feocromocitomul malign, de la diagnostic la tratament ... 347

Pelvectomie anterioară cu rezecție de rect și derivație urinară de tip Bricker. Prezentare de caz clinic 349
Diatermocoagularea în metaplazia scuamoasă a vezicii urinare: eficacitate clinică și riscul recurenței 350
Tratamentul chirurgical al cancerului de prostată local avansat 351
CANCERELE GINECOLOGICE 352
Perspective asupra carcinomului seros ovarian prin intermediul biomarkerilor imunohistochimici 352
Expresia CD44 în carcinomul seros ovarian: între biologie tumorală și stratificare clinică ... 363
The expression of CD44 in serous ovarian carcinoma: between tumor biology and clinical stratification 363
Stabilirea diagnozei și abordarea laparoscopică a unui caz rar de Tumoră trofoblastică de situs placentar 374
Cancerele ginecologice – cele mai importante cercetări prezentate la ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025 378
Tratament secvential personalizat in cancerul de col uterin stadiu avansat cu adenopatii paraaortale – o abordare multidisciplinara 388
Personalized sequential treatment in advanced cervical cancer with paraaortic lymphadenopathy – a multidisciplinary approach 388
Brahiterapia 3D ghidată imagistic în cancerul de col uterin: implementare și impact clinic .. 391
Image-guided 3D brachytherapy in cervical cancer: implementation and clinical impact 391
Epidemiologia cancerelor ginecologice în Republica Moldova (2020-2024) 393
Tumorile ovariene borderline: evaluarea metodelor de diagnostic și propunerea unui algoritm optimizat în funcție de factori clinico-morfologici și de vârstă 394
Discrepanța colposcopică și morfologică în cancerul colului uterin 396
Blocada dublă PD-1/CTLA-4 în tratamentul de linia a II-a al cancerului cervical avansat: rezultatele studiului clinic de fază II 397
Siguranța și activitatea conjugatului anticorp -medicament anti-mezotelină anetumab ravtansină în combinație cu doxorubicină lipozomală pegilată în cancerul ovarian rezistent la platină: studiu multicentric, de fază Ib, privind escaladarea și extinderea dozelor 399
Rezultatele noului program de control al calității în brahiterapie 400
Vaccinarea împotriva infecției cu vaccinul HPV. Provocări, realizări și perspective 401
TUMORILE PIELII ȘI ALM 402
Abordări personalizate în melanom: Impactul Vemurafenib în practica clinică – prezentare de caz 402
Strategia de dezvoltare a serviciului de oncologie ortopedică în Republica Moldova 403
ONCOPEDIATRIE 404
Dificultăți de diagnostic în tumorile toracice la copii 404

Terapia hormonală la adolescenți în tumorile vasculare cu localizare în regiunea oro-maxilo-faciala. Prezentare de caz 417
Tratamentul Multimodal al unui copil de 5 ani, diagnosticat cu Sarcom Ewing Osos 422
Experiența în chirurgia oro-maxilo-facială pediatrică în abordarea leziunilor fibro-osoase: raport de trei cazuri clinice 427
Aspecte chirurgicale în tratamentul nefroblastomului la copil, prezentare a 2 cazuri clinice 429
Tumori secundare la copii, cazuri clinice 430
HEMATOLOGIE 431
Importanța examinărilor complexe hematologice, histopatologice și molecular-genetice în managementul diagnostic și monitoring în Policitemia Vera și Trombocitemia Esențială 431
The importance of complex hematological, histopathological and molecular-genetic examinations for diagnosis and monitoring of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia 431
Biochemical and molecular-genetic approaches in the diagnostic management and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia 442
Caracteristicile limfoamelor non Hodgkin agresive cu afectarea primară a stomacului 455
Characteristics of aggressive non-Hodgkin lymphomas with primary involvement of the stomach 455
Implementarea și impactul citometriei în flux în diagnosticul hemopatiilor maligne: experiența institutului oncologic din Republica Moldova 464
Implicarea Cardiacă În Amiloidoza Al : Importanța Diagnosticului Precoce- Prezentare De Caz Clinic 466
Trombocitemia esențială: particularitățile clinico-hematologice și opțiunile contemporane de tratament 468
Scorul HALP și localizarea primară ganglionară ca factori prognostici în limfomul non-Hodgkin primar ganglionar 469
Citogenetica în hemato-oncologie o prioritate pentru Republica Moldova 470
NURSING 471
Abordări și strategii de comunicare a veștilor nefavorabile în contextul îngrijirilor paliative 471
Consolidarea Ingrigirilor Paliative În Asistența Primară Prin Educație Medicală Continuă: Experiența Republicii Moldova 475
Strengthening Palliative Care In Primary Health Care Through Continuing Medical Education: The Experience Of The Republic Of Moldova 475
Rolul și eficiența interviului motivațional în oncologie 486
Colonoscopie de screening sub sedare: impactul asupra confortului și complianței pacientului 490
Managementul îngrijirii pacientului după reconstrucția chirurgicală a planșeului bucal în cancerul oral: rolul asistentului medical în Republica Moldova 494
Rolul asistentului medical în optimizarea calității vieții și reducerea morbidității la pacientele cu cancer ginecologic tratat chirurgical 498

Tipuri de servicii paliative acordate în Raionul Cahul 524
De la risc la siguranță - managementul intergrat al riscurilor în sterilizarea dispozitivelor medicale 531
From risk to safety - integrated risk management in the sterilization of medical devices 531
Comunicarea și interdisciplinaritatea în consolidarea încrederii asistent medical-pacient 534
Communication and interdisciplinarity in strengthening nurse-patient trust 534
Practici și strategii de îngrijire în nursing în contextul intervențiilor chirurgicale de ambulator541
Nursing care practices and strategies in the context of outpatient surgeries 541
Integrarea realității extinse în neurochirurgia oncologică: o nouă eră a preciziei și planificării543
Rolul asistentului medical în pregătirea și supravegherea pacientului oncologic în timpul investigațiilor imagistice 544
Rolul instruirii bazate pe simulare în procedurile gastroenterologice pentru depistarea cancerului: de la ecografia abdominală la investigațiile endoscopice 545
Contribuția asistentei medicale la calitatea investigațiilor scintigrafice 546
The Nurse's Contribution to the Quality of Scintigraphic Investigations 546
Aspecte psihologice în relaționarea cu pacienții oncologici 547
Psychological aspects in the relationship with oncological patients 547

EVOLUȚIA SERVICIULUI ONCOLOGIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

EVOLUȚIA ȘI VIITORUL ASISTENȚEI MEDICALE SPECIALIZATE DE AMBULATORY A IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC

https://doi.org/10.67266/onco25.01

Ciobanu Veronica[1], dr. șt. med., medic oncolog ginecolog; **Simașco Diana**[1], master în sănătate publică

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat:

Asistența medicală oncologică de ambulator reprezintă o componentă esențială a managementului modern al cancerului, având rolul de a asigura prevenția, screening-ul, diagnosticul precoce, monitorizarea și tratamentele care nu necesită spitalizare. Lucrarea prezintă analiza evoluției serviciilor medicale oncologice ambulatorii în Republica Moldova în perioada 2020–2024, evidențiind impactul modernizării infrastructurii și abordării multidisciplinare, precum și provocările actuale privind accesul, calitatea și sustenabilitatea serviciilor. Rezultatele arată o creștere constantă a volumului de servicii și o îmbunătățire a calității îngrijirii oncologice, contribuind la reducerea presiunii asupra spitalului și la creșterea satisfacției pacienților, cu impact direct asupra accesibilității și calității vieții pacienților.

Cuvinte-cheie: ambulator oncologic, depistare precoce, calitatea îngrijirii, echipe multidisciplinare, managementul cancerului

Abstract: The evolution and future of specialized outpatient medical care of the PMSI Institute of Oncology

Outpatient oncological care represents an essential component of modern cancer management, playing a key role in ensuring prevention, screening, early diagnosis, monitoring, and treatments that do not require hospitalization. This paper presents an analysis of the evolution of outpatient oncological medical services in the Republic of Moldova during the period 2020–2024, highlighting the impact of infrastructure modernization and the multidisciplinary approach, as well as current challenges related to access, quality, and service sustainability. The results show a steady increase in the volume of services and an improvement in the quality of oncological care, contributing to reducing the pressure on hospitals and increasing patient satisfaction, with a direct impact on accessibility and patients' quality of life.

Keywords: outpatient oncology, early detection, quality of care, multidisciplinary teams, cancer management

Introducere

Creșterea constantă a incidenței bolilor oncologice în Republica Moldova impune o reorganizare strategică a asistenței medicale, cu accent pe dezvoltarea și eficientizarea serviciilor de ambulator. Monitorizarea permanentă și îmbunătățirea performanței sistemului oncologic ambulator contribuie la consolidarea unei abordări bazate pe dovezi și la implementarea unor modele eficiente de îngrijire integrată. Serviciile de ambulator reprezintă prima linie de contact a pacientului cu sistemul de sănătate oncologic, având un rol esențial în prevenție, asistență consultativă, diagnostic precoce, monitorizare și tratamente de întreținere, asigurând în același timp continuitatea îngrijirii și reducerea internărilor neesențiale.

Materiale și metode

Studiul se bazează pe analiza datelor instituționale colectate în perioada 2020–2024 în cadrul IMSP Institutul Oncologic, incluzând indicatori privind: accesul și utilizarea serviciilor medicale, structura cazurilor maligne și benigne, dezvoltarea infrastructurii și dotărilor, implementarea echipelor multidisciplinare (CMDO), calitatea serviciilor și satisfacția pacienților. Analiza a fost completată prin corelarea evoluției indicatorilor de performanță cu măsurile implementate de modernizare și reorganizare a serviciilor.

Rezultate

Accesul și utilizarea serviciilor medicale specializate oncologice în perioada 2020–2024 evidențiază o tendință generală de creștere, cu un vârf în anul 2023, probabil determinată de reluarea completă a activităților post-pandemie și de eficientizarea sistemului de acordare a asistenței medicale. Numărul total de vizite ambulatorii a crescut de la 231.010 în 2020 la 253.027 în 2024, reflectând o adresabilitate mai bună și o capacitate crescută a sistemului de a prelua pacienți în stadii incipiente ale bolii.

Analiza distribuției pe tipuri de servicii arată o creștere semnificativă a vizitelor primare, de la 37.740 în 2020 la 73.635 în 2024, ceea ce sugerează o îmbunătățire a accesului inițial la consultațiile de specialitate. Se menține, totodată, un volum constant ridicat de cazuri care necesită monitorizare și tratament continuu, specific oncologiei, cu variații între 156.646 și 173.405 cazuri în intervalul analizat.

Numărul cazurilor codificate C (maligne) a crescut de la 158.449 în 2020 la 193.016 în 2024, iar cel al cazurilor D (benigne) de la 20.434 la 39.466, evidențiind preponderența afecțiunilor oncologice maligne și, totodată, o capacitate îmbunătățită de diagnostic și raportare. Aceste evoluții pot indica atât o incidență reală în creștere, cât și rezultatele pozitive ale programelor de screening și depistare precoce.

În ansamblu, se conturează o stabilitate a numărului total de vizite, concomitent cu o creștere a accesului la servicii primare și o calitate superioară a raportării oncologice, ceea ce reflectă eficientizarea sistemului și consolidarea infrastructurii diagnostice și terapeutice.

Extinderea și modernizarea infrastructurii – de la 35 la 40 de cabinete consultative și 20 de săli de proceduri, acoperind 12 profiluri medicale – au sporit capacitatea de prestare și diversificare a serviciilor. Reamplasarea serviciului de reabilitare și extinderea programului de activitate au contribuit la optimizarea fluxurilor de pacienți, reducerea aglomerației și îmbunătățirea accesului pe întreaga durată a zilei.

Cu suportul donatorilor externi (OMS, UE, UNFPA ș.a.), au fost extinse spațiile și modernizate dotările, fiind implementate echipamente moderne de diagnostic (diagnostic imunohistochimic, analizator automat cu chemiluminescență pentru testele imunologice, analizator automat de hematologie) și tehnologii avansate de tratament (aparate de limfodrenaj pneumatic, mese de masaj,

echipamente moderne de birou). De asemenea, au fost introduse servicii inovatoare, precum ecografia volumetrică a sânului, biopsiile ecoghidate și tomografia computerizată/rezonanță magnetică nucleară.

Totodată, a fost consolidat rolul Comisiei Multidisciplinare Oncologice (CMDO) în gestionarea cazurilor ceea ce contribuie la crește calitatea actului medical, oferă soluții individualizate, reduce riscul de tratamente inadecvate și au fost create birouri de informare și servicii de voluntariat, contribuind la îmbunătățirea comunicării cu pacienții, creșterea satisfacției și asigurarea continuității îngrijirii.

Discuții

Rezultatele evidențiază un progres semnificativ în calitatea și eficiența serviciilor oncologice ambulatorii. Impactul pozitiv se reflectă prin dezvoltarea serviciilor specializate de zi (staționar de zi) și reducerea internărilor neesențiale, diminuarea timpului de așteptare la diagnostic și tratament, îmbunătățirea coordonării între nivelurile de asistență medicală și creșterea satisfacției pacienților. Persistă însă provocări majore: discrepanțe teritoriale între mediul urban și rural, deficit de specialiști, finanțare insuficientă și fragmentarea sistemului informațional.

Concluzii

Serviciile oncologice de ambulator constituie un pilon fundamental al rețelei de îngrijire integrată. Sistemul a înregistrat progrese semnificative în diagnostic, tratament și satisfacția pacienților. Cu toate acestea, inechitățile teritoriale, lipsa specialiștilor, digitalizarea incompletă și complexitatea cazurilor rămân bariere importante în oferirea unui serviciu medical echitabil și sustenabil.

Modernizarea continua a infrastructurii, dezvoltarea echipelor multidisciplinare și digitalizarea proceselor vor permite extinderea accesului, creșterea eficienței și consolidarea calității îngrijirii. Integrarea ambulatorului în rețeaua națională de control al cancerului va contribui la asistența consultative, depistarea precoce, reducerea mortalității și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie:

1. Institutul Oncologic. Raport de activitate 2020–2024. Chișinău: IMSP Institutul Oncologic; 2025.

3. World Health Organization. Integrated outpatient oncology care: improving access and quality. Geneva: WHO; 2023.

4. European Society for Medical Oncology. ESMO Guidelines: Organisation of Cancer Care. Ann Oncol. 2023;34(2):145–156.

TESTĂRILE MOLECULAR-GENETICE: 10 ANI DE ACTIVITATE CLINICĂ ȘI ȘTIINȚIFICĂ ÎN CADRUL INSTITUTULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.02

Stratan Valentina[1], dr. șt. biol., conf. cercet., șef Laboratorul Imunologie și Genetică Moleculară **Țuțuianu Valeri**[2], biolog medical, șef Laboratorul Științific Biologia Cancerului, **Popa Cristina**[2], biolog medical., cercetător științific, **Balan Veronica**[2], biolog medical, cercetător științific, **Novac Mihail**[1], biolog medical, cercetător științific

[1] Laboratorul Imunologie și Genetică Moleculară, [1]IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

[2] Laboratorul Științific Biologia Cancerului, [1]IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

În decursul a 10 ani, Institutul Oncologic din Moldova a dezvoltat o infrastructură modernă de diagnostic molecular-genetic, în cadrul Laboratorului de Imunologie și Genetică Moleculară, în colaborare cu Laboratorul Științific „Biologia Cancerului”. Inițiativa, pornită în 2013 de cercetătoarea **Valentina Stratan,** a beneficiat de sprijin guvernamental și internațional (Programul JICA), rezultând într-un laborator echipat cu tehnologii de ultimă generație (NGS, RT-PCR, Bioinformatica). Activitatea clinică a laboratorului include dezvoltarea și implementarea a peste 30 de teste moleculare pentru cancere solide și hemopatii, dar și realizarea de paneluri genetice pentru sindroame ereditare. Aceste investigații sunt integrate în practica clinică și finanțate de Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM) începând cu anul 2020. Pe lângă componenta clinică, laboratorul a participat la peste 10 proiecte de cercetare naționale și internaționale, a înființat o Biobancă de peste 2300 probe și a publicat peste 80 de articole/rezumate în reviste de specialitate. Rezultatele obținute confirmă rolul esențial al testărilor molecular-genetice în medicina personalizată oncologică, susținând diagnosticarea precoce, stabilirea tratamentului țintit și monitorizarea evoluției bolii.

Cuvinte-cheie: biobancă, biomarkeri, oncologie, mutații genetice, terapie țintită.

Abstract. Molecular-genetic testing: 10 years of clinical and scientific activity in the Institute of Oncology of Moldova

Over the course of 10 years, the Institute of Oncology of Moldova has developed a modern molecular-genetic diagnostic infrastructure within the Immunology and Molecular Genetics Laboratory, in collaboration with the "Cancer Biology" Scientific Laboratory. The initiative, launched in 2013 by researcher Valentina Stratan, received both government and international support (JICA Program), resulting in a laboratory equipped with cutting-edge technologies (NGS, RT-PCR, Bioinformatics). The clinical activity of the laboratory includes the development and implementation of over 30 molecular tests for solid cancers and hematological disorders, as well as the creation of genetic panels for hereditary syndromes. These investigations are integrated into clinical practice and funded by the National Health Insurance Company (NHIC) starting from 2020. In addition to the clinical component, the laboratory has participated in more than 10 national and international research projects, established a biobank with over 2,300 samples, and published over 80 articles/abstracts in specialized journals. The results obtained confirm the essential role of molecular-genetic testing in personalized oncology medicine, supporting early diagnosis, targeted treatment decisions, and disease progression monitoring.

Keywords: biobank, biomarkers, oncology, genetic mutations, targeted therapy.

Introducere

În ultimul deceniu, medicina personalizată a devenit un pilon esențial în managementul oncologic, iar testările molecular-genetice joacă un rol crucial în stabilirea diagnosticului precis, prognosticului și terapiei țintite. Totodată, putem menționa că aceste teste ocupă un loc tot mai semnificativ în realizarea multiplelor studii științifice din domeniul oncologiei și nu numai.

Materiale și metode

Acest articol prezintă evoluția, realizările și provocările testărilor genetice în oncologie, cu accent pe experiența Institutului Oncologic din Moldova în perioada 2015–2025.

Rezultate

Înțelegând importanța esențială a testelor molecular-genetice în oncologie, **Valentina Stratan**, cercetător științific coordonator în Laboratorul de Imunologie din cadrul Institutului Oncologic și deputat în Parlamentul Republicii Moldova, inițiază în anul 2013 primele discuții privind necesitatea dezvoltării metodelor de diagnostic molecular-genetice în cadrul Laboratorului de Imunologie existent din cadrul Institutului Oncologic, iar ulterior întreprinde măsuri concrete care duc la crearea unei subdiviziuni noi, „Genetica Moleculară”.

Astfel, în anul 2014, obține suportul necesar de la Ministerul Sănătății, care, în acel an, ratifică în Parlament un Acord de împrumut și de finanțare pentru dotarea instituțiilor medicale prin intermediul Programului Moldo–Japonez al Agenţiei Internaţionale de Cooperare a Japoniei (JICA). Prin argumentările convingătoare aduse la această etapă în Parlament, privind necesitatea dezvoltării diagnosticului de Laborator prin testări genetice în cadrul Institutului Oncologic, se obține suportul financiar necesar în baza căruia instituția beneficiază de dotarea cu cele mai moderne dispozitive de Laborator pentru realizarea diagnosticului molecular-genetic.

Administrația Institutului Oncologic, reprezentată de directorul **Victor Cernat**, acordă tot suportul logistic, identifică spațiile necesare pentru această subdiviziune, iar suportul financiar oferit de CNAM, prin Fondul de dezvoltare, a permis realizarea reparațiilor acestora. Astfel, în anul 2015, începe dotarea Laboratorului cu dispozitivele necesare, proces care continuă până în prezent, înregistrând la această etapă o infrastructură bine dezvoltată.

La această etapă, Laboratorul este dotat cu tehnologii molecular-genetice moderne capabile să asigure o gamă largă de analize genomice, iar printre primele dispozitive recepționate au fost sistemul de secvențiere de ultimă generație a ADN-ului și ARN-ului Ion Torrent PGM System, cu server de stocare și prelucrare a datelor Ion Torrent Server, pe Ion Torrent Suite Software (ThermoFisher Scientific); sistemul RT-PCR 7500 (Applied Biosystems); sistemul automatizat de extragere a ADN-ului și ARN-ului AutoMate Express DNA Extraction Systems (ThermoFisher Scientific); boxa sterilă pentru lucrul cu ADN-ul și ARN-ul (BioSan); refrigeratoarele biomedicale; fluorometrul Qubit 3.0; amplificatoarele PCR Veriti 96-Well Thermal Cycler (ThermoFisher Scientific). Ulterior s-au achiziționat și alte dispozitive: Nanodrop Lite, s.a.

Laboratorul este capabil să genereze și să livreze un volum mare de informații necesare atât pentru diagnosticarea unor tipuri de cancere solide și hemopatii, cât și pentru monitorizarea evoluției patologiilor oncologice. Cel mai important element care se desprinde din contextul tehnologiilor, destinația lor și a echipei de specialiști, se referă la oferirea informației necesare pentru ca oncologii medicali să ia cele mai corecte și eficiente decizii în stabilirea tratamentului personalizat al pacienților, precum și în monitorizarea dinamicii eficienței tratamentului, stabilirea survenirii rezistenței la

tratamentele administrate. Aceasta, permite medicului curativ, să intervină în schimbarea tacticii și terapiei de tratament, care poate asigura rezultatul scontat.

În perioada imediat următoare recepționării primelor dispozitive, Laboratorul, reprezentat de Valentina Stratan a fost preocupat de recrutarea și formarea specialiștilor în materie de *biologie moleculară*, care, la acel moment, lipseau. Colaborarea cu fosta **Universitate a Academiei de Științe a Moldovei (AȘM)**, care activa în acea perioadă, a jucat un rol esențial în formarea profesională a tinerilor cercetători și specialiști, iar cunoștințele acestora sunt aplicate actualmente cu succes în practica clinică de diagnostic de laborator.

Începând cu anul 2019, în structura organizatorică a Institutului Oncologic, la baza Laboratorului de Imunologie se instituie subdiviziunea „Genetica Moleculară". Astfel, în Organigrama instituției, Laboratorul este numit „Laboratorul Imunologie și Genetică Moleculară", care începând cu acel an și până în prezent dezvoltă teste de diagnostic molecular-genetice atât pentru tumorile solide ale pacienților oncologici, cât și pentru cei cu hemopatii. Spectrul acestora a crescut atât la solicitarea specialiștilor clinicieni oncologici, cât și din inițiativă proprie.

Este de menționat că, la baza Laboratorului de Imunologie și Genetică Moleculară, activează și Laboratorul științific *„Biologia Cancerului"*, care realizează de-a lungul anilor multiple proiecte științifice, iar cercetătorii științifici din acest Laborator contribuie în mod direct și la dezvoltarea și implementarea de teste clinice noi, sau altfel spus, la oncologia translațională. Ambele laboratoare interacționează activ în activitatea lor, având comune atât resurse umane, cât și infrastructură, care împreună activează ca un tot întreg.

Printre primii angajați al subdiviziunii, care au pus bazele în procesul de cercetare și pentru diagnosticul clinic au fost **Ana Lozovanu**, și **Valeri Țuțuianu,** ambii absolvenți ai Universității AȘM, (devenită ulterior prin Hotărâre de Guvern, Universitatea de Stat „Dimitrie Cantemir" și absorbită de **Universitatea de Stat din Moldova (USM)**), cel din urmă activând și în prezent, devenind un profesionist apreciat în genetica moleculară care acordă suport logistic tinerilor specialiști în materie de genetică moleculară, precum și medicilor oncologi.

Mai târziu, la echipa Laboratorului au aderat și alți absolvenți ai Universității respective: **Veronica Balan** și **Mihail Novac**, care activează în prezent și contribuie la dezvoltarea diagnosticului precum și a proiectelor științifice, iar ca rezultat al colaborării cu **USM**, și al desfășurării practicii de licență și de masterat în Laborator, absolventa **Cristina Popa**, care a manifestat vocație pentru cercetare și implicare practică, fiind ulterior integrată în echipă. În prezent, este doctorandă USMF „Nicolae Testemițanu".

Totodată, este de remarcat activitatea în Laborator a domnilor **Viorel Munteanu** și **Victor Sîtnic**, ambii cu cunoștințe vaste în genetica moleculară, precum și în domeniul bioinformaticii, contribuind major la dezvoltarea spectrului de investigații clinice și a proiectelor științifice realizate în echipă.

Cu echipa actuală a fost posibil să realizăm implementarea în diagnosticul de laborator a multiplelor teste pentru tumorile solide, precum și pentru hemopatii. Cu această echipă comună, și cu infrastructura dezvoltată, am realizat multiple proiecte științifice, desfășurate în cadrul Programelor de Stat.

Printre acestea sunt:

1. Proiectul științific în cadrul Programului de Stat *"Regenerare prin terapie celulară a ţesuturilor şi a organelor afectate"*, anii 2016 – 2017, ASM cu titlul ***„Elaborarea și standardizarea procedurii de utilizare a celulelor stem autoloage și alogene din sângele periferic pentru tratamentul afecțiunilor hematologice maligne avansate''***, cod 18.80.07.14A/PS.
2. Program de Stat anii 2018 – 2019; *ASM* ***„Medicina de precizie în prevenirea, diagnosticul și tratamentul patologiilor''***, cod 17.80.07.08A/CP;

3. Proiect în cadrul Programului de Stat anii 2018 – 2019; ASM ***„Determinarea profilului mutațional a tumorilor solide pentru selectarea terapiilor țintite la pacienții oncologici'***, cod *18.80.07.14A/PS,*

4. Proiect în cadrul Programului de Stat, 2020-2023; ANCD ***„Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice"***, cod 20.80009.8007.02.

Este de menționat că în cadrul proiectului menționat mai sus, a fost creată Banca de probe biologice. Probele au fost prelevate de la 477 pacienți cu carcinoame scuamoase pentru cinci localizări anatomice (cap/gât, pulmonar, cervical, piele, și esofag), formate din biospecimene de țesut tumoral, țesut histologic normal adiacent tumorii, tampon al leziunii bucale, tampon al mucoasei bucale sănătoase, tampon cervical, salivă, sânge integru, sânge (ser) și sânge (plasmă, ADNtc). Biobanca este constituită din **2374** probe biologice/specimene, alicotate fiecare până la 5 alicote. Confirmate morfologic ca și carcinoame scuamoase sunt probele a **367** pacienți, ceea ce constituie 76,94 %, iar la **110** pacienți au fost stabilite alte forme de cancer sau procese precanceroase, ce constituie 23,06 % din numărul total.

5. Proiect științific în cadrul Programului de Stat, 2024-2027, MEC,*, **Microbiomul intratumoral și imunitatea locală în cancerul colorectal: medierea răspunsului la terapia specifică"***.

6. Cercetări realizate în cadrul studiului la teza de doctor habilitat ***„ Cancerul endometrial. Aspecte clinico-morfologice și molecular-genetice".***

7. Parteneriat și colaborare cu USMF „Nicolae Testemițanu" în cadrul proiectului de transfer tehnologic „Managementul biospecimenelor și a datelor asociate prin implementarea softului „Registrul de evidență informațională a biospecimenelor în cadrul Biobăncii"", cod 24.80015.8007.02TT.

Proiecte transfrontaliere (europene) *– anii 2020-2022:*

1. **Rețeaua de excelență pentru diagnosticul și cercetarea bolii cancerului pulmonar LUNGEX-RD (Network of Excellence for Diagnosis and Research in Lung Cancer Disease LUNGNEX–RD);**

2. **Modificări ale microbiomului uman în contextul stresului generat de antibiotice (Changes in human microbiome in antibiotic generated stress).**

3. **RO-MD 00649 GENE-CONNECT, – Centru de expertiză genetică pentru servicii îmbunătățite de prevenire și tratament a cancerului**, anii 2025-2026

În baza rezultatelor obținute în cadrul acestor proiecte, au fost publicate multiple articole și rezumate, și au fost făcute numeroase prezentări la Conferințe și Congrese. Unele dintre acestea sunt reflectate în lista bibliografică care este parte componentă a acestui articol.

În ceea ce privește diagnosticul clinic, Laboratorul are misiunea de a dezvolta și implementa noi biomarkeri cu scopul prevenirii, diagnosticului și tratamentului personalizat al cancerului, precum și crearea unui mediu eficient și benefic pentru colaborarea dintre cadrul științific și activitatea practică oncologică. Este de menționat că, de-a lungul anilor, în Laborator s-au implementat cu succes un spectru larg de investigații, care se utilizează în practica clinică a instituției. Acest proces este unul complex, și necesită primar elaborarea procesului de costificare a testelor noi, conlucrând activ, în acest sens, cu serviciul economico-financiar. Ulterior, IMSP Institutul Oncologic, cu implicarea Laboratorului a venit cu multiple Demersuri către Ministerul Sănătății și către Compania Națională de Asigurări Medicale (CNAM) în vederea introducerii acestora în Catalogul de servicii medico-sanitare (HG 1020/2011), precum și în Programul Unic de Asigurări Obligatorii Asistență Medicală (HG 1387/2007).

Astfel, începând cu anul 2020 până în prezent, pacienții oncologici beneficiază de investigații acoperite financiar de către CNAM. Investigațiile noastre, oferă informația necesară în stabilirea eligibilității pacienților pentru obținerea tratamentului personalizat, precum și în monitorizarea dinamică a eficienței acestuia și în stabilirea survenirii rezistenței la tratamentele administrate. Aceasta permite

medicului curativ, să intervină în schimbarea tacticii și terapiei de tratament, care poate asigura rezultatul scontat.

Actualmente, toți angajații Laboratorului demonstrează **cunoștințe** teoretice profunde și abilitați practice bune, realizând cu succes atât activitatea clinică, cât și cea științifică.

Începând cu anul 2019, Laboratorul, având toată baza legală necesară, lansează primele teste realizate în scop de diagnostic clinic, precum sunt:

- Detectarea calitativă a transcripțiilor BCR-ABL p210; p230; p190 prin metoda PCR tradițională – *leucemiile mieloide cronice;*
- Detectarea transcriptului BCR-ABL p210 prin metoda cantitativă (RT-PCR);
- Detectarea transcriptului BCR-ABL p210 (calitativ și cantitativ) și determinarea calitativă a produșilor p230, p190;
- Detecţia mutaţiilor EGFR_ex19dels, p.L858R şi p.T790M din ţesutul tumoral prin metoda RT-PCR – *cancerul pulmonar nonmicrocelular*.
- Detecţia mutaţiei MPL W515L/K prin metoda: RT-PCR – *Trombocitemie esenţială, Mielofibroză primară;*
- Detecţia cantitativă a mutaţiei JAK2 V617F/G1849T prin metoda: RT-PCR – *Policitemia Vera, Trombocitemie esenţială sau Mielofibroză primară*;
- Genotipare HPV (12 genotipuri: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) prin metoda RT-qPCR – *screening-ul cancerului de col uterin*.

Ulterior au fost implementate următoarele teste:

- Detecția mutației c.1799T>A/V600E a genei BRAF în *carcinom tiroidian papilar, melanom sau cancer colorectal.*

Mutații de rezistență la terapie:

- Detecția mutației de rezistență 944C>T/p.**T315I** în gena ABL1 (tratament personalizat) în *leucemia mieloidă cronică;*
- Detecția mutației c.2369C>T/**T790M** a genei EGFR în cancerul pulmonar prin metoda PCR.

Teste pentru diagnosticul Leucemiilor acute limfoblastice (LAL) și mieloide(LAM):

- Identificarea calitativă a transcriptului CBFB-MYH11 inv(16) sau t(16;16) – leucemia acută mieloidă prin metoda PCR;
- Identificarea calitativă a transcriptului PML-RARA t(15;17) – leucemia acută mieloidă (promielocitară, FAB3) prin metoda PCR;
- Identificarea calitativă a transcriptului TEL-AML1 t(12;21) – leucemia acută limfoblastică prin metoda PCR;
- Identificarea calitativă a transcriptului AML1-ETO t(18;21) – leucemia acută mieloidă prin metoda PCR;
- Detecția fuziunii genelor MLL-AFF1 în leucemia limfoblastică acută prin metoda PCR;
- Detecția fuziunii genelor E2A-PBX1 în leucemia limfoblastică acută prin metoda PCR;
- Detecția fuziunii genelor SIL-TAL1 în leucemia limfoblastică acută prin metoda PCR.

Numărul testelor molecular-genetice realizate pe parcursul anilor a crescut de la lansarea acestora și până în prezent (Figura 1), demonstrându-și necesitatea în stabilirea diagnosticului primar, precum și în stabilirea eligibilității pentru indicarea tratamentului personalizat.

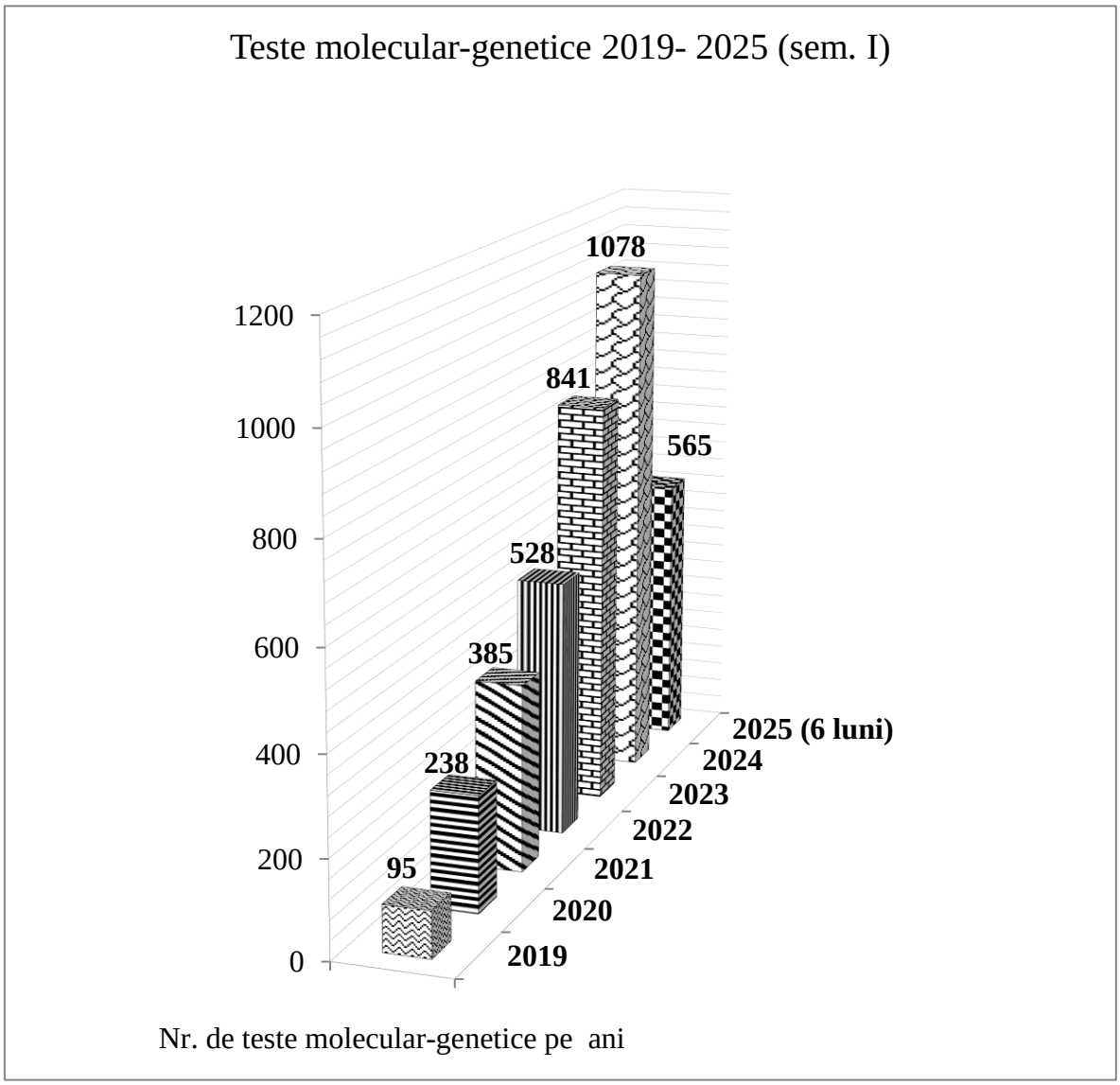


Figura 1. Diagrama testelor molecular-genetice 2019-2025 (semestrul I)

Teste care urmează să fie implementate în curând:

1. Identificarea mutaților genei NPM1 în leucemiile acute mieloide;
2. Identificarea mutațiilor genei BRAF (V600E (GAG și GAA), V600D (GAT), V600K (AAG), V600R (AGG)) din țesutul tumoral parafinat, prin metoda RT-PCR – în *carcinom tiroidian papilar, melanom, cancer colorectal;*
3. Identificarea mutațiilor genei EGFR (ex19dels; S768I; L858R; T790M; L861Q; G719X (G719A, G719C, G719S); inserții exon 20) din țesutul tumoral parafinat prin metoda RT-PCR în *cancerul pulmonar nonmicrocelular*.
4. Detecția mutațiilor ITD și D835F din cadrul genei FLT3 în leucemia mieloidă acută.

Perspectiva de dezvoltare a următoarelor teste, ce vor fi implementate timp de 5 ani.

1. Identificarea mutațiilor genei EGFR (del exon 19; S768I; L858R; L861Q T790M; G719X (G719A, G719C, G719S); inserții exon 20) (biopsie lichidă);

2. Identificarea mutațiilor în codonii 12 și 13 ai genei umane KRAS (G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V, G13D) prin metoda RT-PCR;

3. Identificarea mutațiilor în exonul 7 (C420R), exonul 9 (E542K, E545A, E545D [doar 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R) și exonul 20 (H1047L, H1047R, H1047Y) ai genei PIK3CA prin metoda RT-PCR;

4. Identificarea mutațiilor genei FGFR (p.R248C, p.S249C, p.G370C și p.Y373C; fuziunile FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1 ȘI FGFR2:CASP7) prin metoda RT-PCR;

5. Gene de fuziune în LAM: CBFbeta-MYH11, inv(16), t(16;16) – determinare cantitativă;

6. Gene de fuziune în LAL: TEL-AML1 (ETV6/RUNX1) t(12;21) – determinare cantitativă;

7. Identificarea calitativă a 7 mutații în gena IDH1 și 5 mutații în gena IDH2 prin metoda RT-PCR.

Teste multigenice prin secvențiere de generația următoare (NGS):

1. Profil genetic de evaluare risc: cancer colon nonpolipozic – Sindrom Lynch (LS, HNPCC), metoda NGS (***MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, EPCAM***) – Cancer colon nonpolipozic;

2. Profil genetic de evaluare risc: cancer de sân / cancer ovarian - Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC), metoda NGS (***BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1, ATM, CHEK2, PALB2***) – cancer de sân, cancer ovarian sau cancer de prostată;

3. Profil genetic de evaluare risc: cancer colon polipozic – Familial Adenomatous Polyposis (FAP), MutYH Associated Adenomatous Polyposis (MAP), metoda NGS – Cancer colon polipozic;

4 Profil genetic de evaluare risc: predispoziție la cancer – panel extins (161 gene), metoda NGS (***APC, MUTYH***) – Forme de cancer cu predispoziție genetică.

Discuții

Implementarea acestor teste depinde de factori multipli: acoperirea financiară a serviciilor, prezența pe piața autohtonă a reagenților necesari pentru testare, precum și a medicamentelor necesare pentru terapiile personalizate, a dispozitivelor și consumabililor necesari, precum și de stabilitatea în resurse umane calificate, s.a.

Concluzii

1. Cercetările/testările molecular-genetice au o importanță și relevanță majoră în dezvoltarea medicinii personalizate, contribuind astfel la dezvoltarea strategiilor moderne de tratament și obținerea de rezultate eficiente ale acestora.

2. Deciziile terapeutice se bazează din ce în ce mai mult pe analize moderne de laborator, ce acoperă domenii terapeutice complexe, precum este cancerul.

3. Acestea ne permit să oferim date precise, ceea ce reprezintă baza deciziilor terapeutice. Inițierea rapidă a tratamentului și folosirea optimă a resurselor sunt rezultatele ce decurg din acestea. Ca rezultat, beneficiază atât pacienții, cât și societatea în general.

4. În domeniul oncologiei este deosebit de important să implicăm diagnosticul cât mai precoce. Creșterea eficacității și rapiditatea dezvoltării spectrului de biomarkeri ar putea avea un impact semnificativ în practica clinică și în abordarea terapeutică diferențiată pentru pacienți.

Bibliografie

1. Legea Nr.1585 din 27-02-1998 ,,Cu privire la asigurarea obligatorie de asistenţă medicală” cu modificările ulterioare.

2. HG Nr.1387 din 10.12.2007 ,,Cu privire la aprobarea Programului Unic al asigurărilor obligatorii de asistenta medicală”

3. Legea Nr. 133 din 08-07-2011 privind protecţia datelor cu caracter personal.

4. Legea nr.30 din 25.02.2011,MO nr.43-45 art.94 (Protocolul aditional la Conventia privind Drepturile Omului si Biomedicina vizind Testarile Genetice).

5. Legea nr.263 din 27-10-2005 Cu cu privire la drepturile şi responsabilităţile pacientului.

6. V. Stratan, L. Catrinici, A. Nicorici, I. Chemencedji, I. Caraman, V. Titarenco. Biologia cancerului: file de istorie, realizări, prezent şi perspective. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Numărul 4(68) / **2020** / ISSN 1857-0011, p. 24-31.

7. V.STRATAN. Studiul comparativ al particularităților genomice, imunologice și funcționale ale carcinoamelor cu celule scuamoase în cinci localizări anatomice.. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2021, nr. 3(71), pp. 178-186. ISSN 1857-0011. DOI: 10.52692/1857-0011. **2021**. 3-71.05

8. V.STRATAN **,** V.TUTUIANU,V. SITNIC , C.PREPELITA, C.POPA,V. BILBA, et al. Detection of mutations and fusions in lung adenocarcinoma using ion torrent sequencing technology. One Health & Risk Management. **2023** Jan 1;4(1):75–80

9. V. Stratan, M. Novac, V. Țuțuianu, C. Popa, V. Sîtnic, V. Bîlba, V. Eftodi, A. Zatîc, A. Clipca, N. Dolganiuc. ANALIZA COMPARATIVĂ A PREVALENȚEI UNOR MUTAȚII TP53 LA PACIENȚI CU CARCINOM SCUAMOS DE PLAMÂN, ESOFAG, PIELE ȘI CAP-GÂT DIN REPUBLICA MOLDOVA. Confer2023, Volum de Rezumate, Vol..., **2023**.

10. V. Balan, V. Stratan, R. Puiu, D. Andrușca, G. Buta. Studiu comparativ al softurilor destinate gestionării biospecimenelor în Moldova și Țările de Jos – Conferința științifică internațională „Patrimoniul cultural de ieri –implicații în dezvoltarea societății de mâine”, **2025**, 11-12 februarie.

11. V. Balan, V. Stratan, V. Tuțuianu, C. Popa, G. Coltuclu, M. Novac, N. Dolganiuc CLINICAL STAGING AND ANATOMIC SITE OF NON-MELANOMA SKIN CANCER: CORRELATION WITH THE TUMOR MUTATIONAL PROFILE – Confer2024, Vol. 13, **2024**; 279 – 280.

12. C. Popa, V. Stratan, V. Tutuianu, M. Novac, V. Sitnic, V. Balan, M. Sprincean, N. Casian. ANALYSIS OF CERVICO-VAGINAL MICROFLORA IN WOMEN WITH CERVICAL SQUAMOUS CARCINOMA FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA – Confer2024, Vol. 13, **2024**; 359 – 361.

13. I.C. Văcărean-Trandafir, R. M. Amărandia, I. C. Ivanov, L. M. Dragoș, M. Mentel, E. Carasevici, A. M. Mușină, E. R. Bargaoanu, S. Iacob, S. Morărașu, C. Roată, V. Stratan, V. Țuțuianu, M. Ciobanu, L. Voroneanu, O.D. Iliei, I. B. Niţă (Ilie), G.M. Dimofte. Explorarea modificărilor microbiomului la diverse categorii de pacienți: perspective asupra secvențierii genei 16S rRNA – **Confer2024,** Vol. 13, **2024**; 245-248.

14. V. Țuțuianu, M. Novac, V. Stratan, C. Popa, V. Sîtnic, A. Monastîrchii, D. Cebotari, C. Cojocaru. Rata de incidență a unor mutații ale genei TP53 în carcinomul cu celule scuamose de cap și gât HPV+ și HPV – Confer2024, Vol. 13, **2024**, 402-403.

15. C. Popa, V. Stratan, V. Țuțuianu, M. Novac, V. Sîtnic, V. Balan, M. Sprincean, A. Clipca ASSOCIATION OF SOME PERIODONTAL MICROORGANISMS WITH PD-L1 AND PD-1 PROTEIN EXPRESSION, RECI-**2024**, Zilina, Slovacia

16. R. M. Amarandi, I. C. Văcărean-Trandafir, I.C. Ivanov, L. M. Dragoș, M. Mentel, A. M. Mușină, R. Bărgăoanu, S. Iacob, C. Roată, E. Carasevici, V. Stratan, V. Țuțuianu, V. Sîtnic, C. Popa, V. Bajireanu, N. Balan, O. Pătrașcu, M. Ciobanu, M.G. Dimofte. Impactul antibioprofilaxiei asupra microbiomului intestinal la pacienții cu cancer colorectal – un studiu transfrontalier. Confer2023, Volum de Rezumate, Vol. 12, p54-55, **2023**

17. Stratan V, Novac M, Sîtnic V, Țuțuianu V, Popa C, Balan V, et al. PREZENȚA UNOR MUTAȚII TP53 ȘI EGFR ÎN CARCINOMUL DE ESOFAG. Revista Română de Medicină de Laborator 2023;31(S1). **2023**;58–58.

18. Popa C., Stratan V, Țuțuianu V, Sîtnic V, Balan V, Sprincean M. PREVALENȚA UNOR MUTAŢII ÎN GENA PIK3CA LA PACIENTELE CU CARCINOM SCUAMOS CERVICAL DIN REPUBLICA MOLDOVA. Conferința științifică anuală "Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță". **2023**.

19. Balan V, Stratan V, Popa C, Sitnic V, Dolganiuc N. IDENTIFICATION OF SOME MUTATIONS IN THE TP53 AND EGFR GENES IN NON-MELANOMA SKIN CANCER. A XIII-A CONFERINȚĂ DE GENETICĂ MEDICALĂ CU PARTICIPARE INTERNAŢIONALĂ. **2023**

20. Popa C., Stratan V., Tutuianu V., Sitnic V., Balan V., Sprincean M., Casian N.. ANALYSIS OF CERVICOVAGINAL MICROFLORA IN WOMEN WITH CERVICAL SQUAMOUS CARCINOMA FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA. 3rd Edition of the OncoHub Conference. 20 - 22 September **2023**.

21. V. STRATAN, C. POPA, V. SÎTNIC, V. ŢUŢUIANU, D. CEBOTARI, C. COJOCARI. Periodontal pathogenic analysis in the oral microbioma at patients with head and neck scuamous cell carcinoma. In: Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova, **2022**, nr. 3 An.1(29), p. 31. ISSN 2345-1467.

22. Tripac I, Stratan V, Tutuianu V, et al. Prognostic signifience of molecular genetic factors in endometrial cancer. a modern approach to the problem International Journal of Gynecologic Cancer **2022**; 32:A88. P.166

23. Stratan V, Țuțuianu V, Sîtnic V, Popa C, Balan V, Bajireanu V, et al. Asocierea semnăturilor mutaționale cu încărcătura mutațională a tumorii în carcinomul scuamos de esofag și carcinomul scuamos pulmonar. Confer **2021**, Volum de Rezumate, Vol10, 2021. **2021**;264–5

24. Sitnic V, Stratan V, Tutuianu V, Popa C, Balan V. SIMPLE R TOOLS FOR GENETIC MARKERS RESEARCH. Int J Adv Res (Indore). **2021**;9(09).

25. V. STRATAN; V. BALAN, V. SÎTNIC, V. ŢUŢUIANU, C. POPA, V. BAJIREANU. Potential prognostic and risk stratification biomarkers in squamous cell carcinoma. In: International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova. Ediția 11, 15-16 iunie 2021, Chişinău. Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al Universităţii de Stat din Moldova, **2021**, p. 35. ISBN 978-9975-933-56-8.

26. V. ŢUŢUIANU; V. STRATAN; V. SÎTNIC; L. SOFRONI; I. TRIPAC. Procese mutaționale de reparare a ADNului în cancerul de sân și ovarian. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. **2020**, nr. 4(68), p. 76-82. ISSN 1857-0011.

27. V. EFTODII; V. STRATAN; C. IAVORSCHI; N. NALIVAICO; A. MOSCOVCIUC; V. MARTALOG; S. BRENIŞTER; V. BÎLBA; D. EFTODII; V. ŢUŢUIANU; V. SÎTNIC. Aspecte epidemiologice ale cancerului bronhopulmonar, tuberculozei și bolilor cronice netransmisibile pulmonare. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. **2020**, nr. 4(68), p. 108-114. ISSN 1857-0011.

28. V. SÎTNIC; V. STRATAN; V. ŢUŢUIANU; V. EFTODII; V. BÎLBA; C. POPA; R. TARNARUŢCAIA. Analiza comparativă a profilului mutațional în carcinomul scuamos de cap-gât și pulmonar. In: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. **2020**, nr. 4(68), p. 72-76. ISSN 1857-0011.

29. V. Stratan, V. Sitnic, V. Tutuianu, V. Munteanu, A. Lozovanu, V, Bilba, S. Brenister, V. Sutkin, C. Popa, Detectarea și analiza mutațiilor somatice în unele probe de adenocarcinom pulmonar prin tehnologia de secvențiere Ion Torrent Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. ISSN 1857-0011, 4(64) **2019**, p. 46-50, Chisinau, Moldova;

30. V. Stratan, V. Sîtnic, V. Tutuianu, V. Munteanu, A. Lozovanu, V, Bilba, S. Brenister, V. Sutkin, The interaction network of some mutant genes in non-microcellular lung cancer, CONFER**2019**, vol. 8, p. 415-416, Iasi, Romania;

31. Stratan V., Munteanu V., Lozovanu A., Tutuianu V., Sitnic V., Tcaciuc D., Using the PGM ion platform for molecular-genetic characterization of breast cancer, Revista Romînă de medicină de laborator, Vol.26, NR.2, April **2018**, ISSN 1841-6624-ISSN online 2284-5623, Bucharest, Romania;

32. Stratan V., Lozovanu A., Sitnic V., Tutuianu V., Munteanu V., Musteata V., Standardization of the qualitative and quantitative determination methods for BCR-ABL1 gene products in Chronic Myeloid Leukemia, 4-я Международная конференция «Наука и современность: вызовы глобализации», Медицинские науки, p. 15-19, June **2018**, Kiev, Ukraine;

33. Stratan V., Munteanu V., Lozovanu A., Tutuianu V., Sitnic V., Tcaciuc D., Using the PGM ion platform for molecular-genetic characterization of breast cancer, Revista Romînă de medicină de laborator, Vol.26, NR.2, April **2018**, ISSN 1841-6624-ISSN online 2284-5623, p. 90-91 Bucharest, Romania;

34. V. Stratan, V. Munteanu, V. Tutuianu,V. Sitnic, A. Lozovanu, Determinarea profilului molecular pentru selectarea terapiilor țintite în cancerul pulmonar, CONFER**2018**, vol. 7, p. 404. Iasi, Romania;

35. Shutkin; E. Imyanitov; Valentina Stratan; V. Bîlba, S. Brenister. Some genetic factors of predisposition to lung cancer. In: Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. **2014** World Cancer Congress, 3 – 6 December 2014 at the Melbourne Convention and Exhibition Centre, in Melbourne, Australia. P707 p. 119. ISSN: 1743-7563. IF 1,058. SCOPUS.

BARIERELE ÎN TRASEUL PACIENTULUI ONCOLOGIC LA SERVICII DE DIAGNOSTIC ÎN MEDICINA NUCLEARĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.03

Simionica Olga[1], șef Laborator de Medicină nucleară, **Mîța Valentin**[2], dr. în șt. med., asist. univ., **Rusnac Galina**[1], Șef Serviciul Radioprotecție și Securitate Radiologică

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] Școala de Management în Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Introducere: Accesul la servicii de diagnostic în medicina nucleară (SDMN) este esențial în abordarea personalizată a pacienților cu cancer. În Republica Moldova, furnizarea acestor servicii este limitată la 4 laboratoare plasate în capitală, ceea ce duce la bariere geografice, financiare și logistice semnificative, în special pentru pacienții din zonele periferice. **Scopul** acestui studiu a fost de a evalua dificultățile de acces semnalate de pacienți și profesioniștii din domeniul oncologiei și de a fundamenta necesitatea unei strategii duale: descentralizarea SDMN și crearea unui Centru de Excelență în Teranostică dotat cu tehnologii avansate de diagnostic și terapie moleculară.

Materiale și metode: A fost aplicată o metodologie mixtă. Componenta cantitativă a inclus un chestionar structurat administrat unui eșantion de 384 de pacienți oncologici, care au beneficiat de SDMN. Componenta calitativă a inclus interviuri semi-structurate cu 20 de medici specialiști (oncologie, medici imagiști în medicină nucleară, prescriptori de investigații SDMN în regiuni). Evaluarea s-a concentrat pe accesibilitatea fizică, factorii economici, percepțiile pacienților și frecvența utilizării serviciilor, precum și opinia experților cu privire la dotarea și reorganizarea serviciului.

Rezultate: 48% dintre pacienți au raportat dificultăți în accesarea SDMN, din cauza distanțelor mari (11%), lipsei sau dificultății transportului (27%) și costurilor asociate (transport - 60%, hrană - 19%, cazare - 4%). Aproximativ 30% dintre respondenți au trebuit să parcurgă mai mult de 100 km pentru o singură investigație, utilizând în principal transportul public (68%), asociat cu disconfort și întârzieri. Experții intervievați au subliniat lipsa echității regionale și au susținut în unanimitate descentralizarea serviciilor. În plus, aceștia au susținut necesitatea unui Centru de excelență în teranostică, care să integreze tehnologiile emergente (PET/CT, teranostic I131 Lu-177/Ac-225) și să funcționeze ca un centru de formare și cercetare aliniat la standardele europene.

Concluzii: Modelul centralizat al SDMN limitează accesul echitabil la diagnosticarea și tratamentul specific cancerului în Republica Moldova. Studiul subliniază necesitatea implementării unei strategii naționale de descentralizare și dezvoltarea unui Centru de Excelență în Teranostică. Acest centru ar consolida capacitatea sistemului prin utilizarea tehnologiilor de ultimă generație, promovând accesul la tratamente personalizate, reducând migrația medicală și sporind eficiența în oncologia modernă.

Cuvinte-cheie: medicină nucleară, accesibilitatea serviciilor medicale, traseul pacient oncologic.

Summary: Barriers in the cancer patient's journey to diagnostic services in nuclear medicine

Introduction: Access to nuclear medicine diagnostic services (NMDS) is essential in the personalized treatment of cancer patients. In the Republic of Moldova, the provision of these services is limited to four laboratories located in the capital, which leads to significant geographical, financial, and logistical barriers, especially for patients in peripheral areas. The aim of this study was to assess the

difficulties of access reported by patients and oncology professionals and to substantiate the need for a dual strategy: decentralization of NMDS and the creation of a Center of Excellence in Theranostics equipped with advanced molecular diagnosis and therapy technologies.

Materials and methods: A mixed methodology was applied. The quantitative component included a structured questionnaire administered to a sample of 384 cancer patients who had benefited from the NMDS. The qualitative component included semi-structured interviews with 20 medical specialists (oncologists, nuclear medicine imaging physicians, NMDS investigation prescribers in the regions). The assessment focused on physical accessibility, economic factors, patient perceptions, and frequency of service use, as well as expert opinion on service provision and reorganization.

Results: 48% of patients reported difficulties in accessing SDMN due to long distances (11%), lack of or difficulties with transportation (27%), and associated costs (transportation - 60%, food - 19%, accommodation - 4%). Approximately 30% of respondents had to travel more than 100 km for a single investigation, mainly using public transport (68%), which was associated with discomfort and delays. The experts interviewed highlighted the lack of regional equity and unanimously supported the decentralization of services. In addition, they supported the need for a Center of Excellence in Teranostics, which would integrate emerging technologies (PET/CT, teranostics I131 Lu-177/Ac-225) and function as a training and research center aligned with European standards.

Conclusions: The centralized model of the SDMN limits equitable access to cancer-specific diagnosis and treatment in the Republic of Moldova. The study highlights the need to implement a national decentralization strategy and develop a Center of Excellence in Theranostics. This center would strengthen the system's capacity by using state-of-the-art technologies, promoting access to personalized treatments, reducing medical migration, and increasing efficiency in modern oncology

Key words: nuclear medicine, accessibility of medical services, oncology patient pathway.

Introducere

Creșterea rapidă a poverii cancerul la nivel mondial este puternic influențată de factori socioeconomici și geografici. Diferențele dintre nivelurile de dezvoltare economică, precum și distribuția inegală a resurselor medicale pe teritoriu, determină inechități semnificative în accesul la diagnostic și tratament. Pentru pacient, diagnosticul de cancer aduce schimbări complexe, iar posibilitatea detectării timpurii depinde în mare măsură de existența unui sistem funcțional de trimitere și de prezența centrelor specializate în apropierea pacientului. În realitate, distanțele mari până la centrele de medicină nucleară, costurile de transport, cheltuielile asociate cu deplasările și veniturile familiale reduse, reprezintă obstacole majore care întârzie accesul la servicii de diagnostic.

Medicina nucleară joacă un rol esențial în managementul pacientului oncologic – prin scintigrafie, SPECT și PET-CT – nu toți pacienții pot beneficia în mod egal de aceste investigații. În Republica Moldova, unde serviciile sunt concentrate în 4 centre din capitală, care pot asigura doar investigații în regim SPECT și SPECT/CT, pe cînd PET-CT se asigură doar intr-n singuir centru, inechitățile geografice și vulnerabilitățile socioeconomice, se traduc prin decalaje în parcursul pacientului: unii pacienți întârzie sau chiar renunță la investigație din cauza costurilor indirecte, alții resimt presiunea financiară asupra bugetului familial, iar pacienții din zonele rurale sunt cel mai puternic afectați de lipsa accesibilității. Prin urmare, deși tehnologiile imagistice nucleare sunt sigure, eficiente și indispensabile în depistarea precoce și monitorizarea cancerului, barierele socioeconomice și geografice, continuă să reducă echitatea și calitatea parcursului oncologic, constituind un subiect de actualitate major pentru sănătatea publică [8].

Aspecte juridice și sociale privind accesul la servicii medicale sunt notificate în acte normative internaționale după cum este Carta drepturilor pacienților europeni bolnavi de cancer [3][4][6] [9][10]. Accesul pacienților oncologici la serviciile de medicină nucleară este condiționat de o serie de bariere socioeconomice și geografice. În Republica Moldova, concentrarea centrelor de diagnostic nuclear într-o singură zonă determină o inechitate geografică, pacienții din localitățile rurale sau din regiunile îndepărtate fiind obligați să parcurgă distanțe considerabile pentru a beneficia de investigații. Această situație se traduce prin timp de deplasare prelungit, costuri suplimentare de transport și cheltuieli indirecte, care pun presiune asupra bugetului familial. La acestea se adaugă și diferențele socioeconomice, reflectate prin nivelul de venit, statutul ocupațional și resursele familiale disponibile. Pentru pacienții cu venituri reduse, accesul la serviciile de medicină nucleară este adesea limitat sau întârziat, în pofida faptului că acest serviciu este gratis pentru pacienții ce dețin asigurare medicală ceea ce conduce la decalaje în depistarea precoce a cancerului și în inițierea tratamentului.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua dificultățile de acces de la diferite etape ale traseului spre SDMN semnalate de pacienții oncologici și profesioniștii din domeniul oncologiei și de a fundamenta necesitatea unei strategii duale: descentralizarea SDMN și crearea unui Centru de Excelență în Teranostică dotat cu tehnologii avansate de diagnostic și terapie moleculară.

1. Materiale și metode

Studiul este o cercetare empirică de tip descriptiv, transversal, mixt cu doua componente calitativă și cantitativă. A fost aplicată metoda sociologică de acumulare a datelor, analiza și prezentarea acestora. Instrumentul de cercetare aplicat a fost chestionarul adaptat, ghid semistructurat pentru focus-grup și factori de decizie. Cercetarea realizată pe teritoriul Republicii Moldova în care au fost incluși toți pacienții oncologici care au efectuat investigații nucleare, la cele 3 centre care prestează aceste servici, realizat în perioada decembrie 2024 - februarie 2025. Validate 384 de chestionare în scopul studiului.

Traseul pacientului oncologic reprezintă parcursul pe care acesta îl urmează în vederea accesării unui serviciu medical, fiind structurat și reglementat conform Protocoalelor Clinice Naționale în Oncologie pentru fiecare tip de nozologie diagnosticată[11]. Aceste protocoale includ toate dimensiunile diagnosticului, tratamentului și monitorizării, cu instrucțiuni detaliate și standardizate pentru asigurarea calității și uniformității serviciilor.

În Republica Moldova, cadrul normativ este stabilit prin *Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală* (Hotărâre de Guvern nr. 874 din 23.12.2024)[12] și prin *Ordinul comun al Ministerului Sănătății și Companiei Naționale de Asigurări în Medicină nr. 1089/288-A/2024*[7], care prevăd mecanismele de aplicare a serviciilor medicale garantate. În acest context, asistența medicală primară reprezintă prima poartă de acces a pacientului în sistem, unde are loc procesul de triaj și orientare în funcție de spectrul de afecțiuni. Ulterior, asistența medicală specializată de ambulatoriu include consultațiile de specialitate, activitățile de profilaxie, suport și coordonare metodologică. Cu toate acestea, traseul pacientului oncologic este adesea influențat de **bariere geografice și socioeconomice**. Accesul la servicii poate fi limitat pentru pacienții din zone rurale sau periferice, unde distanța față de centrele medicale specializate presupune costuri suplimentare de transport, timp și resurse umane. În același timp, factorii socioeconomici – precum nivelul veniturilor, statutul ocupațional sau gradul de educație – pot afecta capacitatea pacientului de a urma întocmai traseul prescris de protocoale, generând întârzieri în diagnostic sau tratament. Pentru a optimiza fluxul pacienților și a reduce aceste inechități, organizarea vizitelor și a programărilor în regim ambulatoriu este sprijinită de implementarea tehnologiilor informaționale, conform *Ordinului Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 1499 din 14.12.2018* privind utilizarea Sistemului Informațional Automatizat în Asistența Medicală Primară (SI AMP), precum și de Procedurile Operaționale Interne[7]. Totuși, eficiența acestor măsuri depinde în mare măsură de accesibilitatea infrastructurii digitale și de capacitatea pacienților

de a interacționa cu aceste sisteme, aspecte care reflectă din nou disparitățile socioeconomice și geografice existente.

Pacienții întâmpină dificultăți în accesarea serviciilor de diagnostic în medicina nucleară, deoarece trebuie să parcurgă uneori distanțe duble și să fie nevoiți să facă naveta din lipsa specialiștilor la locul de trai. Se pune o povară financiară suplimentară pentru acești pacienți care necesită aceste servicii medicale calitative.

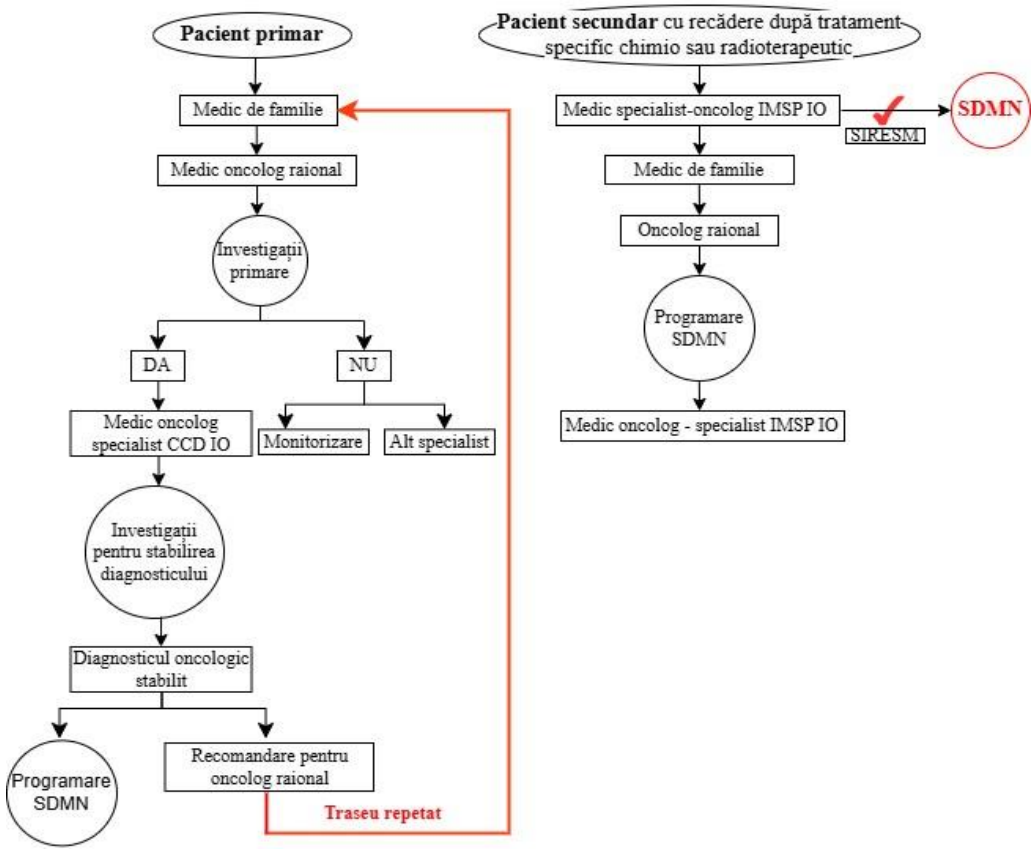


Figura 1. Traseul pacientului oncologic la SDMN în Republica Moldova

Prin urmare, evaluarea traseului pacientului oncologic scoate în evidență faptul că, dincolo de complexitatea tehnică și logistică a serviciului de medicină nucleară, **barierele economice și cele teritoriale** constituie obstacole majore, care afectează echitatea și calitatea îngrijirii. Identificarea și analiza acestor factori este esențială pentru elaborarea unor recomandări menite să reducă inegalitățile și să optimizeze accesul la diagnostic.

2. Rezultate și discuții

Studiul a fost realizat pe 384 de respondenți pacienți cu diagnosticul de cancer confirmat, cetățeni ai Republicii Moldova, repartizarea acestora după sexe a constituit 267 femei ceia ce corespunde cu 73% din total și 101 bărbați ceia ce a reprezentat 27% din lotul de studiu.

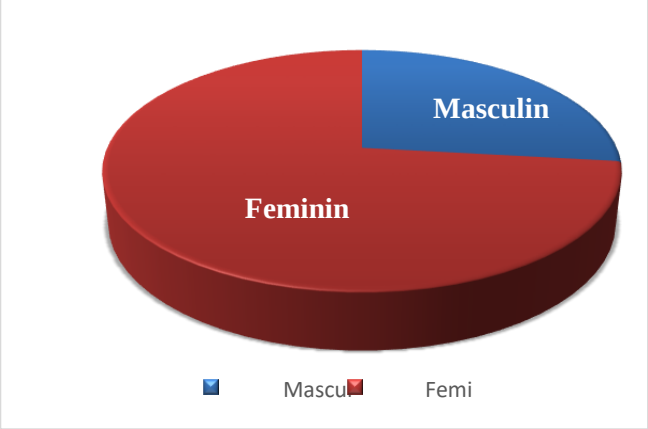


Figura 2. Distribuția pe sexe

Analiza distribuției pacienților oncologici după vârstă evidențiază predominanța categoriilor de vârstă medie și înaintată, ceea ce confirmă datele epidemiologice privind creșterea incidenței cancerului odată cu îmbătrânirea populației. Această situație atrage atenția asupra vulnerabilității accentuate a persoanelor în etate, care, pe lângă fragilitatea biologică și prezența comorbidităților, se confruntă frecvent și cu bariere de natură **socioeconomică și geografică**.

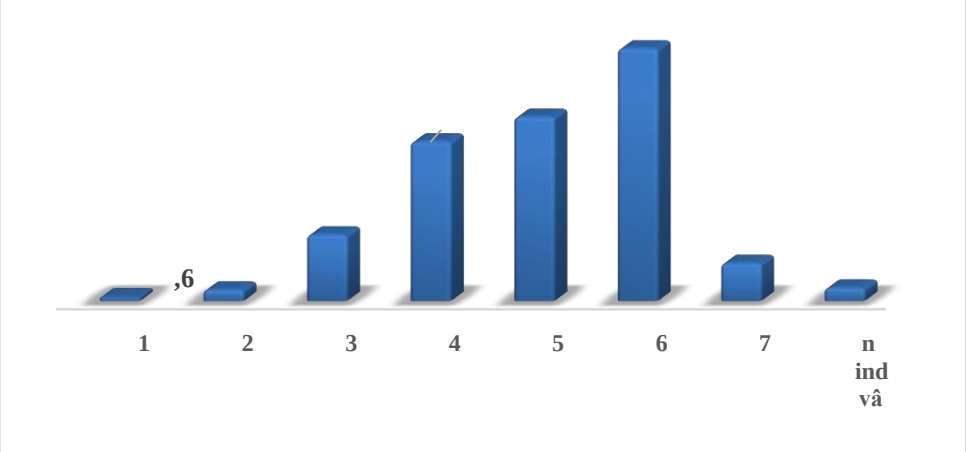


Figura 3. Vârsta respondenților

Din punct de vedere **socioeconomic**, persoanele vârstnice dispun adesea de resurse financiare limitate, ceea ce influențează direct capacitatea lor de a suporta costurile asociate deplasării, cazării sau îngrijirii suplimentare. În plus, venitul redus și dependența de suportul familial sporesc riscul de întârziere sau chiar de renunțare la investigațiile necesare.

Pe dimensiunea **geografică**, distanțele mari până la centrele specializate de medicină nucleară și accesul limitat la mijloace de transport adecvate constituie obstacole semnificative. Pentru pacienții vârstnici, aceste deplasări presupun un efort fizic considerabil, amplificat de mobilitatea redusă și lipsa infrastructurii adaptate.

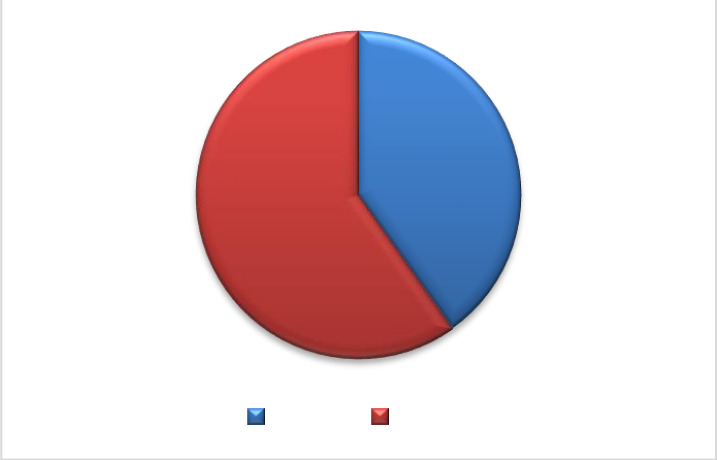


Figura 4. Distribuirea după locul de trai

Prin urmare, graficul nu doar confirmă incidența ridicată a cancerului la vârste înaintate, dar și scoate în evidență necesitatea unor politici și măsuri adaptate, menite să reducă inechitățile de acces la servicii, în special pentru pacienții vârstnici vulnerabili din mediu rural.

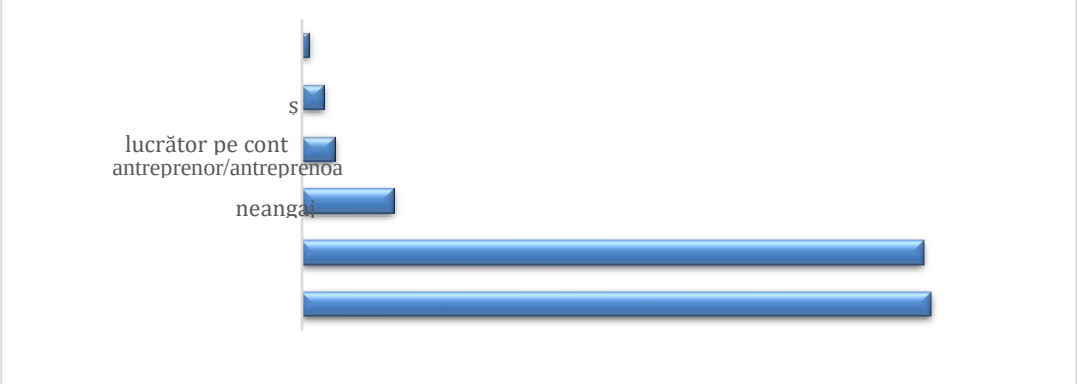


Figura 5. Repartizarea după statutul ocupațional

Statutul ocupațional al pacienților oncologici reflectă diferențe semnificative în ceea ce privește accesul la serviciile de medicină nucleară. Persoanele angajate activ se confruntă cu dificultăți în concilierea timpului de muncă cu deplasările către centrele specializate, în special atunci când acestea se află la distanțe mari, ceea ce generează pierderi economice suplimentare pentru familie. În schimb, pacienții pensionari, deși dispun de mai mult timp liber pentru accesarea serviciilor, sunt afectați în mod direct de venituri limitate și de costurile suplimentare ale transportului și îngrijirii medicale. Astfel, se conturează un cerc vicios al inechităților: pacienții activi profesional sunt constrânși de timp și productivitate, iar cei retrași din activitate sunt constrânși de resurse financiare insuficiente și de vulnerabilități fizice. În ambele cazuri, factorii geografici (distanța până la SDMN și infrastructura de transport) amplifică aceste bariere, contribuind la întârzierea diagnosticării și tratamentului.

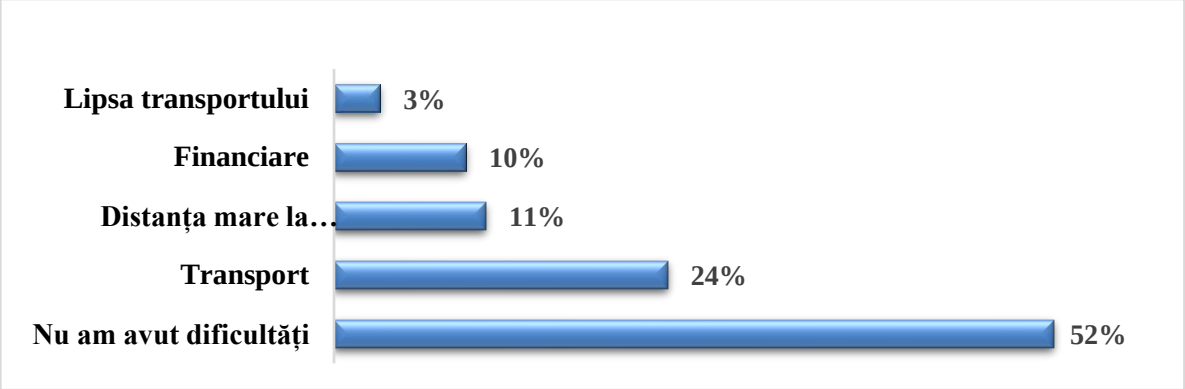


Figura 6. Raportul dificultăților în accesibilitatea fizică și economică

Analiza datelor prezentate în grafic relevă faptul că aproape jumătate dintre respondenți au semnalat existența unor bariere de acces, dintre care cele mai frecvent menționate sunt dificultățile de transport (24%; n=101) și distanța mare până la laborator (11%; n=46). Aceste rezultate indică faptul că distribuția teritorială a centrelor de medicină nucleară, generează inegalități în accesul pacienților din regiuni periferice sau rurale. Pe lângă aceste constrângeri logistice, un procent de 10% (n=40) dintre pacienți a raportat dificultăți financiare, fapt ce subliniază impactul costurilor indirecte asociate investigațiilor (cheltuieli de transport, cazare, zile de muncă pierdute). Lipsa completă a mijloacelor de transport, deși raportată de un procent redus (3%; n=14), constituie o barieră critică pentru pacienții afectați.

În concluzie, deși accesul la serviciile de medicină nucleară este satisfăcător pentru o parte semnificativă de pacienți oncologici, datele evidențiază existența unor inegalități de acces determinate în principal de factori logistici și, într-o măsură mai redusă, de factori economici. Aceste rezultate subliniază necesitatea implementării unor politici de sprijin orientate către dezvoltarea infrastructurii regionale, facilitarea transportului medical asistat și reducerea poverii financiare indirecte pentru pacienți.

Medicul RDD nord confirm problemele relatate de pacienți prin: „Bătrânii singuratici nu au nici suport financiar, nici persoane care sa-i ghideze prin sistem, ei uneori nu pot ajunge la raion, dar ne mai vorbind să parcurgă mai mult de 200km cu cheluieli pe drum, le este dificil”.

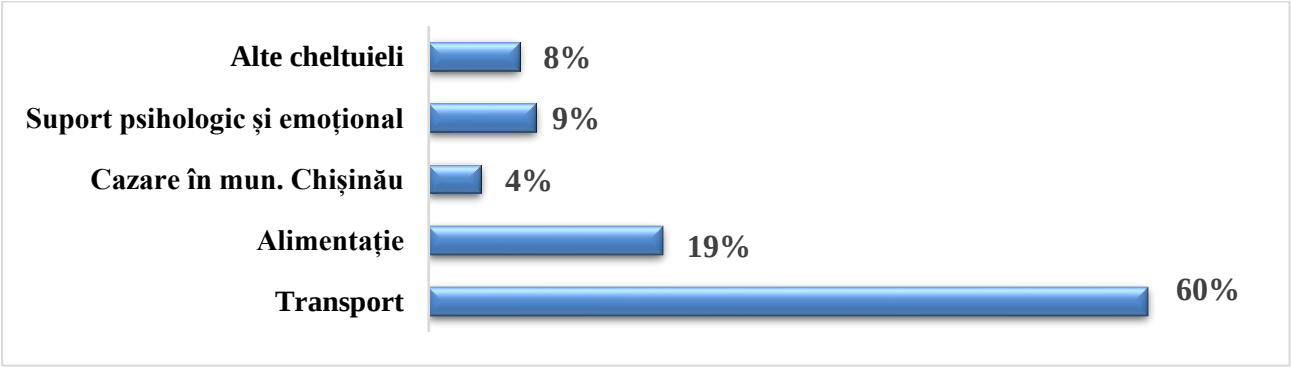


Figura 7. Raportul cheltuielilor pe traseul pacientului pînă la SDMN

Raportul cheltuielilor evidențiază faptul că accesul pacienților la SDMN presupune un traseu complex, în care costurile indirecte (transport, servicii conexe, timp) au un impact comparabil cu cele directe, generând inechități teritoriale și bariere economice ce necesită măsuri de optimizare și compensare. Majoritatea pacienților au relatat mai multe probleme pe traseu cu optiune de raspuns multiplu cele mai fregvente au fost cheltuielile de transport 60% (301 pacienți), alimentație 19% (98

pacienți), cazare în Chișinău 4% (22 pacienți) sunt probleme globale cu care se confruntă populația țării și sunt raportate de Biroul Național de Statistică care spune despre majorarea prețurilor medii de consum în Republica Moldova în luna februarie 2025 [1]. O altă categorie de pacienți spune despre cheltueli pentru suport psihoemoțional 9% (45 pacienți) este o problemă vie și argumntată prin lotul de studiu la care după statutul oncologic sunt cei mai mulți cu confirmarea de la luni până la 1-3 ani, acești pacienți sunt activi la etapa inițială de stabilire a gradului de răspândire a procesului malign, pentru obiectivizarea tratamentului, dispenserizare și monitorizare activa de la 3 luni în primul an de diagnostic, 6 luni în al 2-lea an. La etapa conștientizării diagnosticului, stresul, fobiile, negația, extreme în comportamentul psihosocial sunt cele mai fregvente, dar și tratamentul de lungă durată cu efecte grave adverse pentru aspectul fizic și psihosamatica pacientului [2].

În studiul calitativ medicul din RDD nord spune: ,,cancerofobie, trebuie sa fii psiholog sa-l vedem cum reactionează, unii primesc investigatia ca pe o claritate, am să merg, am să vad , am să mă înformez, alții sunt confuzi Pacienții tarați virstnicii fac efort, si este mai greu pentru ei”.

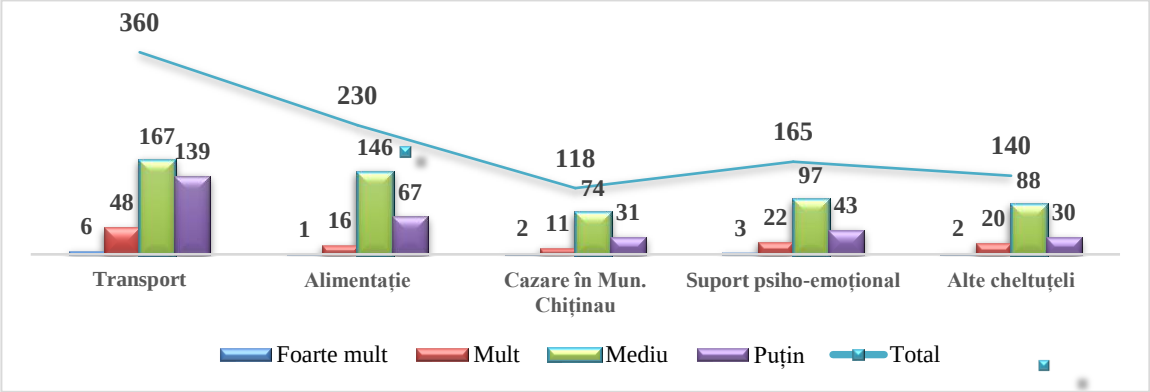


Figura 8. Rata cheltuielilor care au influențat bugetul familiei

Din datele figurii 8 se ilustrează ponderea financiară resimțită de gospodăriile pacienților oncologici pe parcursul accesării serviciilor de diagnostic în medicina nucleară. Analiza relevă că, o parte considerabilă a resurselor financiare familiale este redirecționată către cheltuieli asociate, precum transportul, cazarea temporară, alimentația și consultațiile suplimentare. Impactul acestor cheltuieli asupra bugetului familial este diferit în funcție de venitul lunar disponibil și de localizarea geografică a pacienților, fiind mai accentuat la familiile cu venituri reduse și la pacienții care parcurg distanțe mari până la centrul de medicină nucleară.

Astfel, se subliniază necesitatea unor mecanisme de sprijin financiar și logistic (compensarea transportului, subvenții pentru servicii conexe, politici de protecție socială), pentru a reduce presiunea economică asupra familiilor și a facilita accesul echitabil la diagnostic nuclear.

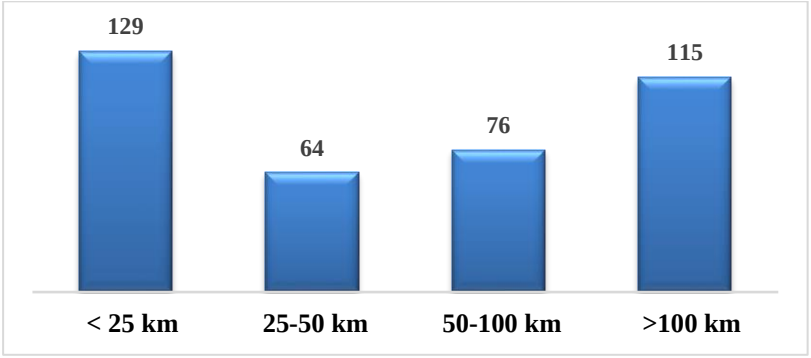


Figura 9. Distanța parcursă până la centrul de Medicină nucleară

Graficul referitor la **distanța parcursă până la centrul de Medicină nucleară** evidențiază distribuția teritorială a pacienților oncologici și impactul pe care localizarea geografică îl are asupra accesibilității la diagnostic. Se constată că o proporție importantă a pacienților este nevoită să parcurgă distanțe considerabile, ceea ce presupune nu doar un efort financiar suplimentar, dar și o povară fizică și psihologică asociată deplasărilor repetate. Acest aspect reflectă **concentrarea serviciilor de medicină nucleară în capitală**, care generează inegalități între populația urbană și cea rurală. Pacienții din zonele îndepărtate sunt expuși unui risc crescut de întârziere a diagnosticului, de renunțare la investigație sau de întrerupere a parcursului terapeutic, din cauza costurilor și dificultăților logistice.

Prin urmare, analiza subliniază necesitatea unor **strategii de extindere și descentralizare a serviciilor**, precum și a unor soluții de sprijin pentru transportul medical asistat, menite să reducă disparitățile teritoriale și să îmbunătățească echitatea accesului la medicina nucleară.

Medicul din RDD sud în studiu calitativ spune despre: „toți pacienții merg la Chișinău ar fi bine să fie alese 3 regiuni pentru dezvoltare și un centru de performanță”. Medicul oncolog din RDD Nord marchează „Pacienții onco sunt cronici cheltuie bani pe drum și asta este impediment financiar când parcurge peste 200 km la evaluare o data la 3 sau 6 luni în cazul celor primari și este costisitor”. Datele studiului corespund cu datele literaturii privind dezvoltarea SDMN în centrele mari de cancer, cu recomandările Comisiei Lancet Oncology pentru fiecare nivel de îngrijire medicală al WHO Health Care Level44 pentru echipamentele de imagistică[5].

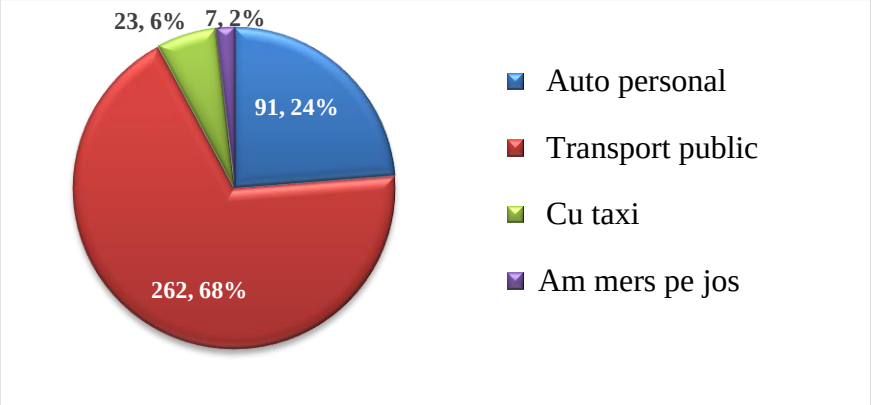


Figura 10. Distribuirea după mijlocul de transport folosit pentru ajunge la SDMN

Graficul privind **distribuirea pacienților după mijlocul de transport utilizat pentru a ajunge la Serviciul de Diagnostic în Medicină Nucleară (SDMN)** evidențiază diversitatea modalităților de deplasare și relevă un indicator indirect al **accesibilității teritoriale și economice**. Se constată că o parte semnificativă a pacienților utilizează **transportul personal** 24%, ceea ce sugerează existența unei autonomii în mobilitate, dar și implicarea unor costuri considerabile legate de combustibil, parcare și uzura vehiculului. În paralel, utilizarea **transportului public** 68%, denotă dependența de infrastructura locală și de frecvența rutelor, aspecte care pot afecta punctualitatea și confortul pacientului oncologic. Pacienții care apelează la **transport specializat (ambulanță sau transport medical organizat)** reprezintă o categorie vulnerabilă, cu mobilitate redusă și, adesea, cu necesități medicale complexe, ceea ce accentuează presiunea asupra sistemului sanitar de a asigura continuitatea îngrijirii. Astfel, distribuția pe mijloace de transport reflectă atât **disparități sociale și teritoriale**, cât și nevoia unor politici de sprijin logistic pentru pacienții oncologici, care să reducă barierele în accesarea investigațiilor de medicină nucleară.

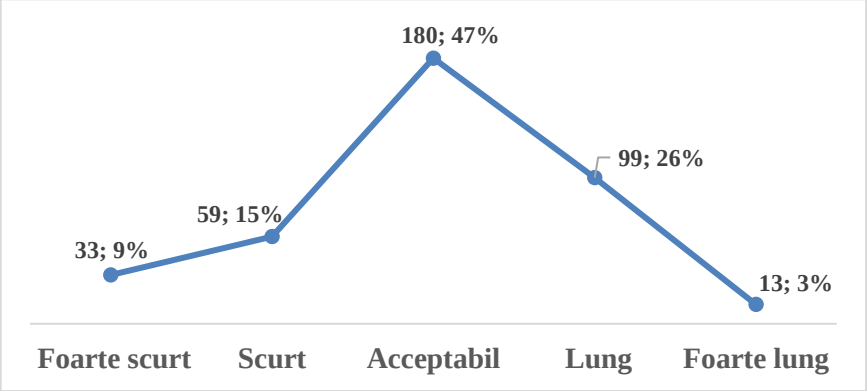


Figura 11. Percepția timpului petrecut pînă a ajunge la SDMN

Conform figurii 11. se evidențiază modul în care pacienții oncologici evaluează timpul, dincolo de dimensiunea obiectivă a distanței. Analiza relevă faptul că timpul este perceput ca o **resursă critică**, asociată nu doar cu oboseala fizică, ci și cu anxietatea generată de întârzierea diagnosticului. Pentru pacienții care provin din zone îndepărtate, timpul este resimțit ca un obstacol major, accentuând sentimentul de **inechitate teritorială** și determinând o povară suplimentară asupra calității vieții. Tergiversarea primirii biletului de trimitere, lipsa unor conexiuni rapide de transport sau aglomerarea urbană amplifică percepția negativă asupra duratei călătoriei. Această percepție a timpului influențează **aderența la traseul diagnostic**, întrucât pacienții pot amâna sau evita investigația din cauza dificultăților logistice. În consecință, analiza subliniază necesitatea unor măsuri de **optimizare a accesului temporal**, precum extinderea rețelei de centre, programări flexibile și facilități de transport medical organizat.

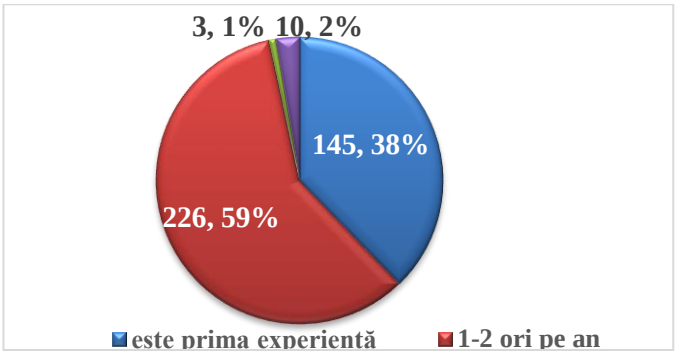


Figura 12. Rata experienței de investigați efectuate

Conform figurii 12 se atestă că o parte considerabilă a pacienților se află la **prima investigație** 38%, ceea ce presupune un nivel ridicat de anxietate, necunoaștere a etapelor și necesitatea unei comunicări detaliate din partea echipei medicale. În contrast, pacienții cu experiențe anterioare 59%, manifestă o **acomodare mai bună** cu procesul diagnostic, dar pot dezvolta și o atitudine critică față de calitatea serviciilor sau față de barierele întâmpinate (timp de așteptare, logistică). Astfel, rata experienței devine un indicator al **gradului de accesibilitate și adresabilitate** a populației la serviciile de medicină nucleară și reflectă, indirect, eficiența mecanismelor de informare și de orientare a pacientului. Această distribuție subliniază importanța **rolului asistenței medicale în procesul educațional și de consiliere**, prin care pacienții sunt sprijiniți să își formeze o percepție pozitivă și realistă asupra investigațiilor scintigrafice. Rata experienței de investigații evidențiază diferențe între pacienții aflați la prima procedură și cei cu investigații anterioare, subliniind importanța sprijinului informațional și emoțional acordat de echipa medicală.

Din totalul respondenților 12% nu au acces din lipsa unor SDMN specifice unor forme de cancer, astfel aceștia pleacă peste hotare. Țările menționate de pacienți sunt: România, Italia, Israel, Rusia, Turcia, Irlanda și Belgia. SDMN care au fost solicitate sunt lipsă la moment în țară sau insuficiente.

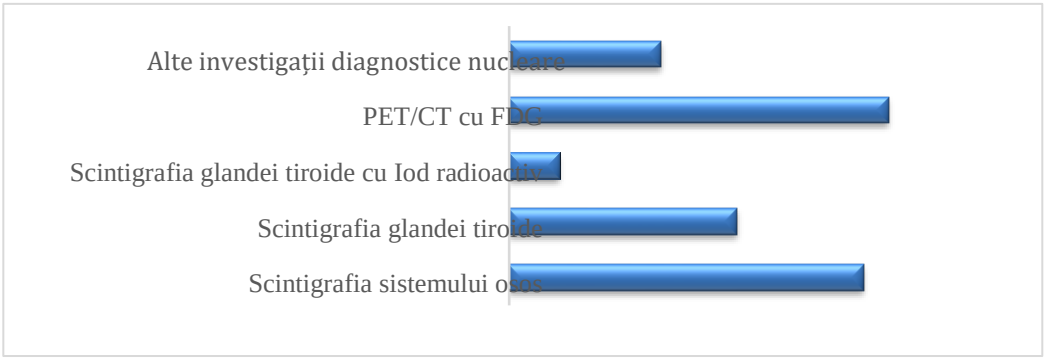


Figura 13. SDMN solicitate de peste hotare.

Studiu calitativ completează tabloul cu confirmările medicului imagist medicină nucleară cu expresia *„Investigația PET/CT, SPECT/CT este standardul de aur al oncologiei de care se ghidează un oncolog*". Un alt medic imagist medicina-nucleară spune: *„PET/CT nu satisfac solicitării, sunt foarte multe, dar este un aparat pe țară, care face și scintigrafii. În 2024 am efectuat 187 investigații timp de 6 luni, deoarece nu a lucrat PET/CT defecțiuni la partea CT. S-a solicitat pentru 2025-200 investigații, contractat 104/, în anul 2023-100 am efectuat. Este necesare să mai existe centre PET/CT pe țară din care cauză mulți pacienții pleacă peste hotare pentru investigație".*

Medicul din RDD centru relatează*: „Pacienții merg peste hotare și achită prețuri foarte, enorme. Dacă ar fi la noi, uni ar fi de acord să achite măcar un procent mic".*

Concluzii

1. Barierele socioeconomice și geografice ca distanțele mari până la centrele de medicină nucleară și costurile indirecte asociate (transport, cazare, timp de muncă pierdut) constituie obstacole majore în accesul pacienților oncologici la diagnostic.
2. Impactul disproporționat asupra familiilor cu venituri reduse și asupra celor din zone îndepărtate, impune necesitatea măsurilor de sprijin financiar și logistic pentru a asigura un acces echitabil la serviciile de medicină nucleară.
3. Concentrarea serviciilor în capitală determină o inechitate teritorială, limitează accesul pacienților din mediul rural și regiunile periferice, amplificând decalajele în depistarea precoce și monitorizarea bolii.
4. Crearea unor centre regionale de diagnostic nuclear prin descentralizarea serviciului ar contribui la reducerea presiunii asupra pacienților, scăderea cheltuielilor indirecte și asigurarea unui acces mai echitabil la investigații.
5. Dezvoltarea unui centru național modern de excelență în teranostic, racordat la standardele europene, ar permite integrarea diagnosticului și a tratamentului specific nuclear, sporind calitatea serviciului, competitivitatea sistemului, accesibilitatea pacienților la tehnologii inovative și reducând migrația medicală astfel sporind eficiența în oncologia modernă.

Bibliografie

1. Biroul Naţional de Statistică (BNS). Indicii prețurilor de consum în Republica Moldova în luna februarie 2025. In: *Biroul Național de Statistică (BNS)*. Available from: https://statistica.gov.md/ro/indicii-preturilor-de-consum-in-republica-moldovain-luna-februarie-9485_61693.html
2. Coşciug, Natalia, Prodan, Liliana, et al. Aspecte medico-psihologice și principiile de reabilitare

ale pacienților oncologici. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2021. No. 4, p. 323–325.

3. European Cancer Concord, Coaliția Europeană a Pacienților Bolnavi de Cancer (ECPC). *Carta drepturilor pacienţilor europeni bolnavi de cancer*. 2014. Available from: hrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ecpc.org/wp-content/uploads/2019/08/ecpc-carta-drepturilor-pacienţilor-europeni-bolnavi-de-cancer-2.pdf

4. European Charter of Patient's Rights, Active Citizenship Network. *Carta europeană a drepturilor pacienților: Evaluare civică*. 2005.

5. Hricak, Hedvig, Abdel-Wahab, May, et al. Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission. In: *The Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22, no. 4, p. e136–e172. DOI 10.1016/S1470-2045(20)30751-8.

6. Mihoc, Alexandra, Vintilă, Mona. Despre drepturile pacienților oncologici în România. In: *Drepturile omului*. 2022. No. 2, p. 26–40. Available from: https://revista.irdo.ro/pdf/2022/revista_2_2022/02_Mihoc_Vintila.pdf

7. Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale. *ordin_nr._1499_din_14.12.18_utilizare_sia_amp.pdf cu privire la utilizarea Sistemului Informațional Automatizat „Asistența Medicală. Primară"*.

8. Rusanovschi, Olga, Cumpănă, Maria. Accesibilitatea serviciilor de diagnostic în medicina nucleară. In: *Managementul sănătății publice: realizări, provocări și perspective: Culegere de rezumate științifice*. 2023. p. 12–13. ISBN 978-9975-82-318-0. Available from: https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/25285/1/ACCESIBILITATEA_SERVICIILOR_DE_DIAGNOSTIC.pdf

9. Legea Republicii Moldova cu privire la drepturile şi responsabilităţile pacientului Nr. LP263/2005 din 27.10.2005. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. No. 176–181, p. art. 867. Available from: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=107308&lang=ro

10. Hotărâre de Guvern 387/2023 cu privire la Strategiei naționale de sănătate „Sănătatea 2030". . 2023. Available from: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=138493&lang=ro

11. *Ghiduri, Protocoale, Standarde*. Available from: https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/

12. Hotărârea Guvernului RM cu privire la Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală Nr. 874/2024 din 27-12-2024. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*. 2024. No. 556–559, p. art. 1005. Available from: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=146494&lang=ro

13. GUIDANCE ON SETTING UP A COMPREHENSIVE CANCER CENTRE.

REALIZĂRI ÎN CADRUL PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL CANCERULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

REZULTATELE IMPLEMENTĂRII ȘI DESFĂȘURĂRII ACTIVITĂȚILOR DE DEPISTARE PRECOCE A CANCERULUI MAMAR ÎN CADRUL PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL CANCERULUI

https://doi.org/10.67266/onco25.04

Mîndruță-Stratan Rodica[1], dr. șt. med., **Chilaru Simona**[1], dr. șt. med., **Gavrilașenco Igor**[1], **Prepelița Diana**[1], dr. șt. med., **Machidon Vitalie**[1], dr. șt. med., **Cotruță Alexandru**[1], dr. șt. med., **Cucieru Valerian**[1], **Prisacaru Daniela**[1]

[1] IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

Rezumat: "Rezultatele implementării și desfășurării activităților de depistare precoce a cancerului mamar în cadrul Programului Național de Control al Cancerului".

Obiectiv: Prezentarea rezultatelor preliminare ale activităților de desfășurare a depistării precoce a cancerului mamar în Republica Moldova.

Metode: Au fost realizate examinări clinice și imagistice, incluzând mamografie, ecografie, ABUS, tomosinteză și biopsii cu ac TRU-CUT, în centrele regionale și la Centrul de Referință al Institutului Oncologic.

Rezultate: Peste 19.000 de femei au beneficiat de investigații, fiind identificate leziuni benigne și precanceroase, precum și 146 cazuri confirmate de cancer mamar.

Abstract. "Results of the Implementation and Activities of Early Breast Cancer Detection within the National Cancer Control Program in the Republic of Moldova".

Objective: To present the preliminary results of the early breast cancer detection activities carried out in the Republic of Moldova.

Methods: Clinical and imaging examinations were performed, including mammography, ultrasound, ABUS, tomosynthesis, and TRU-CUT needle biopsies, both in regional centers and at the Reference Center of the Institute of Oncology.

Results: More than 19,000 women underwent investigations, with benign and precancerous lesions identified, as well as 146 confirmed cases of breast cancer.

Conclusions: The implementation of the early breast cancer detection program contributes to timely diagnosis, increased treatment effectiveness, and improved patient prognosis.

Introducere

Cancerul mamar reprezintă cea mai frecventă formă de cancer la femei și principala cauză de morbiditate oncologică în Republica Moldova. În ultimul deceniu, incidența a înregistrat o creștere constantă, ajungând la 1229 cazuri noi în anul 2024 (51,2‰) *(Fig 1).* Prevalența este de 511,9 ‰ (12298 paciente).

Rata depistării tardive a cancerului mamar rămâne ridicată, constituind circa 34,8%, ceea ce limitează eficacitatea tratamentului, generează costuri semnificative și influențează negativ prognosticul. Mortalitatea prin cancer mamar ocupă locul III după cancerul pulmonar și colorectal, atingând 19,4 ‰ (478 cazuri). Factorul determinant al acestei mortalități înalte este diagnosticarea tardivă.

Această situație evidențiază necesitatea consolidării măsurilor de depistare precoce. În cadrul Programului Național de Control al Cancerului (PNCC) 2016–2025, unul dintre obiectivele majore îl constituie creșterea ratei de diagnostic precoce a cancerului mamar. În acest context, la 18 octombrie 2023, a fost lansat Programul de Depistare Precoce a Cancerului Mamar. Obiectivul principal al programului este creșterea ratei de detectare timpurie și reducerea mortalității prin cancer mamar.

Programul este implementat de Institutul Oncologic, în colaborare cu Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, cu suportul Organizației Internaționale pentru Migrație, în parteneriat cu Compania Națională de Asigurări în Medicină, Agenția Națională pentru Sănătate Publică și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

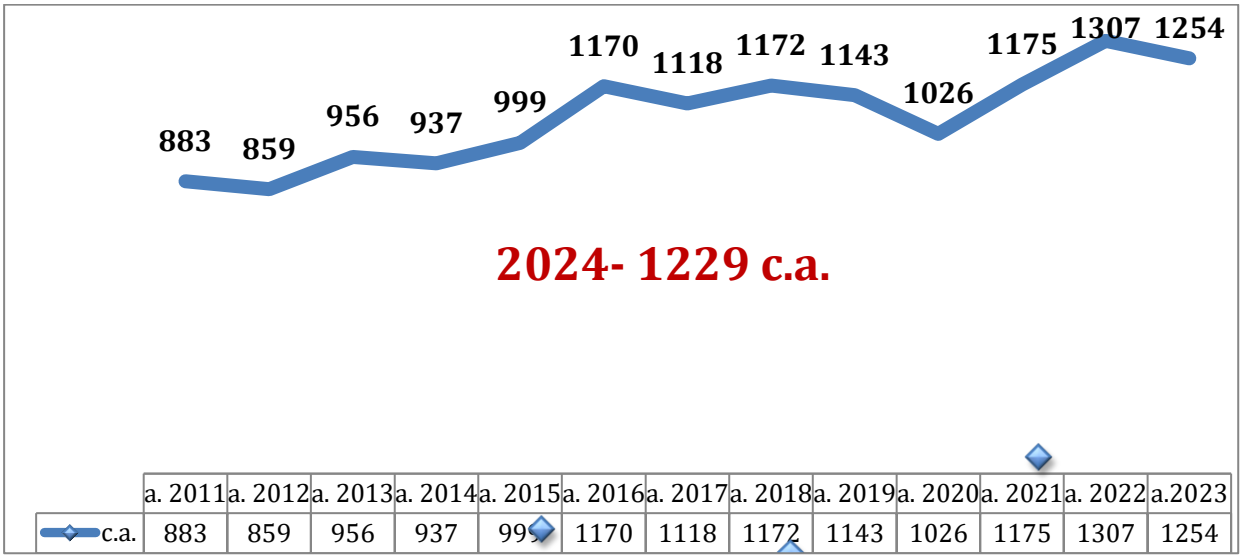


Figura 1. Incidența cancerului mamar în Republica Moldova (2012–2024).

Materiale și metode.

Planul desfășurării măsurilor de depistare precoce a cancerului glandei mamare: activități de sensibilizare a populației feminine realizate de personalul medical, informarea și instruirea personalului medical**,** selectarea persoanelor pentru depistarea precoce și volumul serviciilor medicale. În măsurile de depistare precoce a cancerului glandei mamare au fost selectate persoanele, atât femeile cât și bărbații, din toate grupele de vârstă, asigurați, neasigurați, refugiați și migranți, care au prezentat simptome clinice suspecte, depistate în urma autoexaminării sau examenului clinic al glandelor mamare de către medic.

Programul de depistare precoce a cancerului mamar este implementat printr-o structură constituită din patru Centre regionale: municipiile Chișinău și Bălți, raioanele Ungheni și Căușeni și un Centru de referință în cadrul IMSP Institutul Oncologic *(Fig. 2).*

Femeile suspecte la examinarea clinică de către personalul medical instruit (medicul de familie, medicul ginecolog, oncolog, moașă) se referă la Centre regionale de depistare precoce a cancerului mamar.

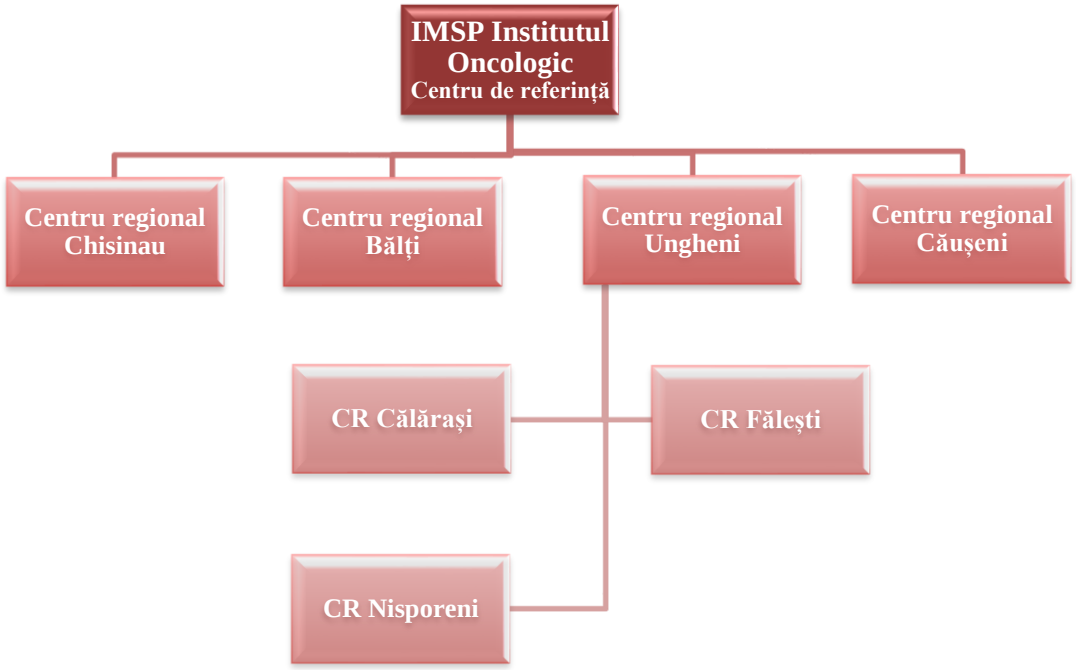


Figura 2. Rețeaua centrelor regionale și a centrului de referință pentru depistarea precoce a cancerului mamar în Republica Moldova.

În cadrul Centrelor regionale de depistare precoce a cancerului mamar beneficiază de:

1) consiliere și informare despre etapele depistării precoce a cancerului mamar;

2) examinarea clinică a glandelor mamare efectuată de personal medical instruit în examinarea clinică și în identificarea patologiei mamare;

3) până la 40 ani - ecografia glandelor mamare și ganglionilor limfatici cu Doppler de către medicul imagist.

4) după 40 ani - mamografia și ecografia glandelor mamare și ganglionilor limfatici cu Doppler de către medicul imagist, care are competența și specializare în domeniu diagnosticului patologiei glandei mamare.

5) În cazurile când se depistează suspecție de patologie a glandei mamare pacientul este programat de către personalul Centrului regional de depistare precoce pentru examinarea în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic, iar pacientul și medicul de familie sunt informați despre data programării și necesitatea prezentării în Centrul de referință din cadrul IMSP Institutul Oncologic. Pentru definitivarea diagnosticului și stabilirea tacticii de tratament pacienții confirmați clinico-imagistic cu patologia glandelor mamare sunt îndreptare către Centrul de referință de depistarea precoce a cancerului mamar. Serviciile includ: examinarea clinică, ecografia cu Doppler (și elastografie la necesitate), mamografia digitală, tomosinteza și investigațiile ABUS. În caz de suspiciune de cancer, se efectuează biopsii ecoghidate (TRU-CUT). Traseul pacientului este definitivat și standardizat (*Fig. 3).*

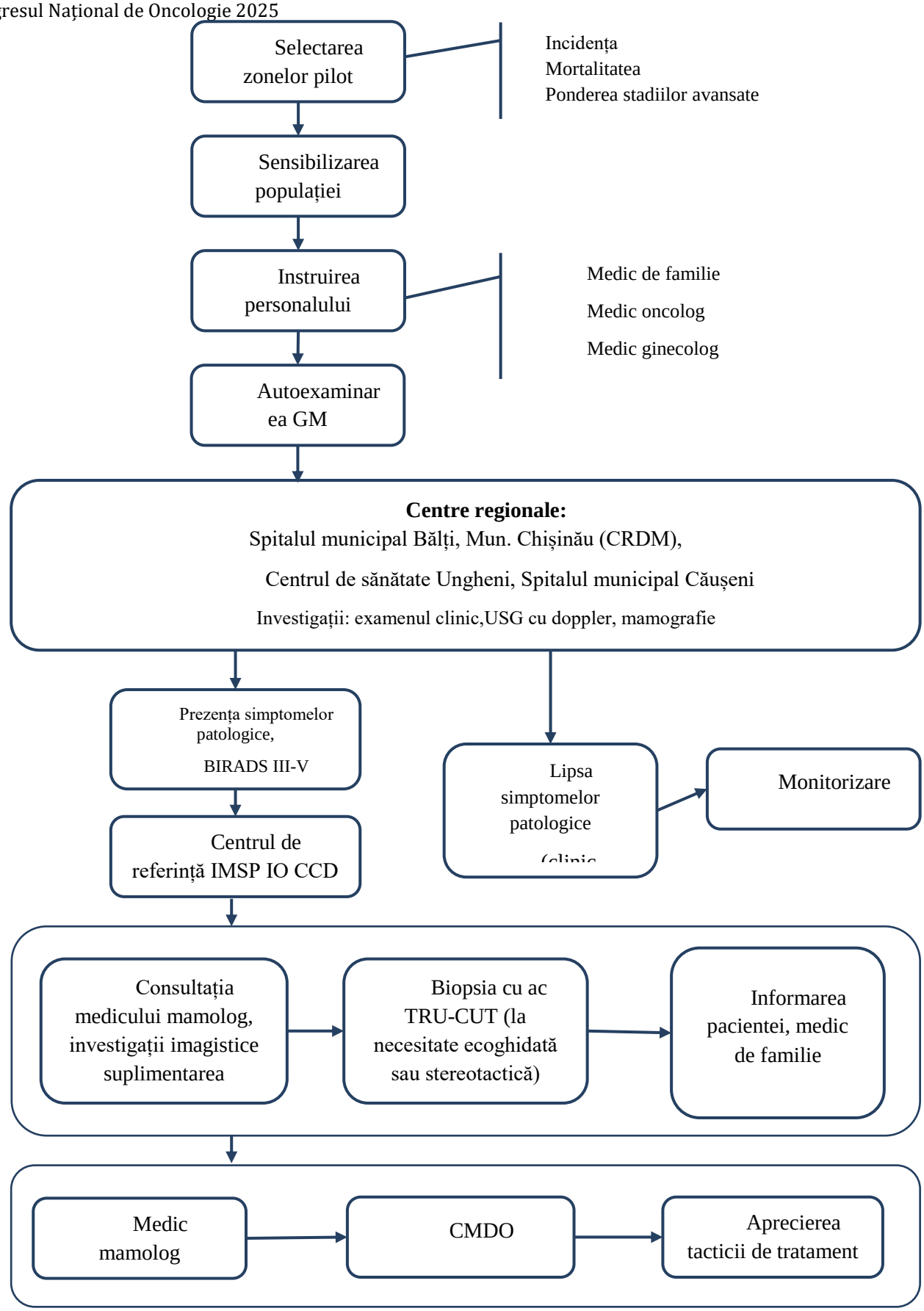


Figura 3. Traseului pacientului în cadrul desfășurării depistării precoce a cancerului mamar

Rezultate

În perioada 18 octombrie 2023 – 31 iulie 2025, un număr de 19.442 persoane au beneficiat de examinări clinice și imagistice în cadrul programului de depistare precoce a cancerului mamar.

În centrele regionale de depistare precoce a cancerului mamar au fost efectuate: 5809 mamografii, 19442 ecografii cu doppler. Pe baza acestor investigații au fost identificate 1.287 cazuri suspecte, direcționate ulterior către centrul de referință din cadrul institutului oncologic, unde au fost analizate în detaliu.

La centrul de referință au fost examinate 1287 persoane. Toți pacienții au beneficiat de ecografie cu doppler, completată la necesitate cu elastografie în număr de 1287 investigații. De asemenea, au fost efectuate: 75 mamografii, 8 tomosinteze, 530 ecografii la instalația ABUS, 215 biopsii cu ac tru-cut (la necesitate ecoghidate), biopsii cu ac fin 125 *(fig. 4).*

Analiza rezultatelor a evidențiat: 146 cazuri confirmate de cancer mamar, 466 leziuni precanceroase și benigne.

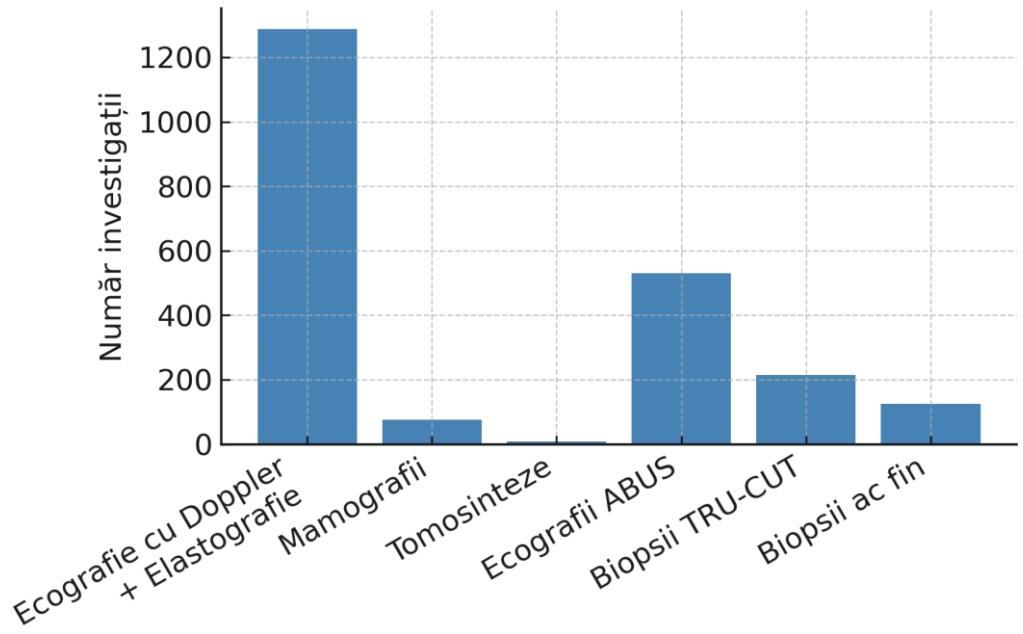


Figura 4. Structura investigațiilor realizate în centrul de referință IMSP IO.

Analiza structurii pe grupe de vârstă a cazurilor confirmate a determinat o predominanță a cancerului mamar la decadele intermediare de vârstă. Cea mai mare proporție de paciente a fost înregistrată la grupa de 61–70 ani (54 cazuri), urmată de grupele 70+ ani (32 cazuri), 51–60 ani (26 cazuri) și 41-50 (21 cazuri) , în timp ce sub 40 de ani au fost identificate doar 13 cazuri *(Fig 5).*

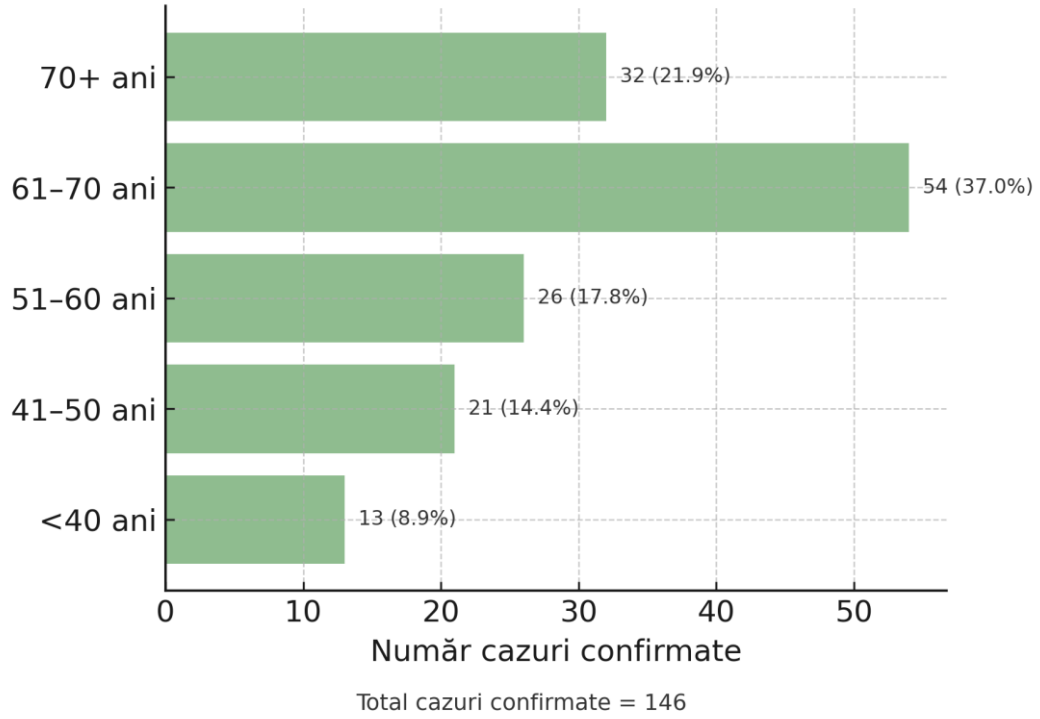


Figura 5. Structura cazurilor de cancer mamar coform grupelor de vârstă

Analiza distribuției formelor histopatologice arată că carcinomul ductal invaziv predomină net, fiind diagnosticat la 83,5% dintre paciente. Carcinomul lobular invaziv a fost identificat la 7,5% dintre cazuri, ceea ce corespunde datelor internaționale care îl situează pe locul doi ca frecvență după carcinomul ductal. Carcinomul in situ ductal a fost depistat la 4,7% dintre paciente, confirmând importanța măsurilor de depistare precoce pentru identificarea leziunilor non-invazive. Formele rare, precum carcinomul mucinos (2,7%) și fibroadenomul malign cu grad moderat de diferențiere (1,3%), au fost întâlnite sporadic.

Aceste rezultate susțin faptul că majoritatea cazurilor de cancer mamar aparțin tipului ductal invaziv, însă depistarea unor forme precoce și mai puțin frecvente evidențiază valoarea investigațiilor histopatologice detaliate și a monitorizării atente în cadrul programului de depistare precoce *(Tabel 1).*

Tabel 1. Distribuția cazurilor confirmate în funcție de forma histopatologică

Forma histopatologică	Număr	Procent
Carcinom ductal invaziv	122	83.5%
Carcinom in situ ductal	7	4.7%
Carcinom lobular invaziv	11	7.5%
FA malign GMD	2	1.3%
Carcinom mucinos	4	2.7%
TOTAL	146	100 %

Discuții

Implementarea programului de depistare precoce a cancerului mamar a demonstrat că este posibilă organizarea unui sistem eficient la nivel național. Rezultatele preliminare sugerează o creștere a depistării cazurilor în stadii incipiente, ceea ce va contribui la reducerea mortalității. Totuși, programul se confruntă cu provocări legate de infrastructură, acces la echipamente moderne și formarea continuă a personalului medical.

Concluzii

Depistarea precoce a cancerului mamar, desfășurată în cadrul PNCC, a demonstrat impact pozitiv prin creșterea ratei de diagnosticare timpurie și, implicit, prin îmbunătățirea prognosticului pacientelor. Rezultatele obținute evidențiază necesitatea extinderii și consolidării programului, pentru a asigura un acces echitabil și eficient la serviciile de diagnostic precoce la nivel național.

Bibliografie:

1. Anderson BO, Ilbawi AM, Fidarova E, Weiderpass E, Stevens L. *Early detection of breast cancer: the WHO perspective*. Cancers (Basel). 2020;12(9):2426. doi:10.3390/cancers12092426.

2. Harford JB. *Breast-cancer early detection in low-income and middle-income countries: do what you can versus one size fits all*. Lancet Oncol. 2011;12(3):306–312. doi:10.1016/S1470-2045(10)70273-4.

3. IARC. *Cancer Screening in the European Union*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.

4. NCCN Guidelines – Breast Cancer Screening and Diagnosis. National Comprehensive Cancer Network, 2024.

5. Organizația Mondială a Sănătății – Biroul Regional pentru Europa. *Early Detection of Cancer in Eastern Europe and Central Asia: Policy Brief,* 2018.

6. WHO. *Guide to Early Cancer Diagnosis*. Geneva: World Health Organization, 2017.

RADIOTERAPIA ÎN REPUBLICA MOLDOVA: PROGRESE ȘI PERSPECTIVE ÎN CADRUL PNCC 2026–2025

https://doi.org/10.67266/onco25.05

Eftodiev Ludmila[1], medic radioterapeut, **Mîndruța-Stratan Rodica**[1], dr. șt. med, conf. univ., medic oncolog chirurg, **Mînzătean Artiom**[1,2], student doctorand, **Vulpe Horia**[3], MD, PhD, CM, medic radioterapeut, **Valic Eugeniu**[1,2], medic rezident, **Ciobanu Micoleta**[1], medic radioterapeut, **Cotoneț Larisa**[1], medic radioterapeut, **Hăbășescu Cornelia**[1], medic radioterapeut, **Scurtu Elena**[1], medic radioterapeut, **Sofroni Dumitru**[1,2], dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedra de oncologie, **Baltaga Ruslan**[1,2], dr. șt. med, conf. univ., director IMSP IO

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

[2] Catedra de Oncologie, USMF „Nicolae Testemiţanu”

[3] Amethyst Radiotherapy, București, România

Rezumat:

Intoducere: Radioterapia a devenit axa modernizării oncologiei în Republica Moldova odată cu inițierea PNCC, unde Obiectivul III vizează accesul a ≥80% dintre pacienți la servicii calitative până în 2025. Reperele cheie au fost CT-topometria (2018), al doilea accelerator liniar (2022) și finalizarea buncărului, care au permis extinderea capacității și tranziția către IMRT/VMAT și IGRT/CBCT. Am realizat o analiză mixtă (documente PNCC, date anonimizate din Registrul Național de Cancer și seturi operaționale ale Institutului Oncologic) pentru 2016–2025.

Rezultate: Între 2018–2024 se constată migrarea de la cobaltoterapie la LINAC, modernizarea brahiterapiei (GammaMed → BRAVOS 3D) și o tranziție de la internare (AMS) la staționar de zi (AMSA): AMS −50% (36.623→18.143), AMSA +128% (7.542→17.232), cu pondere AMSA ~17%→~44,5%. În 2024 VitalBeam preia majoritatea volumului, iar defectarea Teragam are impact limitat. Mixul pe localizări arată creșterea cazurilor complexe (Cap și Gât, Ginecologie, Mamar), cu planuri avansate și integrare HDR. Costificarea etapizată a susținut sustenabilitatea serviciilor (recalibrarea tarifului per fracție ~138% în 2024), păstrând cost-eficiența radioterapiei. Concomitent, programele MOL6010/6011/6012 au accelerat transferul de competențe (QA, dozimetrie, IMRT/VMAT), iar producția științifică (2016–2024) include 4 articole în reviste de prestigiu (The Lancet, Elsevier), >10 articole regionale și prezentări internaționale; a fost implementată AI pentru auto-conturare. În următoarele 12 luni se prevede implementarea SBRT pentru indicații selectate, iar HBOT va fi integrată ca suport pentru complicații tardive selectate (ex. osteoradionecroză). În septembrie 2025 au fost înregistrate 3 inovații care operationalizează un concept 3D de realitate mixtă pentru RT externă și brahiterapie — menite să îmbunătățească înțelegerea de către pacienți a etapelor tratamentului și să susțină didactica pentru studenți și rezidenți (VR/AR), pe scurt ca instrument educațional și de reducere a anxietății.

Concluzie: capacitatea și calitatea au crescut, orientarea s-a mutat de la cantitate la calitate; pentru atingerea țintei PNCC sunt necesare consolidarea rețelei regionale, reducerea timpilor de inițiere, programe robuste de QA și formare continuă.

Cuvinte cheie: radioterapie, oncologie, PNCC

Abstract: Radiotherapy in the Republic of Moldova: Progresses and Prospects within NCCP 2016-2025

Introduction: Radiotherapy became the backbone of oncology modernization in the Republic of Moldova with the launch of the PNCC, where Objective III targets access for ≥80% of patients to high-quality services by 2025. Key milestones were CT-simulation for topometry (2018), the second linear accelerator (2022), and completion of the bunker, which enabled capacity expansion and the transition to IMRT/VMAT and IGRT/CBCT. We conducted a mixed analysis (PNCC documents, anonymized data from the National Cancer Registry, and operational datasets from the Oncology Institute) covering 2016–2025.

Results: Between 2018–2024 there was a shift from cobalt therapy to LINAC, modernization of brachytherapy (GammaMed → BRAVOS 3D), and a transition from inpatient (AMS) to day-care (AMSA): AMS −50% (36,623→18,143), AMSA +128% (7,542→17,232), with AMSA share rising from ~17% to ~44.5%. In 2024 VitalBeam carried most of the workload, and the Teragam downtime had limited impact. The site mix shows an increase in complex cases (Head & Neck, Gynecologic, Breast) requiring advanced planning and HDR integration. Stepwise costing supported service sustainability (per-fraction tariff recalibrated by ~138% in 2024), preserving radiotherapy's cost-effectiveness. Concurrently, MOL6010/6011/6012 programs accelerated competency transfer (QA, dosimetry, IMRT/VMAT), and scientific output (2016–2024) includes 4 papers in prestigious journals (The Lancet, Elsevier), >10 regional papers, and international presentations; AI-assisted auto-contouring was implemented. Over the next 12 months, SBRT is planned for selected indications, and HBOT will be integrated as support for selected late complications (e.g., osteoradionecrosis). In September 2025, three innovations were registered to operationalize a 3D mixed-reality concept for external beam radiotherapy and brachytherapy—intended to enhance patients' understanding of treatment steps and to support teaching for students and residents (VR/AR), in short as an educational and anxiety-reducing tool.

Conclusion: Capacity and quality have improved, shifting the focus from quantity to quality; to reach the PNCC target, further strengthening of the regional network, shorter time-to-treatment, robust QA programs, and continuous training are required.

Keywords: radiotherapy, oncology, PNCC

Introducere

Radioterapia, alături de chirurgie și chimioterapie, reprezintă una dintre cele trei coloane ale tratamentului oncologic modern. Datorită profilului său de eficiență clinică și cost-eficiență, radioterapia poate fi utilizată atât ca monoterapie cât și în combinație cu alte modalități, contribuind la controlul tumoral local-regional, la conservarea organelor și la ameliorarea simptomelor în stadiile avansate. În multe sisteme de sănătate, cheltuielile asociate radioterapiei reprezintă aproximativ 5% din costul total al îngrijirii oncologice, ceea ce o plasează printre intervențiile cu cel mai favorabil raport cost-beneficiu. La nivel global, se estimează că aproximativ jumătate (≈50%) dintre pacienții cu cancer vor necesita radioterapie pe parcursul evoluției bolii [1], iar contribuția acesteia la vindecarea cazurilor oncologice este apreciată la ≈40% . Importanța radioterapiei derivă atât din rolul curativ (neoadjuvant, adjuvant sau definitiv), cât și din valoarea sa paliativă, reducând durerea, hemoragia sau compresiunile, cu impact major asupra calității vieții. Progresul rapid din domeniu este impulsionat de dezvoltările imagistice (CT, IRM, PET-CT), de sistemele computerizate de planificare (3D-CRT, IMRT/VMAT) și de acceleratoarele liniare moderne cu IGRT/CBCT, alături de o înțelegere tot mai bună a radiobiologiei și de adoptarea hipofracționării acolo unde este sigur și eficient. Integrarea instrumentelor digitale, inclusiv a inteligenței artificiale pentru auto-conturare și suport în elaborarea planurilor, optimizează fluxurile clinice și poate reduce timpii [2].

Radioterapia în Republica Moldova are peste un secol de evoluție. În 1912, la Spitalul de Boli Mentale din Costiujeni a fost montată prima instalație radiologică, utilizată atât pentru radioterapie, cât și pentru roentgendiagnostic. În 1923–1924, la Chișinău au fost instalate două echipamente dedicate tratamentului bolilor de piele (inclusiv micoze), iar în 1945, în cadrul Spitalului Clinic Republican, s-a deschis primul compartiment de radioterapie profundă. În 1950, la Spitalul nr. 4 din Chișinău s-a organizat departamentul oncologic (35 de paturi, dintre care 15 pentru patologie ginecologică) și o cameră pentru tratament cu radiu; în paralel s-a constituit Dispensarul Oncologic Republican, iar rețeaua regională s-a dotat cu aparate „Stabilivolt" la Soroca și Bender și cu instalația „RUM-3" la Bălți (decembrie 1950). Deceniul următor a marcat trecerea către tehnologii de energie înaltă, odată cu instalarea la Institutul Oncologic a echipamentelor „Rokus" (1968), „Luch", „RUM-7/17" (în jurul anului 1970), „BETATRON" (1974) și brahiterapiei „AGAT-B" (1975). Ulterior, anii '90 au reprezentat o perioadă de stagnare pentru radioterapie, din cauza limitărilor de finanțare, infrastructură și resurse umane. În anii 2000, deși în țările occidentale 3D-CRT și IMRT deveniseră standard, în Republica Moldova s-au utilizat preponderent tehnici convenționale, fără CT-topometrie, ceea ce a întârziat alinierea la practicile moderne. Primul accelerator liniar a fost instalat abia în 2009 la IMSP Institutul Oncologic.

În cadrul PNCC (ciclul cu țintă 2025), Obiectivul specific 3 stabilește: „Asigurarea accesului a cel puțin 80% dintre pacienții cu cancer la servicii calitative de diagnostic, tratament și îngrijire continuă până în anul 2025." Fundamentarea acestuia pornește de la evidența că disponibilitatea și calitatea serviciilor reduc mortalitatea prin cancer; în țări cu condiții socioeconomice comparabile, ~60% dintre pacienți necesită tratament sistemic, ~60% sunt tratați chirurgical, iar ~50% necesită radioterapie, cele mai multe cazuri necesitând abordări multimodale. Pentru atingerea țintei de acces ≥80%, având în vedere că ≈50% dintre pacienți au indicație de radioterapie, rezultă următoarele priorități: (I) extinderea capacității (acceleratoare liniare, CT-simulator și brahiterapie modernă), (II) standardizarea tehnicilor (3D-CRT/IMRT/VMAT, IGRT/CBCT), (III) implementarea unui program național de QA (acceptanță/constanță, audit clinic, raportare evenimente), (IV) reducerea timpului până la inițierea RT, (V) dezvoltarea rețelei regionale și integrarea tele-expertizei, și (VI) formarea continuă a medicilor, fizicienilor și tehnologiilor. În baza acestui obiectiv, articolul propune dezvoltarea accelerată a infrastructurii și a programelor de calitate în radioterapie ca vectori centrali pentru realizarea țintei PNCC.

Materiale și metode

A fost realizată o analiză mixtă cu două componente: (I) sinteză narativă a documentelor programatice și (II) analiză secundară a datelor administrative și de registru.

Surse de date

Au fost analizate rapoartele PNCC (perioada 2016–2025), date anonimizate din Registrul Național de Cancer precum și seturi operaționale ale IMSP Institutul Oncologic: liste de așteptare, volume RT (pacienți/fracții), tipuri de tehnici (3D-CRT/IMRT/VMAT; registre de mentenanță și inventarul dotărilor (LINAC, brahiterapie, CT-sim).

Indicatori și definiții

Capacitate (număr/uptime LINAC, personal), număr de ședințe, acces (timp median până la inițiere RT, proporția pacienților cu indicație RT care încep tratamentul), calitate (pondere IMRT/VMAT, indicatori QA), echitate (distribuție regională), cercetare/învățământ (număr formări, stagii, proiecte).

Etică și confidențialitate

Au fost utilizate date agregate și/sau anonimizate; nu au fost colectate informații cu caracter personal. Întrucât analiza folosește date secundare anonimizate, proiectul a fost exceptat de la consimțământ individual, cu respectarea cadrului legal național privind protecția datelor.

Rezultate

Odată cu inițierea PNCC**,** Obiectivul III – asigurarea accesului a cel puțin 80% dintre pacienții oncologici la servicii calitative de diagnostic, tratament și îngrijire – a devenit axa modernizării radioterapiei în Republica Moldova. În 2018 a fost instalat CT-ul dedicat topometriei**,** deschizând calea pentru planificare 3D și standardizare, iar în 2022 a intrat în funcțiune al doilea accelerator liniar, crescând capacitatea, reziliența și acoperirea tehnicilor avansate. Împreună cu programe de calitate și formare, aceste investiții au accelerat tranziția de la tehnicile convenționale către IMRT/VMAT cu impact direct asupra accesului și rezultatelor clinice.

Capacitate și volume tratate

Analiza distribuției pe localizări arată o prevalență a cazurilor sofisticate din punct de vedere ethnic (fig.1): cap și gât și ginecologie domină volumul, urmate de mamar**,** genitourinar și paliativ au ponderi moderate, iar Pulmon și Limfoam**e** reprezintă segmente mai mici. Acest mix clinic sugerează o creștere a complexității planurilor**:** Cap și Gât ce necesită conturare fină a țintelor și protecția unor OAR multiple (glande salivare, măduvă cervicală, trunchi cerebral). Ginecologia combină frecvent teleterapia cu brahiterapie HDR (GammaMed/BRAVOS, tehnică 3D), necesitând integrare dosimetrică și imagistică. Mamar beneficiază de tehnici avansate (planuri tangentiale optimizate/IMRT parțial, hipofracționare), cu impact pe conformitate și sparing-ul OAR (inimă, plămân). În consecință, se conturează o schimbare de paradigmă de la „cantitate**”** la „calitate”: deși volumul total nu crește uniform, proporția cazurilor cu planificare complexă (mai multe câmpuri/arcuri, constrângeri stricte pentru OAR, integrare brahiterapie) este în ascensiune. Aceasta reflectă maturizarea infrastructurii (CT-sim, doi LINAC), standardizarea IMRT/VMAT și utilizarea brahiterapiei 3D, cu potențial de reducere a toxicității și îmbunătățire a rezultatelor clinice**.**

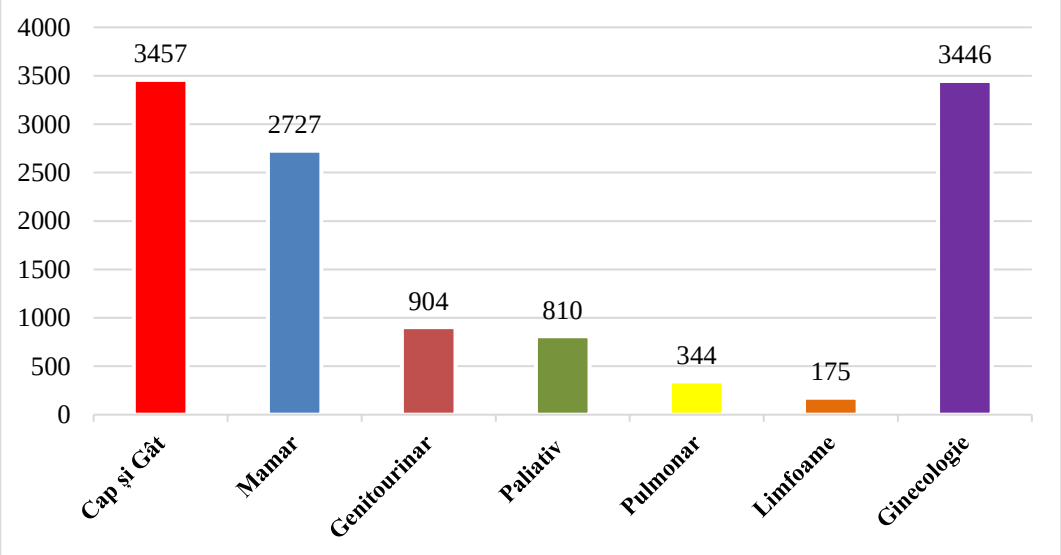


Figura 1. Numărul bolnavilor după localizarea cancerului ce au beneficiat de tratament RT (2022-2024)

În vederea creșterii capacității și a rezilienței, instalat în 2022 un Accelerator Liniar nou cu utilizarea metodei 3D-CRT conform recomandărilor IAEA/NCRP asigurând posibilitatea de mentenanță programată fără întreruperea tratamentelor. Efectul se reflectă prin migrarea volumelor pe VitalBeam și

reducerea impactului defectării Teragam (martie 2024) asupra programului terapeutic. Între 2018 și 2024, serviciul de radioterapie a trecut treptat de la modelul preponderent staționar (AMS) la unul predominant ambulator/staționar de zi (AMSA). Datele agregate indică o scădere a volumului AMS de la 36.623 la 18.143 (50%), concomitent cu o creștere a volumului AMSA de la 7.542 la 17.232 **(**+128%**).** Ponderea tratamentelor livrate în AMSA a crescut de la 17% în 2018 (7.542/44.165) la 44,5% în 2024 (19.713/44.340), reflectând alinierea la practica internațională în care radioterapia se desfășoară preponderent în regim ambulator. Introducerea CT-topometriei (2018)**,** punerea în funcțiune a unui al doilea LINAC (2022) și standardizarea tehnicilor IMRT/VMAT au permis planificare precisă, imobilizare eficientă și verificare imagistică, reducând necesitatea internării clasice. Optimizarea programării (sloturi, triere), dezvoltarea serviciilor de ”day-care**”** (hidratare/antiemetice/analgezie) și protocoalele de management al toxicităților au făcut posibilă aflarea la domiciliu în aceeași zi pentru majoritatea pacienților. Tranziția la AMSA a contribuit la scurtarea timpilor de inițiere**,** creșterea capacității efective (mai multe ședințe/zi, aceleași resurse de paturi), reducerea costurilor pe caz și menținerea continuității tratamentului (mai puține întreruperi legate de logistică).

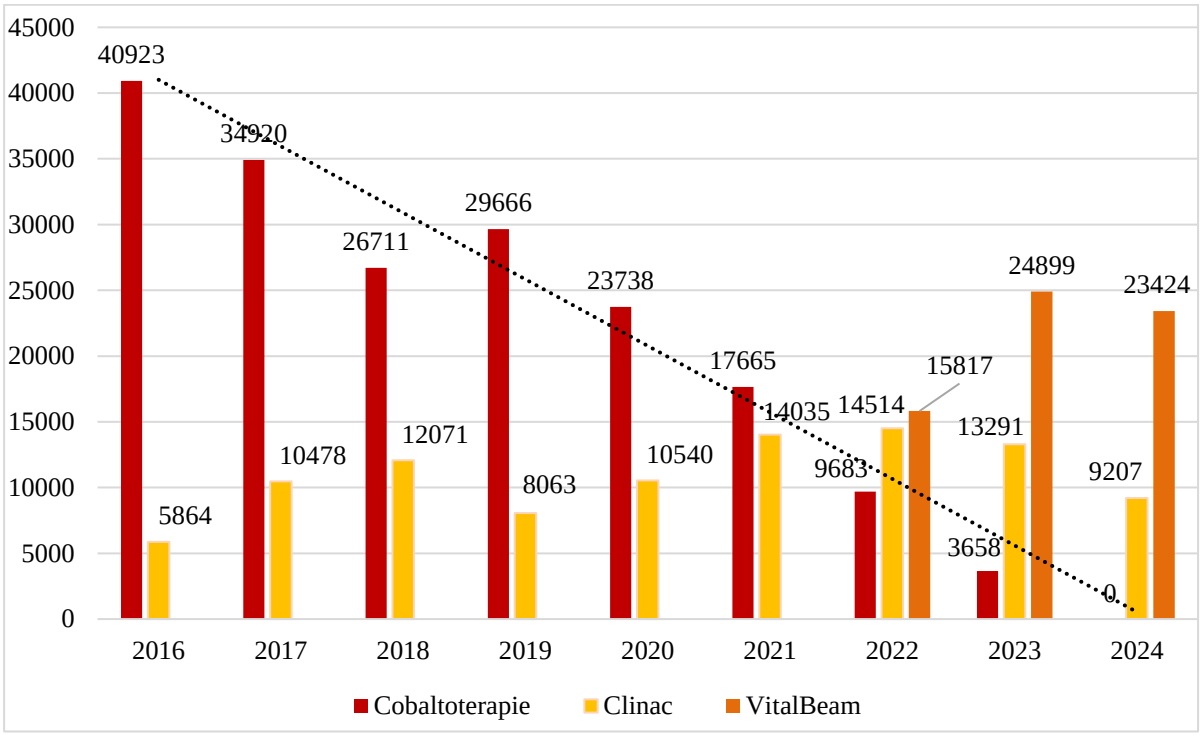


Figura 2. Dinamica numărului de ședințe de radioterapie aplicate în anii 2016–2025

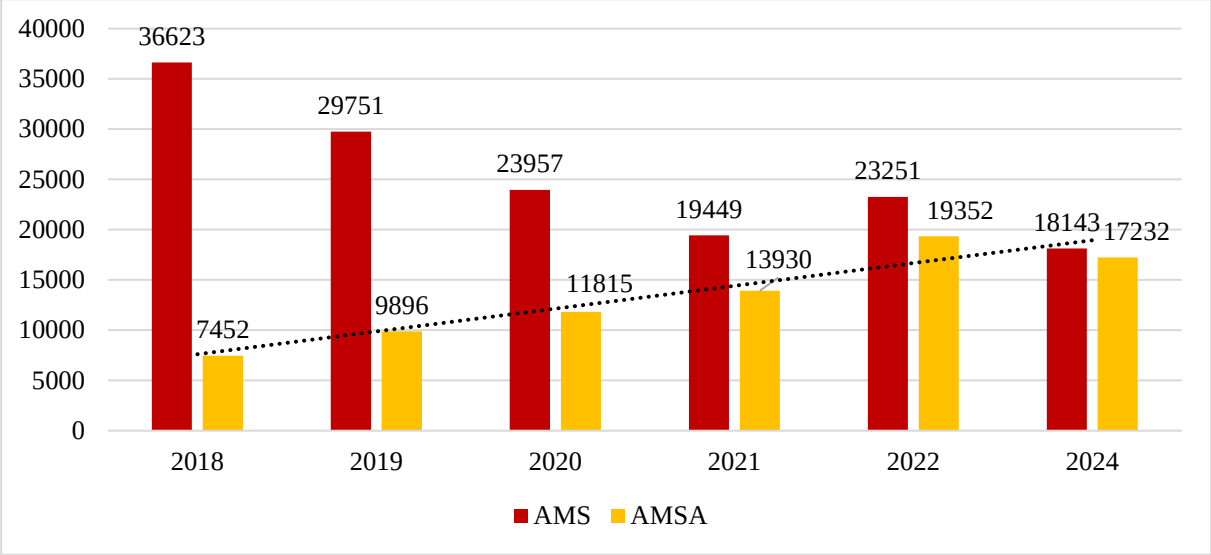


Figura 3. Numărul ședințelor de tratament RT aplicate în cadrul AMS și AMSA (2016-2024)

Pe baza datelor furnizate (AMS = staționar; AMSA = staționar de zi/RT), se observă tranziția accelerată de la cobaltoterapie (Teragam Co-60) către tratamentul pe acceleratoare liniare (Clinac, ulterior VitalBeam), precum și modernizarea brahiterapiei (de la GammaMed Ir-192 la BRAVOS, tehnică 3D) (tab 1).

Tabelul 1. Distribuția volumelor pe echipament – anul 2024

Echipament	AMS	AMSA	Observații
VitalBeam (inst. 04/2022)	**12.652**	**10.772**	Principalul purtător de volum în 2024 (>50% AMS/AMSA)
Clinac (inst. 2009)	3.907	5.300	Volum în scădere odată cu preluarea cazurilor pe VitalBeam
Teragam Co-60 (inst. 2000)	878	467	Defect din martie 2024 → volum minimal
GammaMed Ir-192 (HDR)	706	683	Funcționare ~6 luni în 2024 (tranziție)
BRAVOS (HDR, 3D)	6.484	2.491	Înlocuiește GammaMed; volum crescut post-instalare
Total 2024	**24.627**	**19.713**	

Ajustarea tarifelor la nivelul tehnologiilor moderne are impact important pentru a estima corect costul per pacient și pentru a asigura sustenabilitatea serviciului. În radioterapie, tariful per ședință a crescut de la 359 lei în 2023 la 856 lei în 2024 (o majorare de +497 lei, ≈ +138,5%). Această creștere reflectă tranziția către tehnici avansate (IMRT/VMAT), cerințele extinse de asigurare a calității și mentenanță a acceleratoarelor, consumabilele asociate (inclusiv brahiterapie 3D), precum și investiția în resurse umane înalt specializate. Recalibrarea tarifelor permite bugetarea pe fracții și pe tehnică, contribuie la estimarea realistă a costului per caz (ambulator/spital) și poate susține scurtarea timpilor de inițiere prin acoperirea adecvată a costurilor operaționale. Măsura este aliniată Obiectivului III privind accesul ≥80% la servicii calitative și modernizarea continuă a fluxului terapeutic.

Discuții

În sprijinul Obiectivului III din PNCC (acces ≥80% la servicii calitative), serviciul de radioterapie a participat la programe internaționale de formare și asistență tehnică, aliniate standardelor IAEA/ESTRO/ESMO: MOL6010 (2016–2018): 3 instruiri internaționale pentru echipa multidisciplinară, focalizate pe actualizarea protocoalelor clinice, standardele de QA și elemente de planificare 3D/IMRT. MOL6011 (2018–2024): 1 misiune de experți și 4 traininguri tematice pentru consolidarea fluxurilor clinice, benchmarking dosimetric și optimizarea planificării (3D-CRT/IMRT/VMAT) odată cu extinderea capacității tehnologice (CT-sim, al doilea LINAC). MOL6012 (din 2024): 5 activități de instruire privind IMRT/VMAT, dozimetrie clinică și iod-terapie, cu accent pe integrarea brahiterapiei HDR 3D și pe indicatorii de calitate. Aceste intervenții au accelerat transferul de competențe, au standardizat SOP-urile și au generat rezultate măsurabile: creșterea ponderii cazurilor tratate prin IMRT/VMAT, îmbunătățirea QA (gamma pass rate), dezvoltarea capacității de brahiterapie 3D și producția academică (workshop-uri, prezentări și materiale didactice) aliniată la standardele internaționale.

În încheierea perioadei analizate, a fost finalizată construcția buncărului dedicat (conform recomandărilor IAEA/NCRP privind ecranarea: bariere primare/secundare, labirint de acces, ventilație, alimentare neîntreruptibilă și monitorizare a radiațiilor), ceea ce a permis instalarea și punerea în funcțiune a unui nou accelerator capabil de tehnici IMRT. Această etapă a consfințit trecerea de la telecobalt la LINAC, a sporit reziliența operațională și a extins accesul la IMRT/VMAT. A fost implementat în premieră națională și serviciul de RMN cu anestezie, integrat la nivel instituțional în fluxul de imagistică de diagnostic, cu protocoale comune cu radioterapia pentru cazurile în care informația RMN poate influența planificarea oncologică. Utilitatea diagnostic a serviciului se adresează

în special pediatriei și pacienților cu anxietate, claustrofobie sau tulburări de mișcare, permițând obținerea unor imagini fără artefacte și o stadializare mai precisă. Pentru radioterapie, utilitatea este indirectă în indicații selectate (neuro-oncologie, cap și gât, prostată, ginecologie), fuziunea RMN–CT poate îmbunătăți delimitarea țintelor și a OAR, respectiv selecția planurilor de brahiterapie.

Protocolul include evaluare pre-anestezică, monitorizare continuă și utilizarea de dispozitive MRI-condiționale; traseele sunt adaptate vârstei copilului și particularităților clinice. În baza obiectivului PNCC de ajustare a activităților științifice la standardele internaționale, radioterapia din Republica Moldova a făcut pași concreți către profesionalizare și vizibilitate academică în intervalul 2018–2025. Pe dimensiunea de capacitate și rețele academice, Institutul a consolidat parteneriate internaționale și programe de mentorat (inclusiv cu experți invitați).

În perioada 2022–2025, au fost organizate două conferințe internaționale de radioterapie, un curs internațional dedicat hipofracționării, un program de mentorat în radioterapie cu dr. Horia Vulpe, precum și sesiuni de contouring (live și asincron) pentru standardizarea CTV/OAR și schimbul de bune practici. Aceste activități au creat un cadru solid de transfer de know-how (IMRT/VMAT, IGRT/CBCT, hipofracționare, IA pentru auto-conturare) și au accelerat alinierea la standardele curente. Publicații (2016–2024): 4 articole în reviste de prestigiu (ex. The Lancet, jurnale din portofoliul Elsevier); >10 articole în jurnale regionale/naționale. Comunicări științifice: prezentări la congrese internaționale în Elveția, Turcia, România, Polonia, Marea Britanie ș.a., cu teme privind implementarea tehnicilor avansate, QA și organizarea serviciilor.

Transfer tehnologic și inovație: implementarea inteligenței artificiale (AI) în auto-conturare OAR/CTV și sprijin în planificare; integrare cu brahiterapie 3D; elaborarea și actualizarea SOP-urilor de conturare/planificare aliniate ghidurilor IAEA/ESTRO. Parteneriate și formare: colaborări cu centre internaționale pentru mentorat științific, training în scriere academică și grant writing, consolidând masa critică pentru proiecte aplicative (implementare clinică) și fundamentale (metodologie, modelare radiobiologică, dozimetrie avansată). În prezent, doi studenți doctoranzi își desfășoară studiile în radioterapie, contribuind la consolidarea capacității academice. Totodată, a fost pregătit un proiect privind utilizarea oxigenoterapiei hiperbare (HBOT) în asociere cu radioterapia — cu direcții propuse pe protecția țesuturilor normale, ameliorarea complicațiilor tardive și optimizarea perfuziei tumorale — aflat în etapa de validare metodologică și planificare operațională. operațională.

De asemenea, în septembrie 2025 au fost elaborate și înregistrate 3 inovații în vederea implementării conceptului metodei de utilizare a realității mixte-3D în scop științifico-practic în oncologie, radioterapie externă și brahiterapie. Inițierea acestei abordări va permite o creștere a percepției pacienților față de etapele tratamentului radioterapeutic și a modului de lucru al acceleratoarelor liniare/dispozitivului de brahiterapie, reducând nivelul de stres și anxietate și ajutând la creșterea confortului în timpul ședințelor. Conceptul dat a fost destinat de asemenea studenților și medicilor rezidenți în timpul seminarelor și cursurilor de oncologie, fiind un suport teoretico-practic în însușirea particularităților clinico-anatomice a tumorilor, opțiunilor de tratament și planificare a ședințelor de radioterapie într-un mod interactiv, personalizat și integrat prin dispozitive și ochelari cu Realitate Virtuală (VR) și/sau Augmentată (AR).

În următoarea perioadă, serviciul de radioterapie își propune o creștere calitativă prin trei direcții complementare. Mai întâi, implementarea SBRT (Radioterapia Stereotaxică) pentru indicații selectate (pulmonar periferic, metastaze vertebrale/osoase, ulterior ficat/prostată) va fi susținută de maturizarea infrastructurii (CT 4D, IGRT zilnic cu CBCT de înaltă calitate, masă 6D, verificări stricte ale MLC) și de o dozimetrie de câmp mic riguroasă, cu verificări end-to-end pe fantome. Beneficiile preconizate sunt control local superior, scurtarea tratamentului și degrevarea listelor de așteptare, cu validarea protocoalelor. În al doilea rând, dezvoltăm radioterapia cu anestezie/sedare pentru copii, printr-un traseu

sigur și prietenos construit împreună cu anestezia pediatrică: simulare cu imobilizare dedicată, educație părinte-copil, check-list pre-sedare și monitorizare continuă în buncăr (ECG, SpO_2, capnografie). Obiectivul este reducerea anxietății și asigurarea finalizării tratamentului fără întreruperi, cu operaționalizare progresivă în 2025–2026.

În al treilea rând, lansăm un program curricular pentru rezidenți axat pe radioterapie, armonizat cu ESTRO Core Curriculum, centrat pe competențe practice (conturare/planificare IMRT/VMAT/IGRT**,** SBRT, brahiterapie HDR 3D, QA clinic și de mașină, utilizarea AI în conturare). Predarea va integra laboratoare de planificare și simulatoare VR/AR, evaluări. Împreună, aceste inițiative fixează trecerea definitivă de la „cantitate" la **calitate**, prin tehnologii avansate, siguranță sporită și formare standardizată a personalului, cu impact direct asupra accesului echitabil și rezultatelor clinice. Persistă însă bariere: timp de inițiere încă variabil, concentrare geografică într-un singur centru, deficit de personal (medici RT, fizicieni, tehnologi) și dependența de mentenanță pentru a asigura uptime ridicat. Soluții: hipofracționare acolo unde este sigură, tele-revizuire de planuri și rețea regională cu puncte de simulare/planificare, contracte de mentenanță preventivă și pachete de piese critice, curriculum standardizat pentru rezidenți (aliniat ESTRO) și programe de retenție.

Concluzii

Perioada 2016–2025 a însemnat o tranziție importantă pentru serviciul de radioterapie din Moldova, însumând trecerea de la un parc învechit la capacități moderne, sprijinite de autorități și parteneri internaționali, o creștere a accesului la tehnici avansate și îmbunătățirea calității tratamentului. Lansarea proiectelor enumerate au constituit un pas important în implementarea Programului Național de combatere a Cancerului. În contextul creșterii continue a incidenței cancerului la nivel global și național, investițiile în infrastructura și resursele umane din domeniul radioterapiei au devenit o prioritate strategică pentru sistemul de sănătate, propunând să răspundă eficient nevoilor populației. Pentru a transforma aceste câștiguri în rezultate sustenabile pe termen lung, e nevoie de continuitate în finanțare, achiziții de echipamente, dezvoltarea personalului și sisteme robuste de asigurare a calității.

Bibliografie

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M: The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. Cancer 2005; 104: 1129-1137

2. Baskar, Rajamanickam, et al. "Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions." International Journal of Medical Sciences, vol. 9, no. 3, 27 Feb. 2012, pp. 193–199, https://doi.org/10.7150/ijms.3635.

ROLUL SCREENINGULUI ÎN DEPISTAREA PRECOCE A CANCERULUI GLANDEI MAMARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.06

Sofroni Larisa[1], dr. hab. șt. med., prof. cercet., **Bacalîm Lilia**[2], dr. șt. med., conf. univ., **Cotruță Alexandru**[1], dr. șt. med., **Sochircă Diana**[3], dr. șt. med.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova,

[2] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova,
[3] Centrul Medical Repromed, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă una din problemele medico-sociale prioritare în RM, având un impact major asupra stării de sănătate. In structura morbidităţii feminine se plasează pe I loc și reprezentă în jur de 15 % din morbiditatea oncologică. Anual se iau la evidență în jur de 1200 paciente, iar în RM stau la evidență în jur de 12.000 paciente cu CGM.

Materiale și metode: În conformitate cu PNCC (2016-2025), obiectivul 2 - Sporirea cu 25% a ratei de depistare precoce a cancerului în RM, s-a propus inițierea programului de screening al CGM, care a fost reglementat de PCN Cancerul glandei mamare și Standardul național al procedurilor operaționale de screening. Screeningul a demarat în XI. 2018, iar în periaoada 2020-2021 activitatea a fost sistată din cauza pandemiei. Au fost incluse în screening femeile asimptomatice cu vârsta de 50 - 70 ani. Investigația mamografică a fost efectuată în 2 proiecții. S-a preconizat repetarea investigației la fiecare 2 ani, timp de 10 ani.

Rezultate: În perioada anilor 2018-2022 au fost efecuate în total 26.895 de investigații mamografice: în anul 2018 – 3.038, în 2019- 14.171, în 2020- 521, în 2021-2.963, în 2022- 5.302 mamografii. Din cele 26895 investigații la 2638 femei au fost depistate patologii localizate, care au corespuns: BIRADS III- 2314, BIRADS IV- 237 și BIRADS V- 87 cazuri. Pentru investigații suplimentare s-au prezentat la CCD IMSP Institutul Oncologic 1808 femei, care au fost examinate clinic și USG, iar la depistarea proceselor localizate în GM s-au efectuat puncții diagnostice cu ac fin. Din numărul total de femei examinate (1808) la 291 (16,1%) au fost depistate patologii localizate ale GM: la 74 (4,1%) paciente s-au depistat procese maligne, suspecție la cancer - la 123 (6,7%) femei, MFC forma localizată – la 56 (3,2 %), tumori benigne- la 7 (0,4%), alte patologii - la 31 (1,7%) persoane. Dacă ne referim la repartizarea pacientelor cu CGM conform stadiului maladiei, în st. 0 (*in situ*) au fost depistate 3 paciente, în st. I- 11 , în st. IIa și IIb - 47, în st. III- 12 și în st. IV- 1 pacientă. După stabilirea diagnosticului pacientele au urmat tratament în conformitate cu PCN și ghidurile internaționale și naționale.

Concluzii: 1. CGM este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Pentru a îmbunătăți eforturile de depistare precoce a cancerului a fost necesar de implementat programul de screening. Cu părere de rău, din considerente economico-financiare, care denotau cheltuieli majore pentru acest program, rata de acoperire a populației feminine a RM a fost doar de 2,6%. **2.** La nivel international, după implementarea programelor de screening, se preconizează scăderea cu 10%-15% a stadiilor avansate de cancer, cu reducerea considerabilă a costului cazului tratat și micșorarea numărului deceselor premature în cancerul de sân.

Cuvinte cheie: cancer mamar, screening, depistare precoce.

DEZVOLTAREA MEDICINII NUCLEARE DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN CADRUL PNCC 2016–2025

https://doi.org/10.67266/onco25.07

Mîndruța-Stratan Rodica[1,2], dr. șt. med, conf. univ., medic oncolog chirurg, **Baltaga Ruslan**[1,2], dr. șt. med, conf. univ., **Simionica Olga**[1,2], șef Laborator de Medicină nucleară, **Sofia Topală**[1,2], **Rusnac Galina**[2], Șef Serviciul Radioprotecție și Securitate Radiologică

[1] Programul Național de Control al Cancerului 2016-2025;
[2] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Dezvoltarea medicinii nucleare în Republica Moldova (RM) a început în 1958 prin deschiderea primului laborator, a cunoscut o expansiune semnificativă până în anii ’90, urmată de un declin generat de uzura echipamentelor și lipsa resurselor, iar în prezent este concentrată în patru centre certificate din Chișinău, cu servicii dedicate atât adulților, cât și copiilor. Programul Național de Control al Cancerului (PNCC) 2016–2025 a avut ca obiectiv consolidarea capacităților de diagnostic și tratament în oncologie prin integrarea metodelor moderne de medicină nucleară. Principalele provocări identificate au fost: nevoia epidemiologică ridicată determinată de numărul mare de pacienți oncologici, infrastructura insuficientă, ce nu acoperă integral necesarul de investigații și monitorizare, și barierele de acces legate de distanță, costuri și resurse limitate – aspecte care au subliniat rolul strategic al PNCC în modernizarea domeniului.

Materiale și metode: PNCC a servit garant pentru suportul Agenției Internaționale pentru Energie Atomică (AIEA) prin două proiecte majore. Primul, MOL 6012 „Increasing accessibility to high-quality cancer management services” (2019–2025), aflat în etapa de finalizare, a vizat extinderea accesului pacienților oncologici la servicii moderne de medicină nucleară prin consolidarea infrastructurii și instruirea personalului. Al doilea, 2024001 „Modernization of Nuclear Medicine Centre” (2026–2028), se află la etapa de inițiere și prevede dotarea tehnică ulterioară, precum și implementarea tehnologiilor avansate de diagnostic și tratament în conformitate cu standardele internaționale de siguranță și radioprotecție.

Rezultate: Prin intermediul proiectului MOL 6012, aproape finalizat, se introduce procedura inovativă de diagnostic în RM (biopsia nodulului santinelă) și tratament (terapia cu iod radioactiv). Vizitele de lucru și evaluările de tip ImPACT a experților AIEA au confirmat necesitatea critică de modernizare. Peste 13.000 de investigații de medicină nucleară au fost efectuate în IMSP IO, reflectând o creștere semnificativă a accesului pacienților la servicii specializate. Proiectul 2024001 marchează începutul unei noi etape de dezvoltare, cu accent pe modernizarea echipamentelor și extinderea capacităților diagnostice și terapeutice, cât și dezvoltarea unui laborator de Teranostic dotat cu Ciclotron.

Concluzii: Programul Național de Control al Cancerului a constituit o platformă strategică pentru dezvoltarea medicinii nucleare în Republica Moldova, prin atragerea suportului internațional, modernizarea infrastructurii și extinderea spectrului de investigații și tratamente oncologice. Rezultatele obținute reprezintă fundamentul pentru inițierea unei noi etape de dezvoltare post-2025, orientată spre creșterea calității și accesibilității serviciilor.

Cuvinte-cheie: medicină nucleară, controlul cancerului, AIEA, modernizare.

THE DEVELOPMENT OF NUCLEAR MEDICINE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA WITHIN THE FRAMEWORK OF THE PNCC 2016–2025

https://doi.org/10.67266/onco25.08

Mîndruța-Stratan Rodica[1,2], MD, PhD, **Baltaga Ruslan**[1,2], MD, PhD, **Simionica Olga**[1,2], head of Nuclear Medicine Laboratory, **Sofia Topală**[1,2], **Rusnac Galina**[2], head of Radioprotection and Radiological Security Service

[1] National Cancer Control Program 2016-2025;
[2] PMSI Institute of Oncology.

Introduction: The development of nuclear medicine in the Republic of Moldova (RM) began in 1958 with the opening of the first laboratory. It experienced significant expansion until the 1990s, followed by a decline caused by equipment wear and tear and lack of resources. Currently, nuclear medicine is concentrated in four certified centers in Chișinău, with services dedicated to both adults and

children. The National Cancer Control Program (PNCC) 2016-2025 aimed to strengthen diagnostic and treatment capacities in oncology by integrating modern methods of nuclear medicine. The main challenges identified were: high epidemiological need due to the large number of cancer patients, insufficient infrastructure that does not fully cover the need for investigations and monitoring, as well as barriers to access related to distance, costs, and limited resources — issues that highlighted the strategic role of the PNCC in modernizing the field.

Materials and methods: PNCC served as guarantor for the support of the International Atomic Energy Agency (IAEA) through two major projects. The first, MOL 6012 "Increasing accessibility to high-quality cancer management services" (2019–2025), which is in the process of being completed, aimed to expand access for cancer patients to modern nuclear medicine services by strengthening infrastructure and training staff. The second, 2024001 "Modernization of Nuclear Medicine Centre" (2026–2028), is in the initiation phase and provides for further technical equipment and the implementation of advanced diagnostic and treatment technologies in accordance with international safety and radiation protection standards.

Results: Through the MOL 6012 project, which is nearing completion, an innovative diagnostic procedure (sentinel node biopsy) and treatment (radioactive iodine therapy) are being introduced in Moldova. Working visits and ImPACT assessments by IAEA experts have confirmed the critical need for modernization. Over 13,000 nuclear medicine investigations have been performed at PMSI Institute of Oncology, reflecting a significant increase in patient access to specialized services. Project 2024001 marks the beginning of a new stage of development, with a focus on modernizing equipment and expanding diagnostic and therapeutic capacities, as well as developing a Teranostic laboratory equipped with a Cyclotron.

Conclusions: The National Cancer Control Program has been a strategic platform for the development of nuclear medicine in the Republic of Moldova, attracting international support, modernizing infrastructure, and expanding the range of oncological investigations and treatments. The results achieved represent the foundation for initiating a new stage of development post-2025, focused on increasing the quality and accessibility of services.

Key words: nuclear medicine, cancer control, IAEA, modernization.

PROGRESUL HEMATOLOGIEI PRIN PRISMA IMPLEMENTĂRII PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL CANCERULUI

THE HEMATOLOGY ADVANCES WITHIN THE PRISM OF IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROGRAM FOR CANCER CONTROL

https://doi.org/10.67266/onco25.09

Musteața Vasile[1,2] MD, PhD, MPH, Assoc. Prof., **Bulat Iurie**[1,2] MD, PhD, Univ. Prof., Mîndruța-Stratan **Rodica**[2], MD, PhD, Assoc. Prof., **Sghibneva-Bobeico Nina**[2] MD, PhD fellow, **Munteanu Victor**[2] MD

[1]*Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova
[2] PMSI Institute of Oncology, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction: Moldova's National Program for Cancer Control (NPCC), approved for 2016-2025, aimed to decrease cancer mortality by 7% by 2025 via improved early detection, universal access to treatment, the equitable expansion of essential oncology drugs and palliative care, and the development of the National Cancer Registry to enhance data analysis and personalized cancer

management. Recent progress included the extent of breast cancer screening centers, establishing a National Colposcopy Network, and creating the National Cancer Registry system to digitalize and improve health data management for cancer care.

Objective: This research aimed to evaluate the impact of NPCC on hematology service from the Republic of Moldova.

Materials and methods: This descriptive and cohort study included prospective and retrospective patients (pnts) with multiple myeloma (MM) and coagulation disorders treated and followed-up between 2019 and 2024 in the hematology daily ward of the Oncology Institute. Coagulation disorders included hemophilia A, hemophilia B and *von Willebrand disease* (VWD), proved by a review of family and medical history, blood tests, including clotting factor assays and genetic tests. The diagnosis of MM was confirmed by a complex of blood tests (including serum protein electrophoresis and quantitative immunoglobulin tests to detect M-protein, complete blood count), and bone marrow aspiration to check for malignant plasma cells.

Results: New treatment options for MM patients comprised proteasome inhibitors (bortezomib) and immunomodulators (lenalidomide). These antineoplastic drugs were used as a single-agent chemotherapy and combined chemotherapy (VRD regimen) according to the National Clinical Protocol – 190 Multiple myeloma and ESMO / EHA / NCCN guidelines and clinical recommendations. First-ever, in 2024 114 vials of bortezomib were administered in hematology daily ward in 18 pnts. First-ever, Lenalidomide was used in 2024 as follows: 28 caps of 10 mg in 1 pnt, 252 caps of 25 mg in 5 pnts. The responses were achieved and maintained in all MM pnts. Replacement therapy with coagulation factors were administered in pnts with hemophilias A and B, VWD according to the National Clinical Protocol – 191 Hemophilia in adult and EHA / SRH guidelines. The dynamics of coagulation factors usage proved to be sustainable. Coagulation factor VIII was administered annually in hemophilia A as follows: 1500 doses in 42 pnts – 2019, 3841 doses in 60 pnts – 2020, 5870 doses in 90 pnts – 2021, 6694 doses in 61 pnts – 2022, 6980 doses in 72 pnts – 2023, 7140 doses in 68 pnts – 2024. Coagulation factor IX was used in hemophilia B as follows: 180 doses in 7 pnts – 2019, 400 doses in 8 pnts – 2020, 348 doses in 9 pnts – 2021, 480 doses in 9 pnts – 2022, 728 doses in 8 pnts – 2023, 672 doses in 7 pnts – 2024. Coagulation factor in VWD was administered annually as follows: 60 doses in 3 pnts – 2020, 100 doses in 4 pnts – 2021, 300 doses in 7 pnts – 2022, 340 doses in 12 pnts – 2023, 400 doses in 18 pnts – 2024. The bleeding events in pnts with coagulation disorders regressed faster and became much rare. The ECOG-WHO score was increased in all pnts with MM and coagulation disorders.

Conclusions: NPCC exerts a highly valuable impact on hematology service and pnts' management at the Institute of Oncology. Pnts with MM and coagulation disorders gained an equitable and sustainable access to the modern medications, which significantly improved life expectance and quality.

Keywords: National Program for Cancer Control, multiple myeloma, hemophilia, *von Willebrand disease*, management, quality of life.

DEZVOLTAREA DOMENIULUI ONCOLOGIEI PEDIATRICE ÎN CADRUL PNCC 2016-2025

https://doi.org/10.67266/onco25.10

Mîndruța-Stratan Rodica[1,2], dr. șt. med, conf. univ., medic oncolog chirurg**, Baltaga Ruslan**[1,2], dr. șt. med, conf. univ., director IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, **Natalia Lisita**[2]**,** medic oncopediatru, **Rodica Golban**[2]**,** medic hematolog-oncolog pediatru, **Natalia Vîlcu-Bajurean**[3], MPH**.**

[1] Programul Național de Control al Cancerului 2016-2025;
[2] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova;
[3] Asociația de părinți ai copiilor cu cancer „Viața fără leucemie”

Introducere: Tratamentul copiilor cu tumori solide și hemoblastoze în Republica Moldova, separat de cel al adulților, a demarat în anul 1990 odată cu instituirea în cadrul Institutului Oncologic din Republica Moldova a secției Oncopediatrie. Este singura unitate medicală din țară acreditată să presteze servicii medicale de înaltă calitate pacienților copii diagnosticați cu hemoblastoze, tumori solide maligne și benigne, inclusiv tratamentul chirurgical, chimioterapeutic, radioterapeutic, paliativ. Realizările importante pe plan internațional în domeniul oncohematologiei pediatrice au impus dezvoltarea în cadrul PNCC a acțiunilor menite să contribuie la ridicarea ratei de supraviețuire a copiilor cu cancer, și îmbunătățirea condițiilor de tratament și îngrijire.

Materiale și metode: Studiul se bazează pe analiza datelor statistice accesibile pentru perioada 2016–2024, rapoartele de activitate ale secției Onco-Hematologie pediatrică pentru perioada respectivă, legislația relevantă și documentele de politici în domeniul Onco-Hematologiei pediatrice internaționale. Au fost evaluate dinamica internărilor, implementarea traseului pacientului, mecanismele de ridicare a gradului de profesionalism a echipei medicale. De asemenea, au fost studiate opiniile părinților copiilor cu maladii oncologice și punctele de vedere al ONG-urilor active in domeniul dat.

Rezultate: În Republica Moldova, incidența anuală a cazurilor noi de cancer pediatric se menține constant, cu aproximativ 100–120 de pacienți, în concordanță cu datele epidemiologice internaționale. Prognosticul bolilor oncologice este considerabil mai bun în oncologia pediatrică, comparativ cu adulții, astfel aproximativ 70-80% dintre copii sunt supraviețuitori de lungă durată, dacă boala este diagnosticată la timp și este tratată corect. Implementarea metodei de diagnostic prin flowcitometrie, în cadrul Programului Național de Control al Cancerului, a reprezentat un progres semnificativ în evaluarea și tratamentul hemoblastozelor. Totodată, colaborarea internațională prin platforma St. Jude Global Alliance și implicarea organizațiilor neguvernamentale au contribuit la îmbunătățirea abordărilor terapeutice și la susținerea psiho-socială a pacienților și familiilor acestora.

Concluzii: Implementarea PNCC 2016–2025 a contribuit la progrese în diagnosticul și tratamentul cancerului pediatric, ceea ce reflectă o evoluție pozitivă în gestionarea hemoblastozelor și tumorilor solide la copii. Implementarea tehnologiilor moderne, precum flowcitometria, și integrarea în rețele internaționale de colaborare au contribuit semnificativ la creșterea calității actului medical. Cu toate acestea, absența unui registru național al cancerului pediatric rămâne o limitare majoră în evaluarea exactă a indicatorilor de supraviețuire. Consolidarea colaborărilor interinstituționale și valorificarea parteneriatelor internaționale sunt esențiale pentru dezvoltarea durabilă a serviciilor medicale pentru pacienți copii diagnosticați cu cancer.

Cuvinte-cheie: oncologie pediatrică, PNCC, flowcitometrie, colaborare, Republica Moldova

DEVELOPMENTS IN PEDIATRIC ONCOLOGY UNDER THE NATIONAL CANCER CONTROL PROGRAM (NCCP) 2016–2025

https://doi.org/10.67266/onco25.11

Mîndruță-Stratan Rodica[1,2]**,** MD, PhD, **Baltaga Ruslan**[1,2]**,** MD, PhD, **Lisița Natalia**[2]**,** pediatric oncologist, **Rodica Golban**[2], pediatric hematologist-oncologist, **Natalia Vîlcu-Bajurean**[3], MPH

[1] National Cancer Control Program 2016–2025;
[2] Oncology Institute of Moldova;
[3] Parent Association „Viața fără leucemie”

Introduction: The specialized treatment of children with solid tumors and hemoblastoses in the Republic of Moldova was initiated in 1990 with the founding of the Pediatric Oncology Department at the Oncological Institute. This department remains the only accredited medical facility in the country dedicated to delivering high-quality care to pediatric patients diagnosed with malignant and benign solid tumors and hemoblastoses. Services include surgical, chemotherapeutic, radiotherapeutic, and palliative interventions. Significant international advancements in pediatric oncohematology have guided the development of strategic actions within the National Cancer Control Program (NCCP), aimed at improving survival rates among children with cancer and enhancing the overall quality of treatment and care.

Materials and Methods: This study draws upon statistical data available for the period 2016–2024, alongside activity reports from the Pediatric Onco-Hematology Department, relevant national legislation, and international policy documents in pediatric oncohematology. It evaluates trends in hospital admissions, the implementation of structured patient care pathways, and strategies aimed at enhancing the professional competencies of the medical team. Additionally, the study incorporates insights from parents of children with oncological conditions and considers the perspectives of active non-governmental organizations working in this field.

Results: In the Republic of Moldova, the annual number of newly diagnosed pediatric cancer cases remains stable, ranging between 100 and 120 patients—consistent with global epidemiological trends. Pediatric oncology offers a significantly more favorable prognosis than adult oncology, with approximately 70–80% of children achieving long-term survival when the disease is diagnosed early and treated appropriately. The introduction of flow cytometry diagnostics under the National Cancer Control Program has marked a major advancement in the assessment and management of hemoblastoses. Moreover, international collaboration through the St. Jude Global Alliance and the active involvement of non-governmental organizations have played a key role in enhancing therapeutic strategies and providing psychosocial support to both patients and their families.

Conclusions: The implementation of the National Cancer Control Program (NCCP) 2016–2025 has led to notable advancements in the diagnosis and treatment of pediatric cancer, marking a positive shift in the management of hemoblastoses and solid tumors in children. The integration of modern technologies, such as flow cytometry, along with participation in international collaboration networks, has significantly elevated the quality of medical care. However, the lack of a national pediatric cancer registry remains a critical barrier to accurately measuring survival outcomes. To ensure the sustainable development of pediatric oncology services, it is essential to strengthen interinstitutional cooperation and fully leverage international partnerships

Keywords: pediatric oncology, NCCP, flow cytometry, collaboration, Republic of Moldova.

IMPACTUL PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL CANCERULUI 2016-2025 ASUPRA SERVICIULUI DE ONCOLOGIE MEDICALĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.12

Calistru Vasile-Augustin[2,4], MD, **Mîndruță-Stratan Rodica**[1,2], MD, PhD, **Bulat Iurie**[1,2,4], Prof. univ. MD, PhD, **Baltaga Ruslan**[1,2], MD, PhD, **Clecicov Marta**[1,2], MD, PhD, **Lungu Viorica**[2], MD, **Marciuc Lidia**[2], MD, **Tatar Ana**[2], asist. med, **Josu Mariana**[2], asist. med., **Prisăcaru Ion**[3], **Buga Diana**[3]; **Sochirca Adrian**[2], farmacist

[1] Programul Național de Control al Cancerului 2016-2025
[2] IMSP Institutul Oncologic din Moldova
[3] Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
[4] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Introducere: Serviciul de oncologie medicală din Republica Moldova are o tradiție de aproape șapte decenii, fiind istoric consolidat în jurul IMSP Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IO) și a unei rețele de centre regionale. Atât creșterea incidenței și prevalenței patologiilor oncologice, cât și a numărului de spitalizări la IMSP IO au determinat necesitatea implementării Obiectivului nr.3 din Programul Național de Control al Cancerului (PNCC) 2016–2025, axat pe modernizarea infrastructurii și descentralizarea serviciilor.

Materiale și metode: Studiul se bazează pe analiza datelor statistice naționale (2016–2024), documente legislative recente și rapoarte privind finanțarea terapiei oncologice sistemice. Au fost evaluate dinamica internărilor, utilizarea staționarului de zi, implementarea traseului pacientului și mecanismele de instruire a personalului medical.

Rezultate: În perioada analizată, incidența patologiei oncologice a crescut cu 45%, iar prevalența cu aproape 80%. Numărul spitalizărilor în secțiile de oncologie medicală s-a majorat de la 8.918 la 15.723, iar vizitele în staționarul de zi – de la 6.345 la 9.661. În vederea optimizării fluxului de pacienți la IMSP IO, PNCC a introdus măsuri de deconcentrare a chimioterapiei și de consolidare a Consiliilor Multidisciplinare Oncologice. Până la finalul anului 2025, cinci spitale raionale vor fi pregătite pentru implementarea tratamentului oncologic sistemic. Fondurile alocate pentru achiziția de medicamente oncologice au totalizat 157,6 milioane lei în perioada 2018-2025, cu preponderență pentru terapii țintite de generație nouă, costisitoare (cu raportare personificată) și hormonoterapie.

Concluzii: Implementarea PNCC 2016–2025 contribuie la modernizarea și extinderea accesului la tratamente oncologice contemporane, prin regionalizarea chimioterapiei, reducerea fluxului de pacienți către IMSP IO și optimizarea utilizării resurselor. Totuși, creșterea constantă a incidenței oncologice impune continuarea reformelor și consolidarea sustenabilității financiare și instituționale a serviciului de oncologie medicală.

Cuvinte-cheie: oncologie medicală, PNCC, chimioterapie, hormonoterapie, deconcentrare.

IMPACT OF THE NATIONAL CANCER CONTROL PROGRAM 2016–2025 ON THE MEDICAL ONCOLOGY SERVICE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.13

Calistru Vasile-Augustin[2,4], MD, **Mîndruță-Stratan Rodica**[1,2], MD, PhD, **Bulat Iurie**[1,2,4], Prof. univ. MD, PhD, **Baltaga Ruslan**[1,2], MD, PhD, **Clecicov Marta**[1,2], MD, PhD, **Lungu Viorica**[2], MD, **Marciuc Lidia**[2], MD, **Tatar Ana**[2], asist. med, **Josu Mariana**[2], asist. med., **Prisăcaru Ion**[3], **Buga Diana**[3]; **Sochirca Adrian**[2], pharrmacist

[1] National Cancer Control Program 2016–2025

[2] PMSI Oncology Institute of Moldova;

[3] Ministry of Health of the Republic of Moldova;

[4] Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău

Introduction: The medical oncology service in the Republic of Moldova has a tradition of nearly seven decades, historically consolidated around the IMSP Oncology Institute of Moldova (IMSP IO) and a network of regional centers. Both the increasing incidence and prevalence of oncological diseases, as well as the rising number of hospitalizations at IMSP IO, highlighted the need for implementing Objective No. 3 of the National Cancer Control Program (NCCP) 2016–2025, focused on infrastructure modernization and service decentralization.

Materials and Methods: The study is based on the analysis of national statistical data (2016–2024), recent legislative documents, and reports on the financing of systemic oncological therapy. Evaluations included the dynamics of hospital admissions, the use of day hospital services, the implementation of the patient care pathway, and mechanisms for training medical personnel.

Results: During the analyzed period, the incidence of oncological diseases increased by 45%, while prevalence rose by nearly 80%. The number of hospitalizations in medical oncology departments grew from 8,918 to 15,723, and day hospital visits increased from 6,345 to 9,661. To optimize patient flow at IMSP IO, the NCCP introduced measures for the decentralization of chemotherapy and for strengthening Multidisciplinary Tumor Boards. By the end of 2025, five district hospitals are expected to be prepared for the implementation of systemic oncological treatment. Funds allocated for the procurement of oncological medicines totaled 157.6 million lei during 2018–2025, mainly for costly new-generation targeted therapies (with personalized reporting) and hormone therapy.

Conclusions: The implementation of the NCCP 2016–2025 contributes to the modernization and expansion of access to contemporary oncological treatments through the regionalization of chemotherapy, reduction of patient flow to IMSP IO, and optimization of resource utilization. However, the steady increase in cancer incidence requires the continuation of reforms and the strengthening of the financial and institutional sustainability of the medical oncology service.

Keywords: medical oncology, NCCP, chemotherapy, hormone therapy, decentralization.

SISTEMUL MEDICAL DIN REPUBLICA MOLDOVA ȘI TRASEUL PACIENTULUI CU PATOLOGIE ONCOLOGICĂ OCULARĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.14

Cușnir Valeriu Nicon[1,2], dr. hab., șt. med., **Dumbrăveanu Lilia**, dr. șt. med., conf. univ., **Mîndruța-Stratan Rodica**, dr. șt. med., conf. univ., **Lupan Valentina**, dr. șt. med., conf. univ., **Cușnir Vitalie**, dr. șt. med., asist. univ., **Șontea Ana**, medic resident, **Munteanu-Rogaciov Ana**, medic rezident, **Bobescu Doina,** asist. univ.

[1] USMF "Nicolae Testemițanu"
[2] Catedra Oftalmologie și Optometrie USMF "Nicolae Testemițanu"

Introducere: Neoplaziile oculare fac parte din spectrul patologiilor oncologice cu impact major asupra sistemului vizual, având consecințe semnificative atât asupra funcției vizuale, cât și asupra calității vieții pacienților. Acestea pot afecta diverse structuri ale globului ocular și anexelor – pleoapele, conjunctiva, coroida, retina sau nervul optic. Detectarea și tratamentul precoce reprezintă elemente esențiale pentru prevenirea complicațiilor severe și menținerea funcționalității vizuale.

1. Depistarea și diagnosticul: Depistarea timpurie constituie un aspect fundamental, întrucât inițierea rapidă a tratamentului determină un prognostic favorabil.

- Consultul oftalmologic are rolul de a evalua acuitatea vizuală, aspectul segmentelor anterioare și posterioare ale ochiului, precum și identificarea modificărilor suspecte.

- Investigațiile imagistice utilizate frecvent includ tomografia în coerență optică (OCT), ecografia oculară, tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), metode care permit evaluarea extensiei și delimitarea procesului tumoral.

- Examinarea histopatologică rămâne standardul de confirmare a diagnosticului, fiind realizată în laboratoarele specializate ale Institutului Oncologic.

2. Abordarea multidisciplinară: Managementul oncologiei oculare necesită implicarea unei echipe multidisciplinare. Oftalmologul colaborează cu oncologul, radioterapeutul, chirurgul și alți specialiști, contribuind la stabilirea unei strategii terapeutice individualizate, adaptate fiecărui caz. Această colaborare permite alegerea celei mai eficiente metode de tratament, cu scopul de a obține controlul bolii și, atunci când este posibil, conservarea funcției vizuale.

3. Tratamentul: Terapia oncologică oculară presupune aplicarea unor metode variate, în funcție de localizarea, dimensiunea și stadiul tumorii:

- Chirurgia: enucleerea (îndepărtarea globului ocular), excizia formațiunii tumorale sau proceduri reconstructive.

- Radioterapia: aplicată local (brahiterapie, prin utilizarea plăcuțelor radioactive) sau prin iradiere externă.

- Chimioterapia și imunoterapia: utilizate în formele avansate sau cu risc de metastazare.

- Terapia fotodinamică și laserul: metode moderne, recomandate în situații selectate.

Obiectivul principal al tratamentului constă nu doar în eradicarea bolii, ci și în conservarea vederii și îmbunătățirea calității vieții pacientului.

4. Monitorizarea și reabilitarea: urmărirea periodică post-terapeutică are ca scop detectarea recidivelor și a eventualelor complicații. În paralel, pacienții beneficiază de suport psihologic, menit să faciliteze adaptarea la impactul emoțional și social al diagnosticului și tratamentului oncologic.

5. Provocări și direcții de îmbunătățire:

- Accesul la tehnologii moderne: în Republica Moldova există limitări privind disponibilitatea unor metode de diagnostic și tratament avansat.

- Educația și conștientizarea populației: campaniile de informare medicală sunt indispensabile pentru depistarea precoce și prezentarea timpurie la medic.

- Dezvoltarea continuă a domeniului: oncologia oculară se află într-un proces constant de modernizare. Se depun eforturi pentru asigurarea accesului pacienților la servicii medicale de calitate, prin alinierea la standarde internaționale și implementarea protocoalelor terapeutice actualizate.

THE MEDICAL SYSTEM OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA AND THE PATHWAY OF THE PATIENT WITH OCULAR ONCOLOGIC PATHOLOGY

https://doi.org/10.67266/onco25.15

Cușnir Valeriu Nicon[1,2], dr. hab., șt. med., **Dumbrăveanu Lilia**, dr. șt. med., conf. univ., **Mîndruța-Stratan Rodica**, dr. șt. med., conf. univ., **Lupan Valentina**, dr. șt. med., conf. univ., **Cușnir Vitalie**, dr. șt. med., asist. univ., **Șontea Ana**, medic resident, **Munteanu-Rogaciov Ana**, medic resident, **Bobescu Doina,** asist. univ.

[1] Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy;
[2] Department of Ophthalmology and Optometry, Nicolae Testemițanu SUMPh

Introduction

Ocular neoplasms are part of the spectrum of oncological pathologies that have a major impact on the visual system, with significant consequences for both visual function and patients' quality of life. They can affect various structures of the eyeball and its adnexa — eyelids, conjunctiva, choroid, retina, or optic nerve. Early detection and treatment are essential elements for preventing severe complications and maintaining visual functionality.

1. Detection and Diagnosis: Early detection is a fundamental aspect, as prompt initiation of treatment determines a favorable prognosis.

- Ophthalmologic examination plays a key role in assessing visual acuity, the appearance of anterior and posterior eye segments, and in identifying suspicious changes.

- Imaging investigations frequently used include optical coherence tomography (OCT), ocular ultrasound, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI), methods that allow for evaluation of the tumor's extent and delineation.

- Histopathological examination remains the standard for diagnostic confirmation, performed in the specialized laboratories of the Institute of Oncology.

2. Multidisciplinary Approach: The management of ocular oncology requires the involvement of a multidisciplinary team. The ophthalmologist collaborates with the oncologist, radiotherapist, surgeon, and other specialists, contributing to the establishment of an individualized therapeutic strategy tailored to each case. This collaboration allows for the selection of the most effective treatment method, aiming to achieve disease control and, whenever possible, preservation of visual function.

3. Treatment: Ocular oncologic therapy involves the application of various methods depending on the localization, size, and stage of the tumor:

- Surgery: enucleation (removal of the eyeball), excision of the tumoral formation, or reconstructive procedures.

- Radiotherapy: applied locally (brachytherapy, using radioactive plaques) or through external irradiation.

- Chemotherapy and immunotherapy: used in advanced cases or those with metastatic risk.

- Photodynamic therapy and laser treatment: modern techniques recommended in selected situations.

The main objective of treatment is not only the eradication of the disease but also the preservation of vision and improvement of patients' quality of life.

4. Monitoring and Rehabilitation: Post-treatment follow-up aims to detect recurrences and potential complications. In parallel, patients benefit from psychological support to facilitate adaptation to the emotional and social impact of the oncologic diagnosis and treatment.

5. Challenges and Directions for Improvement:

- Access to modern technologies: In the Republic of Moldova, there are limitations in the availability of advanced diagnostic and treatment methods.

- Education and public awareness: Medical information campaigns are essential for early detection and timely medical consultation.

- Continuous development of the field: Ocular oncology is undergoing constant modernization. Efforts are being made to ensure patients' access to high-quality medical services by aligning with international standards and implementing updated therapeutic protocols.

CANCERELE REGIUNII CAPULUI ȘI GÂTULUI

PREVALENȚA UNOR MUTAŢII ÎN GENA TP53 LA PACIENȚII CU CARCINOM SCUAMOS DE CAP-GÂT DIN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.16

Popa Cristina[1,2], cercet. șt., doctoranda, **Stratan Valentina**[1], dr. șt. biol., conf. cercet., **Sprincean Mariana**[2,3], dr. hab. med, conf. univ., **Țuțuianu Valeri**[1], cercet. șt., **Novac Mihail**[1], cercet. șt., **Balan Veronica**[1] , cercet. șt., **Diana Cebotari**[1], cercet. șt., **Clipca Adrian**[1], dr. șt. med.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "N. Testemiţanu"
[3] Institutul Mamei şi Copilului, Chişinau, Republica Moldova

Introducere. Carcinomul de cap-gât (HNC) este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer din Republica Moldova, în 2022 fiind înregistrate 992 cazuri noi și 614 decese, 90% din numărul cazurilor fiind atribuite carcinomului scuamos de cap-gât (HNSCC). HNSCC se caracterizează printr-o varietate de mutații genetice care promovează dezvoltarea și progresia sa. Proteina p53 codificată de gena TP53, o proteină supresoare tumorală, reglează expresia genelor implicate în stoparea ciclului celular, apoptoza, repararea ADN-ului. Mutațiile *TP53* sunt asociate cu durata scurtă de supraviețuire și rezistența tumorii la radioterapie și/sau chimioterapie la pacienții cu HNSCC.

Material și Metode. ADN-ul a fost extras cu ajutorul kit-urilor comerciale GeneJET DNA Purification Kit pentru sânge / țesut tumoral proaspăt și GeneJET FFPE DNA Purification Kit pentru țesut inclus în parafină. Mutațiile în gena TP53: c.524G>A, c.818G>A, c.817C>T au fost evaluate prin probe specifice TaqMan, pe baza tehnologiei castPCR în 119 probe de țesut tumoral proaspăt și sânge integru recoltate de la pacienții diagnosticați primar cu HNSCC. Ulterior datele colectate au fost analizate prin metoda statistică descriptivă.

Rezultate. Prevalența mutațiilor TP53 în grupul nostru de studiu a constituit 32,77% (39/119) dintre care 25,21% (30/119) au fost pozitive pentru o singură mutație, iar 7,56% (9/119) au prezentat mutații duble. Dintre acestea, 19,33% din probele biologice au fost pozitive pentru mutația c.524G>A, iar 13,45% pentru mutația c.818G>A. Mutația c.817C>T nu a fost detectată în nici o probă. În plus, dintre pacienții testați pozitiv, 3 (2,52%) au fost identificați cu mutația germinală: unul pozitiv pentru c.524G>A și doi pentru mutația c.818G>A în gena TP53.

Concluzii. Prevalența mutațiilor *TP53* testate a constituit 32,77%. Prezența acestor mutații la un număr mare de pacienți ar putea servi drept un potențial biomarker de evaluare sau stratificare pentru prognostic și un predictor al răspunsului clinic la radioterapie și/sau chimioterapie la pacienții cu HNSCC.

Cuvinte cheie: mutații, TP53, carcinom cu celule scuamoase de cap și gât.

Abstract: Prevalence of some mutations in the TP53 gene in patients with squamous carcinoma of the head and neck from the Republic of Moldova

Introduction. Head and neck cancer (HNC) is one of the most common types of cancer in the Republic of Moldova, with 992 new cases and 614 deaths reported in 2022, 90% of which were attributed to head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). HNSCC is characterized by a variety of genetic mutations that promote its development and progression. The *TP53* gene encodes p53 protein, a tumor suppressor protein that regulates the expression of genes involved in cell cycle arrest, apoptosis, DNA repair. TP53 mutations are associated with short survival duration and tumor resistance to radiotherapy and/or chemotherapy in patients with HNSCC.

Material and Methods. DNA was extracted using the commercial GeneJET DNA Purification Kit for blood / fresh tumor tissue and GeneJET FFPE DNA Purification Kit for FFPE tissue. Mutations in the TP53 gene: c.524G>A, c.818G>A, c.817C>T were evaluated by specific TaqMan probes, based on castPCR technology in 119 fresh tumor tissue and whole blood samples collected from patients primarily diagnosed with HNSCC. Subsequently, the collected data were analyzed by descriptive statistical method.

Results. The prevalence of TP53 mutations in our study group was 32.77% (39/119) of which 25.21% (30/119) were positive for a single mutation, while 7.56% (9/119) exhibited double mutations. Among these, 19.33% of the biological samples were positive for the c.524G>A mutation, and 13.45% for the c.818G>A mutation. Additionally, among the patients who tested positive, 3 (2,52%) were identified with germline mutation: one positive for c.524G>A and two for c.818G>A in the *TP53* gene.

Conclusions. The prevalence of TP53 mutations tested was 32.77%. The presence of these mutations in a significant number of patients may serve as a potential biomarker for evaluation or stratification for prognosis and a predictor of clinical response to radiotherapy and/or chemotherapy in patients with HNSCC.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, mutation, TP53.

Introducere. Unele dintre cele mai întâlnite forme de tumori în Republica Moldova sunt cele din regiunea cap-gât, iar 90% din acestea sunt forme histologice cu celule scuamoase(CSC).

Conform Global Cancer Observatory, la nivel mondial, în 2022, au fost înregistrate 947.211 de cazuri noi de carcinom de cap și gât (HNC) și 482.025 decese, 90% din numărul cazurilor fiind atribuite carcinomului scuamos de cap-gât (HNSCC). În Republica Moldova, conform acelorași date, în 2022 au fost diagnosticate 992 de cazuri cu HNC și au fost înregistrate 614 de decese.[2]

HNSCC este un tip comun de cancer care se dezvoltă în mucoasele acestor regiuni, fiind asociat cel mai adesea cu expunerea la factori de risc precum fumatul, consumul de alcool și infecția cu virusul papiloma uman (HPV), dar de asemenea este influențată de diverși factori genetici și imunologici, care promovează dezvoltarea și progresia sa.[1]

Prognosticul pentru pacienții cu HNSCC depinde de stadiul la diagnostic, de localizarea cancerului și de prezența unor mutații genetice specifice, cum ar fi cele în gena TP53. HNSCC diagnosticat precoce poate avea un prognostic mai bun, comparativ cu formele avansate.

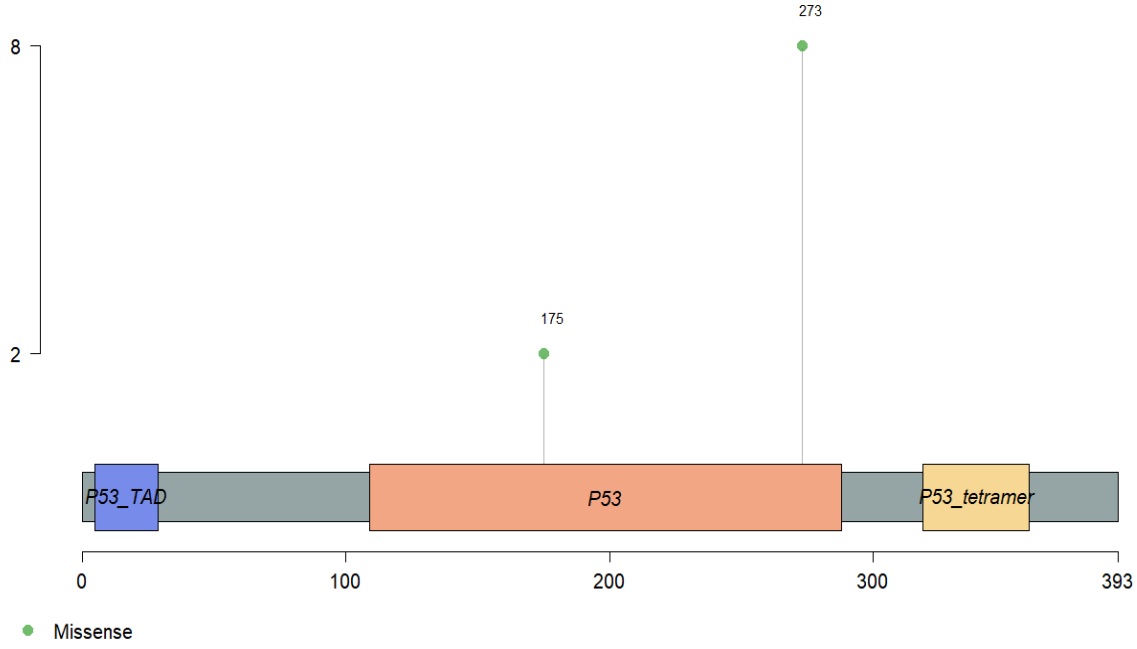


Figura 1. *Localizarea mutațiilor TP53 testate în proteina p53*

Mutațiile spontane în anumite gene care controlează ciclul celular și repararea ADN-ului (cum ar fi gena TP53) pot crește riscul de HNSCC. Mutațiile în gena TP53 joacă un rol semnificativ în dezvoltarea și progresia acestei tumori. Gena TP53 codifică proteina p53, având un rol crucial în reglarea ciclului celular, repararea ADN-ului și inducerea apoptozei în cazul deteriorării ADN-ului.[7][9]

Mutațiile în TP53 sunt printre cele mai frecvente alterări genetice în HNSCC, fiind prezente în aproximativ 50-70% din cazuri. Aceste mutații sunt mai comune în HNSCC asociate cu fumatul și consumul de alcool și mai puțin frecvente în cazurile asociate cu infecția cu HPV. Mutațiile TP53 în HNSCC pot include mutații punctiforme, indel-uri și variații ale numărului de copii (CNV). Cele mai multe fiind cele punctiforme, care conduc la schimbarea secvenței aminoacizilor în proteina p53, afectând astfel funcția acesteia. Mutațiile TP53 pot duce la pierderea funcției de supresor tumoral a p53, ceea ce permite celulelor tumorale să evite apoptoza și să prolifereze necontrolat.[5][6][10]

Cercetările continue se axează pe identificarea unor biomarkeri moleculari care pot ajuta în diagnosticare și în stratificarea riscurilor, precum și în dezvoltarea de terapii mai eficiente și personalizate.

HNSCC este o afecțiune malignă importantă care necesită o abordare multidisciplinară pentru diagnosticare, tratament și management al pacienților. Conștientizarea factorilor de risc și a simptomelor timpurii este esențială pentru a îmbunătăți rezultatele clinice.

Material și Metode. Variantele genetice din gena TP53 le-am analizat atât pe țesutul tumoral (în cazurile când nu era disponibil țesutul tumoral proaspăt au fost testate pe țesut FFPE) cât și pe sânge venos pentru stabilirea sursei acestora (a liniei somatice sau germinale).

Au fost analizate 119 probe de țesut tumoral proaspăt și sânge, recoltate de la pacienții diagnosticați primar cu HNSCC.

ADN-ul genomic (gDNA) a fost extras folosind GeneJET DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) pentru sânge / țesut tumoral proaspăt și GeneJET FFPE DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific) pentru țesuturi incluse în parafină, conform instrucțiunilor producătorului. Cantitatea de ADN a fost evaluată utilizând spectrofotometrul NanoDrop Lite (Thermo Fisher Scientific).

AND-ul izolat au fost analizate prin Cast-PCR folosind sondele c.524G>A (p.Arg175His), c.818G>A(p.Arg273His), c.817C>T (p.Arg273Cys). Mixurile au fost preparate conform recomandărilor producătorului (Thermo Fisher Scientific) și distribuite într-o placă cu 96 de godeuri. S-au adăugat 2 ng de ADN a pacienților în fiecare godeu. Reacția a fost efectuată cu ajutorul unui sistem de detectare a mutațiilor 7500 Real Time PCR System. Condițiile PCR au cuprins o etapă inițială de denaturare de 10 minute la 95 °C, urmată de 5 cicluri de denaturare de 15 secunde la 95 °C și o extensie de un minut la 58 °C. Aceasta a fost urmată de 40 de cicluri de denaturare de 15 sec la 92°C și de un minut de extindere la 60°C. Datele în timp real au fost colectate în timpul ultimelor 40 de cicluri de amplificare și analizate.

Pentru analiza datelor a fost folosită metoda statistică descriptivă, pentru a organiza, sumariza și descrie caracteristicile principale ale setului de date obținut. Tehnica folosită este reprezentarea grafică, și anume diagrama de tip bară: utilizată pentru a reprezenta frecvența valorilor în categorii distincte.

Rezultate. Prevalența mutațiilor TP53 în grupul nostru de studiu a fost de 32,77% (39/119). Analizând tipurile de mutații, 19,33% (23/119) dintre probele biologice au fost pozitive pentru mutația c.524G>A, iar 13,45% (16/119) pentru mutația c.818G>A, însă mutația c.817C>T nu a fost detectată la niciuna dintre probele analizate (Figura 2).

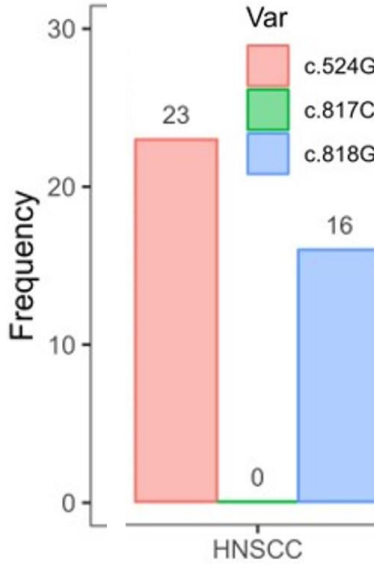


Figura 2. *Numărul mutațiilor TP53 pozitive*

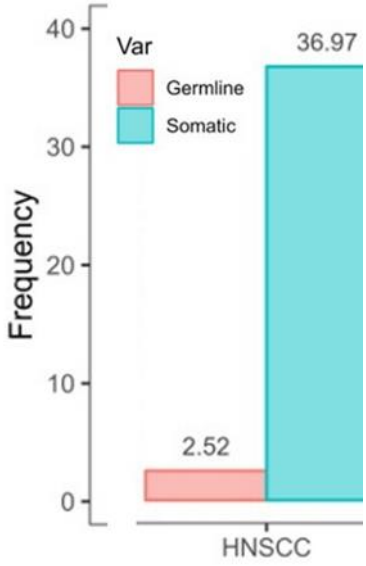


Figura 3. *Frecvența (%) mutațiilor TP53 germinale și somatice*

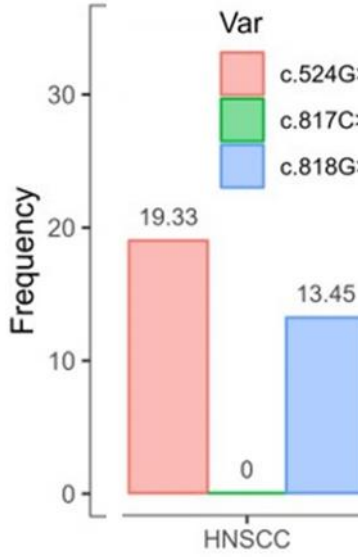


Figura 4. *Frecvența (%) mutațiilor TP53*

În ceea ce privește distribuția mutațiilor, 25,21% dintre pacienți (30/119) au prezentat o singură mutație, în timp ce 7,56% (9/119) au fost testați pozitiv pentru mutații duble. Dintre mutațiile identificate, 19,33% dintre pacienți au fost pozitivi pentru mutația c.524G>A, iar 13,45% pentru mutația c.818G>A. *(Figura 4).*

De asemenea, dintre pacienții testați pozitiv pentru mutații, 3 pacienți (2,52%) au fost identificați cu mutația germinală: unul dintre aceștia fiind pozitiv pentru c.524G>A și doi pentru mutația c.818G>A *(Figura 3).*

Discuții. Analiza mutațiilor TP53 poate oferi informații suplimentare despre comportamentul tumorii și riscul de recidivă sau de metastazare. Tumorile cu mutații TP53 sunt, în general, mai agresive și pot avea un prognostic mai rău, mai ales în absența unui tratament adecvat. Testarea mutațiilor TP53 poate contribui la stabilirea celor mai potrivite strategii terapeutice. Pacienții cu mutații în gena TP53

pot beneficia de regimuri terapeutice care vizează restaurarea funcției p53 sau de terapii țintite specifice. [7]

În cazul pacienților cu un istoric familial de cancer sau cu factori de risc majori, testarea TP53 poate ajuta la identificarea unor predispoziții genetice care pot fi monitorizate pentru detectarea precoce a cancerului.

La unele cazuri de HNSCC au fost identificate mutații TP53 pe lina germinală 2,52%, ceea ce denotă diagnosticul de Sindrom Li-Fraumeni (LFS), acesta fiind cauzat în majoritatea cazurilor ~70% de mutații germinale în TP53. Persoanele cu LFS au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta diverse tipuri de cancer pe parcursul vieții, de obicei la o vârstă fragedă.

Gena TP53 joacă un rol central în patologia Sindromului Li-Fraumeni, iar testarea genetică este esențială pentru diagnosticarea timpurie, managementul cancerului și prevenirea apariției tumorilor multiple la persoanele afectate.[8]

Concluzii. Prezența acestor mutații la un număr mare de pacienți ar putea reprezenta un potențial biomarker de evaluare sau stratificare pentru prognostic și un predictor al răspunsului clinic la radioterapie și/sau chimioterapie la pacienții cu HNSCC.

Bibliografie

1. Basyuni S, Nugent G, Ferro A, et al Value of p53 sequencing in the prognostication of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1):20776. doi: 10.1038/s41598-022-25291-2. PMID: 36456616; PMCID: PMC9715723;

2. Bray F et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer Journal for Clinicians 74, 229-263, https://doi.org/10.3322/caac.21834(2024);

3. Kordbacheh F, Farah CS. Current and Emerging Molecular Therapies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2021 Oct 30;13(21):5471. doi: 10.3390/cancers13215471. PMID: 34771633; PMCID: PMC8582411;

4. Li Q, Tie Y, Alu A, Ma X, Shi H. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. Signal Transduct Target Ther. 2023 Jan 16;8(1):31. doi: 10.1038/s41392-022-01297-0. PMID: 36646686; PMCID: PMC9842704;

5. Pifer PM, Yang L, Kumar M, et al. FAK Drives Resistance to Therapy in HPV-Negative Head and Neck Cancer in a p53-Dependent Manner. Clin Cancer Res. 2024 Jan 5;30(1):187-197. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0964. PMID: 37819945; PMCID: PMC10767302;

6. Sacconi A, Muti P, et al. Immunosignatures associated with TP53 status and co-mutations classify prognostically head and neck cancer patients. Mol Cancer. 2023 Nov 30;22(1):192. doi: 10.1186/s12943-023-01905-9. PMID: 38031025; PMCID: PMC10687972;

7. Wei M, Zhi J, Li L, Wang W. Predicting therapeutic responses in head and neck squamous cell carcinoma from *TP53* mutation detected by cell-free DNA. Transl Cancer Res. 2023 Dec 31;12(12):3604-3617. doi: 10.21037/tcr-23-878. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38197078; PMCID: PMC10774070;

8. Aedma SK, Kasi A. Li-Fraumeni Syndrome. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532286/

9. STRATAN, Valentina, NOVAC, M., ŢUŢUIANU, Valeriu, POPA, Cristina, SÎTNIC, Victor, BÎLBA, Valeriu, EFTODII, Victor, ZATÎC, Anatolii, CLIPCA, Adrian, DOLGANIUC, Nicolae. Analiza comparativă a prevalenței unor mutații TP53 la pacienți cu carcinom scuamos de

plămân, esofag, piele și cap-gât din Republica Moldova. In: *CONFER 2023*, Ed. Vol.12, 22-25 noiembrie 2023, Iași. Iași, România: 2023, Vol.12, pp. 405-407. ISSN 2344-5270.

10. STRATAN, Valentina, TSUTSUYANU, V., SÎTNIC, Victor, POPA, Cristina, BALAN, Veronica, CLIPCA, Adrian, SCLIFOS (POPA), Ina, MONASTÎRSCAIA, Anastasia, TROHIN, Victoria, SPRINCEAN, Mariana. Molecular and clinical aspects of HNSCC in the Republic of Moldova. In: *Revista Română de Medicină de Laborator* , 2023, vol. 31, pp. 285-290. ISSN 1841-6624. DOI: https://doi.org/10.2478/rrlm-2023-0026

CRANIO-ORBITAL TUMORS, CONTEMPORARY ASPECTS OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT

https://doi.org/10.67266/onco25.17

Cojocaru Corneliu[1], dr.șt.med

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Background: This study emphasizes the importance of correct diagnosis and proper evaluation of patients with orbital tumors, and the use of advanced imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) plays an essential role in obtaining an accurate diagnosis. The introduction of new surgical methods has significantly improved the prognosis of patients with benign tumors and pseudotumor forms, with a cure rate of 91.4%.

Materials and Methods: In this study, there were 86 patients with orbital tumors that had spread to adjacent regions, such as the paranasal sinuses, cranial cavity, and facial soft tissues.

Diagnostic methods including anamnesis, clinical symptoms, radiography, as well as advanced imaging techniques like MRI (NMR) and 3D CT scans, played a critical role in both diagnosis and treatment planning.

Results:

- **Surgical Treatment:** New surgical approaches, alongside traditional methods, showed a high cure rate of 91.4% for cases involving benign tumors and pseudotumors.
- **Malignant Tumors:** For malignant tumors, the 4-year survival rate was 52.7%.

Conclusion: This is a notable achievement in the field of orbital cancer treatment. In the case of malignant tumors, however, the 4-year survival rate is 52.7%, which shows that, although there is progress, these tumors remain a major challenge.

NODULII TIROIDIENI – SĂ OPERĂM SAU SĂ MONITORIZĂM? ABORDAREA CHIRURGICALĂ MODERN ÎN NODULII TIROIDIENI CU RISC SCĂZUT

https://doi.org/10.67266/onco25.18

Sclifos Ina[1], medic oncolog, dr. șt. med, **Cebotari Diana**, medic oncolog

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Nodulii tiroidieni sunt leziuni frecvent întâlnite în practica clinică, majoritatea fiind benigni. Cu toate acestea, o proporție redusă poate fi malignă, ceea ce ridică întrebarea: când este indicată intervenția chirurgicală și când este suficientă monitorizarea?

Scop: Evaluarea criteriilor imagistice (TIRADS) și citologice (Bethesda) în stabilirea conduitei clinice: intervenție chirurgicală vs. monitorizare.

Materiale și metode: Revizuirea literaturii de specialitate și analiza comparativă a deciziilor clinice în funcție de scorurile TIRADS și categoriile Bethesda.

Rezultate:

Clasificarea TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) oferă o stratificare a riscului de malignitate bazată pe ecografie. Leziunile TIRADS 1-3 au risc scăzut și pot fi monitorizate, în timp ce TIRADS 4-5 pot necesita puncție (FNA) sau chiar intervenție.

Sistemul Bethesda clasifică citologia nodulilor în 6 categorii, de la benign (Bethesda II) până la malign (Bethesda VI). Categoria Bethesda III (indeterminată) rămâne controversată, necesitând decizii personalizate.

Decizia chirurgicală este indicată în special în cazul nodulilor cu risc crescut ecografic (TIRADS ≥ 4) și/sau citologie suspectă/malignă (Bethesda V-VI).

Monitorizarea activă este o opțiune viabilă pentru nodulii benigni (Bethesda II) și cu caracteristici ecografice non-suspecte (TIRADS 2-3), mai ales la pacienții fără factori de risc.

Concluzii: Clasificările TIRADS și Bethesda sunt instrumente esențiale în managementul nodulilor tiroidieni. Decizia de a opera sau de a monitoriza trebuie individualizată, luând în considerare scorurile TIRADS, rezultatul citologic Bethesda, vârsta pacientului, istoricul familial și preferințele acestuia.

Cuvinte-cheie: Noduli tiroidieni, Bethesda, TIRADS, cancer tiroidian, BAF

OXIGENOTERAPIA HIPERBARĂ ÎN TOXICITĂȚILE ACUTE POST-RT LA PACIENȚII CU CANCER AL CAPULUI ȘI GÂTULUI

https://doi.org/10.67266/onco25.19

Mînzătean Artiom[1], MD, PhD Student**, Vulpe Horia** [3]**,** MD, CM**, Mînzătean Nicoleta**[2], MD**, Cotoneț Larisa**[1]**,** MD, **Sofroni Dumitru**[1,2], MD, PhD, Professor, **Baltaga Ruslan**[1]**,** MD, PhD

[1]IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, [2] Catedra de Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu” [3]Amethyst Radiotherapy, București, România

Introducere. Radioterapia reprezintă componenta centrală a tratamentului tumorilor cap-gât, dar toxicitățile acute cutaneo-mucoase (radiomucozită, radiodermită) apar frecvent și pot afecta cursul terapiei. Formele severe (~30–40%) determină durere intensă, disfagie, risc de malnutriție și infecții secundare, necesitând uneori nutriție enterală și generând întreruperi/întârzieri ale RT (9–19%), cu potențial impact asupra controlului tumoral. Fiziopatologic, leziunile sunt întreținute de hipoxie tisulară, inflamație și disfuncție endotelială cu compromiterea microcirculației; factori precum chimioterapia concomitentă, dozele/volumele iradiate, statusul nutrițional și igiena orală influențează severitatea. Îngrijirea standard (igienă oro-faringiană, analgezie, topice/barieră, managementul infecțiilor, suport nutrițional) vizează controlul simptomelor, însă în cazurile refractare resursele terapeutice sunt limitate. Oxigenoterapia hiperbară (HBOT), prin expuneri repetate la 2,4–2,5 ATA, crește tensiunea de oxigen în țesuturi, reduce edemul și încărcătura microbiană și stimulează repararea (neoangiogeneză, proliferare fibroblastică, sinteză de colagen, re-epitelizare), ceea ce o recomandă ca adjuvant pentru scurtarea vindecării și menținerea continuității RT.

Materiale și Metode. Studiul s-a bazat pe metoda descriptiv-analitică. Ca obiect de studiu au servit 29 articole științifice, selectate din motorul de căutare Google (preferențial au fost alese articolele din ResearchGate și Google Scholar).

Rezultate. În revizuirea sistematică a 16 studii (≈52 % cazuri ORL) rata globală de răspuns clinic util la leziuni cutaneo-mucoase: 75 % (IC 62-86 %). Două RCT-uri multicentrice combinate (2021; 65 pacienți cu osteoradionecroză mandibulară): vindecare la 1 an 70% cu HBOT vs 51% standard (beneficiu absolut +19%). Studiu observațional (2022; 34 pacienți cu mucozită/dermatită persistentă): după 40 ședințe HBOT, densitatea capilară bucală a crescut cu 14%, diametrul peretelui vascular a scăzut cu 20%; Peste 70% dintre pacienți au raportat reducerea durerii și a eritemului la 6 luni. O altă meta-analiză de RCT-uri (2023; 18 studii, n=1.071): pentru subsetul cap-gât, HBOT crește șansa de rezoluție completă / îmbunătățire majoră cu 39% (RR 1,39) și reduce riscul de dehiscență post-chirurgicală cu 76% (RR 0,24). Sintetic: literatura converge către răspuns util de 70–80%, cu aproximativ 40% creștere a probabilității de vindecare tisulară și scădere semnificativă a durerii/dehiscenței după 20–40 ședințe la 2,4–2,5 ATA.

Concluzii Oxigenoterapia hiperbară prezintă **eficacitate clinică relevantă** în managementul toxicităților cutaneo-mucoase acute post-RT la pacienții ORL, cu **răspuns util global 70–80%, accelerarea re-epitelizării**, reducerea intensității durerii și **diminuarea complicațiilor post-chirurgicale** (inclusiv dehiscență) evidențiate în studii randomizate și sinteze sistematice; aceste efecte se corelează cu **ameliorări microcirculatorii** după 20–40 de ședințe la 2,4–2,5 ATA și un **profil de siguranță în general favorabil**, permițând menținerea continuității RT și îmbunătățirea calității vieții. **IMSP Institutul Oncologic** are în plan **implementarea** unui program pilot de oxigenoterapie hiperbară, cu evaluarea riguroasă a fezabilității și a impactului clinic în practica locală.

PREZENTARE DE CAZ: IMPLEMENTAREA STANDARDULUI DE AUR (CHIMIORADIOTERAPIE CONCOMITENTĂ IMRT-VMAT + CISPLATINĂ SĂPTĂMÂNALĂ) ÎN CARCINOMUL OROFARINGELUI

https://doi.org/10.67266/onco25.20

Cotoneț Larisa[1] MD**, Mînzătean Artiom** MD, PhD Student, **Arîcu Angela** MD

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Cancerul orofaringian are incidență în creștere, determinată în principal de infecția cu HPV, consumul de tutun/alcool și igiena orală deficitară; carcinomul scuamos reprezintă ≈90% din cazuri. În formele local avansate, standardul non-chirurgical este radioterapia cu cisplatină concomitentă, preferabil realizată prin IMRT/VMAT pentru conformarea dozei și protecția organelor la risc; ghidurile actuale (ASTRO 2024) recomandă terapie sistemică concomitentă pentru boala avansată HPV-pozitivă și tehnici IMRT în defavoarea 3D-CRT.

Materiale și Metode. Prezentare de caz. Pacientă 41 ani, fără comorbidități, nefumătoare; odinofagie, otalgie iradiată, adenopatie laterocervicală. ORL: formațiune aproximativ 4 cm cu extensie în amigdala palatină dreaptă/palat moale/hipofaringe. Biopsie: carcinom scuamos nekeratinizat G3; p16 „block" pozitiv, p63 pozitiv. IRM: leziune 3,7 cm, poliadenopatii bilaterale (predominant dreapta). Stadializare: cT3N2M0 (st. IV).

Rezultate. Plan terapeutic MDT (curativ): RT IMRT-VMAT: 66 Gy/33 fx GTV; 60 Gy ganglioni invadați; 50 Gy electiv. PTV66: V95 = 98,9%. PTV60: V95 = 99,3%, PTV50: V95 = 99,8%, D50 = 50,1 Gy, D2 = 52,4 Gy; GTV primar: D99 = 65,5 Gy (≈99,2% din prescripția de 66 Gy) Protecție OAR: glande salivare, măduvă cervicală, trunchi cerebral. Cisplatină concomitent 40 mg/m² săptămânal (6 cicluri) ca radiosensibilizant. Monitorizare clinică/laborator săptămânală. Consimțământ informat; date anonimizate. Toxicități acute: radiodermită G1, mucozită G2, xerostomie moderată; fără întreruperi semnificative. La sfârșitul tratamentului: reducere tumorală evidentă. La 3 luni: evaluare ORL (fibroscopie) + IRM fără leziune reziduală sau adenopatii — răspuns complet clinic și imagistic. Status general bun; fără evenimente tardive relevante în intervalul raportat.

Concluzii. Acest caz arată fezabilitatea și tolerabilitatea implementării standardului de aur (IMRT-VMAT + cisplatină săptămânală), cu răspuns complet la 3 luni și toxicități acute controlabile. Dovezile internaționale confirmă impactul superior al chimioradioterapiei (CCRT) vs RT singură: meta-analiza MACH-NC pe 50 de studii concomitente arată HR deces 0,81 și beneficiu absolut de 6,5% la 5 ani pentru CCRT față de RT, cu un efect mai pronunțat la pacienții <70 ani. Analiza pe localizări (MACH-NC, tumori-site) evidențiază pentru orofaringe un câștig absolut de 8,1% OS la 5 ani cu CCRT, Ghidurile actuale pentru OPSCC HPV-pozitiv recomandă terapie sistemică concomitentă cu RT și IMRT ca tehnică preferată, confirmând poziția CCRT ca standard de îngrijire în boala local avansată.

Cuvinte-cheie: radioterapie, reacție post-radică, cancer.

ISTORIA UNEI DOAMNE CU NODUL LA GLANDA TIROIDĂ

THE STORY OF A WOMAN WITH A THYROID GLAND NODULE

https://doi.org/10.67266/onco25.21

Cazacu Eugeniu[1], assistant professor, general pathologist

[1] Pathology department, morphopathology discipline, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Introduction: Thyroid nodules are more common in a woman, and with approximately 5% being malignant, accurate evaluation is essential to avoid unnecessary surgery. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) is an internationally recognized standard for the interpretation and reporting of thyroid fine-needle aspiration (FNA) cytology.

Material and methods: We present a case of a 29-year-old female patient underwent a follow-up ultrasound, which revealed a thyroid nodule. Although the ultrasound suggested that the nodule was benign, it was decided to perform laboratory tests, cytology, molecular tests, and ultimately surgical removal.

Results: Cytological examinations with Romanowsky-Giemsa staining revealed epithelial cells with preserved structure, along with a few isolated lymphocytes. The cytological slides were scanned using the 3D HISTECH scanner and reviewed by two international cytopathologists.

Conclusion: A multidisciplinary approach and standardized algorithms are essential for improving diagnostic accuracy and patient outcomes. FNAC, performed according to the 2023 TBSRTC guidelines, is a reliable diagnostic method for thyroid lesions, providing high sensitivity and specificity.

Keywords: Thyroid nodules, Fine needle aspiration, Bethesda – thyroid Cytopathology classification

IMPORTANȚA TUBERCULULUI ZUCKERKANDL ÎN CHIRURGIA TIROIDIANĂ ȘI RELEVANȚA SA ÎN ONCOLOGIA MODERNĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.22

Negarî Nadejda[1,2], asist. univ., **Catereniuc Ilia**, **Șchiopu Victor**, **Minchevici Delia**,

[1] Catedra chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

[2] Catedra de anatomie și anatomie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Tuberculul Zuckerkandl (TZ) reprezintă o proiecție posterioară sau posterolaterală a lobului tiroidian și este considerat un reper anatomic important în chirurgia tiroidiană, mai ales, pentru identificarea nervului recurent larigian (NRL) și a glandei paratiroide superioare.

Scop. Analiza și sintetiza datelor disponibile privind TZ, cu accent pe prevalența, dimensiunile și localizarea sa, precum și relația cu NRL în chirurgia oncologică.

Materiale și metode: Studiile analizate au fost selectate din baze de date internaționale, PubMed și Scopus, publicate în perioada 2017–2024. Aceste cercetări au urmărit importanța TZ în prevenirea leziunilor nervului recurent laringian, în menținerea funcției paratiroidiene și asigurarea unei margini de rezecție oncologic adecvate.

Rezultate. Prezența TZ variază între 50% și 70% în lobii tiroidieni, cu diferențe între studii. TZ a fost identificat în 61,1% dintre lobii tiroidieni, cu o dimensiune medie de 8 mm (3- 40 mm). Privind localizarea, TZ apare, mai frecvent, pe partea dreaptă a lobilor tiroidieni- 69,6%, iar pe partea stângă- 53,2%. În peste 98% din cazuri, NRL se află profund sub TZ, atunci când acesta este prezent. În chirurgia oncologică, identificarea TZ a redus, semnificativ, leziunile NRL (până la 40%) și incidența hipoparatiroidismului postoperator, funcția paratiroidiană a pacienților rămânând stabilă. În chirurgia carcinomului tiroidian diferențiat, identificarea tuberculului a permis efectuarea unor rezecții mai complete.

Concluzii. Recunoașterea și utilizarea TZ în chirurgia tiroidiană reduc complicațiile postoperatorii și recurența tumorală, cresc siguranța intervențiilor. În oncologia modernă, TZ se consideră un element esențial pentru optimizarea rezultatelor pacienților.

Cuvinte-cheie. Tuberculul Zuckerkandl, nerv recurent laringian.

CANCERELE PULMONARE

EVALUAREA NIVELULUI EXPUNERII POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA LA RADONUL REZIDENȚIAL

THE ASSESSMENT OF THE POPULATION'S EXPOSURE TO RESIDENTIAL RADON IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.23

Ababii Aurelia[1], **Coreț chi Liuba**[1], **Bîlba Valeriu**[2]

[1]Agenția Națională pentru Sănătate Publică, , Chișinău. Republica Moldova
[2] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Abstract: Evaluarea nivelului de expunere al populației Republicii Moldova la radonul rezidențial constituie un obiectiv major în cadrul studiilor fundamentale de monitorizare a radiațiilor ionizante de diverse origini, servind drept premisă pentru dezvoltarea strategiilor de sănătate publică orientate spre protecția radiologică a populației. Republica Moldova, prin intermediul programelor naționale, tinde să transpună politicile europene în domeniu, asigurând bunăstarea cetățenilor. Scopul cercetării a constat în monitorizarea concentrațiilor de radon în diferite tipuri de locuințe (n=1100) din principalele zone geografice ale țării. Au fost utilizate detectoare RADTRAK2+, iar analiza descriptivă a fost realizată cu programul SPSS, stabilindu-se valorile medii pe ansamblu național, în localitățile urbane și rurale. Ulterior, s-a efectuat analiza corelațională și regresională a concentrațiilor de radon în raport cu factorii de mediu (temperatură, umiditate), precum și calcularea dozelor efective și a riscului pentru sănătate asociat expunerii. Rezultatele au permis cartografierea concentrațiilor de radon pe teritoriul național și identificarea localităților cu risc sporit de expunere. O componentă esențială a cercetării a constituit-o studiul caz–control realizat în colaborare cu Institutul Oncologic, vizând interacțiunea dintre expunerea la radon și consumul de tutun în declanșarea cancerului pulmonar.

Cuvinte cheie: radon, concentrație, cartare, detector.

Abstract: The assessment of the population of the Republic of Moldova's exposure to residential radon constitutes a major objective within fundamental studies monitoring ionizing radiation from various sources, serving as a premise for the development of public health strategies aimed at radiological protection of the population. Through national programs, the Republic of Moldova seeks to implement European policies in this field, ensuring the well-being of its citizens. The aim of the research was to monitor radon concentrations in different types of dwellings (n=11,200) across the main geographical regions of the country. RADTRAK2+ detectors were used, and descriptive analysis was performed using SPSS software, establishing average values at the national level, as well as in urban and rural localities. Subsequently, correlation and regression analyses of radon concentrations in relation to environmental factors (temperature, humidity) were carried out, along with calculations of effective doses and health risks associated with exposure. The results allowed for mapping radon concentrations across the national territory and identifying localities with a higher risk of exposure. An essential component of the research was a case–control study conducted in collaboration with the Oncology Institute, focusing on the interaction between radon exposure and tobacco consumption in the onset of lung cancer.

Keyworlds: radon, concentration, mapping, detector.

Introducere

Starea de sănătate a populației este determinată de un ansamblu complex de factori legați de biologia umană, ereditate, condițiile de mediu și accesul la servicii de asistență medicală. Acești factori pot fi clasificați în interni și externi, influențabili și non-influențabili.

Un rol distinct revine radiațiilor ionizante, recunoscute ca determinanți esențiali ai sănătății publice. Expunerea la acestea generează efecte mutagene la nivel celular și dereglări ale proceselor de transcripție și translație, constituind un factor major de risc în apariția și dezvoltarea maladiilor oncologice.

În acest context, evaluarea expunerii populației la radonul rezidențial și analiza impactului său asupra sănătății reprezintă un obiectiv prioritar în cadrul politicilor de protecție radiologică și de sănătate publică. Radonul reprezintă un factor important al poluării aerului interior, contribuind cu aproximativ jumătate la expunerea totală a populației la radiații ionizante. La nivel global, acesta este recunoscut drept a doua cauză de mortalitate prin cancer pulmonar. Literatura epidemiologică internațională confirmă că expunerea la radon favorizează dezvoltarea afecțiunilor respiratorii și a cancerului bronhopulmonar, iar datele recente sugerează posibila asociere și cu alte patologii, precum accidentele vasculare cerebrale. Se estimează că între 3% și 14% dintre cazurile de cancer pulmonar sunt atribuibile radonului, proporție care variază în funcție de nivelurile medii de concentrație din fiecare țară. Conform estimărilor UNSCEAR, radonul este responsabil pentru circa 70% din doza efectivă de radiație naturală la care este expusă populația și pentru aproximativ 50% din expunerea globală la radiații ionizante[1,2,3]. Particularitățile fizico-chimice ale radonului, împreună cu capacitatea sa ridicată de difuzie prin roci și materiale de construcție, îi amplifică potențialul nociv. Aceste caracteristici îl fac prima cauză de cancer pulmonar la nefumători și a doua cauză la fumători. În plus, distribuția neuniformă a fondului natural de radiații și variațiile teritoriale, sezoniere și diurne ale concentrațiilor adaugă un grad de complexitate suplimentar în evaluarea fenomenului și în direcționarea măsurilor de prevenire. În acest context, Republica Moldova se aliniază Directivei EURATOM 53/2013 și implementează politici și programe naționale de monitorizare a radonului rezidențial. Acestea vizează atât supravegherea nivelurilor medii și a dozelor efective de expunere, cât și corelarea cu morbiditatea și mortalitatea prin cancer pulmonar, pentru fundamentarea intervențiilor de sănătate publică și alocarea adecvată a resurselor[4,5]. Creșterea constantă a incidenței bolilor oncologice impune monitorizarea radonului ca factor etiologic esențial în protecția radiologică a populației. Supravegherea concentrațiilor și a dozelor efective de expunere reprezintă o condiție necesară pentru reducerea consecințelor negative ale radonului, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, având în vedere efectele stocastice și biologice care pot apărea atât la persoanele expuse, cât și la descendenții acestora. Colectarea sistematică a datelor privind concentrațiile de radon pe teritoriul național constituie un obiectiv fundamental, recomandat de Agenția Internațională pentru Energie Atomică (AIEA) tuturor statelor membre. Republica Moldova se aliniază acestor recomandări și politicilor europene, transpune treptat legislația în domeniul radioprotecției, inclusiv prin Legea nr. 289 din 20.10.2022 privind desfășurarea în siguranță a activităților nucleare și radiologice. În acest cadru, colectarea informațiilor referitoare la expunerea populației la radon este integrată atât în obiectivele Programului Național aflat în proces de aprobare, cât și în proiecte regionale precum RER9153 și proiectul național MOL9007, desfășurate sub egida AIEA [6,7].

Materiale și metode:

Studiul a fost conceput pentru a evalua nivelul de expunere al populației Republicii Moldova la radonul rezidențial și pentru a analiza implicațiile acestuia asupra sănătății publice, cu accent pe riscul

oncologic asociat. Obiectivele principale ale cercetării au constat în monitorizarea concentrațiilor de radon în locuințe, calcularea dozelor efective de expunere, investigarea relațiilor dintre nivelurile de radon și factorii de mediu, precum și evaluarea interacțiunii radon–tutun în apariția cancerului pulmonar printr-un studiu caz-control.

Eșantionarea a fost realizată la nivel național, cuprinzând aproximativ 1100 de locuințe, selectate pe baza unui caroiaj geografic implementat în sistemul Lambert-GISCO. Teritoriul Republicii Moldova a fost împărțit în 336 de celule cu laturile de 10 × 10 km², asigurând o distribuție uniformă a datelor și reprezentativitatea rezultatelor. În cadrul eșantionului au fost incluse atât localități urbane, precum Chișinău, Bălți și Cahul, cât și localități rurale. Pentru studiul caz–control, grupul de cazuri a fost constituit din pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar confirmat anatomopatologic, iar grupul martor a inclus persoane fără patologie oncologică, locuind în proximitatea grupului experimental, astfel încât variabilele socio-economice și de mediu să fie comparabile. Pentru măsurarea concentrațiilor de radon în locuințe au fost utilizate detectoarele **RADTRAK2+**, care au fost plasate în camerele principale de locuit pentru o perioadă de trei luni. Citirea detectoarelor s-a efectuat în laboratorul **RADONOVA** din Uppsala, Suedia, asigurând standarde internaționale de calitate și precizie. În paralel, au fost colectate date privind factorii microclimatici ai locuințelor, inclusiv temperatura și umiditatea aerului, precum și caracteristicile materialelor de construcție, pentru a evalua influența acestora asupra concentrațiilor de radon. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat utilizând programul computerizat **SPSS**, efectuându-se analiza descriptivă pentru determinarea valorilor minime, maxime, medii și a deviațiilor standard ale concentrațiilor de radon. Ulterior, s-a aplicat analiza corelațională și regresională pentru a investiga relațiile dintre concentrațiile de radon și factorii de mediu. Dozele efective de expunere și riscul radiologic au fost calculate conform metodologiilor propuse de **Comisia Internațională de Protecție Radiologică (ICRP)**. Această etapă a permis estimarea impactului asupra sănătății populației și fundamentarea recomandărilor pentru protecția radiologică. Cartografierea concentrațiilor de radon pe teritoriul Republicii Moldova a fost realizată conform metodologiei științifice a **Centrului Comun de Cercetare (Joint Research Center)** din cadrul Comisiei Europene. Hărțile obținute au evidențiat localitățile și regiunile cu risc sporit de expunere la radon, oferind suport vizual pentru intervențiile de sănătate publică și alocarea resurselor necesare. Această abordare integrată combină măsurători directe, analize statistice și epidemiologice, asigurând o evaluare completă a distribuției radonului și a impactului său asupra sănătății populației, conform standardelor internaționale și bunele practici europene.

Rezultate și discuții:

Pe baza calculelor pentru stabilirea unui eșantion reprezentativ, s-au selectat 1.100 de locuințe, distribuite pe cele trei zone geografice ale Republicii Moldova: Nord, Centru și Sud. Pentru zona de Nord au fost realizate 396 de măsurări (36% din total) dintr-un fond locativ de 321.859 unități, în Centru 451 de măsurări (41%) din 364.495 locuințe, iar în Sud 253 de măsurări (23%) din 198.844 locuințe. Această repartizare regională permite identificarea zonelor prioritare pentru implementarea măsurilor de reducere a radonului și pentru planificarea urbanistică viitoare.În urma prelucrării statistice a datelor pe zonele Centru, Nord și Sud, utilizând funcția „Statistică descriptivă" din programul SPSS, s-au obținut următoarele valori (Tabelul 1) pentru o distribuție uniformă: valorile maxime de radon au fost 1.160 Bq/m³ pentru zona Centru, 1.260 Bq/m³ pentru zona Nord și 950 Bq/m³ pentru zona Sud. Valorile medii în aerul interior au fost de 211,67 Bq/m³ în Centru, 240,55 Bq/m³ în Nord și 285,57 Bq/m³ în Sud, ceea ce indică faptul că mediile zonale nu au depășit pragul de referință național de 300 Bq/m³.

Tabelul 1. Indicatorii statisticii descriptive privind repartizarea concentrațiilor de radon pe teritoriul zonelor geografice ale Republicii Moldova, Centru, Nord și Sud.

Indicatorii statisticii descriptive				
		Centru	**Nord**	**Sud**
Total 1106	***Valide 1106***	452	396	253
Valoarea medie, Bq/m^3		211,67	240,55	285,57
Mediana, Bq/m^3		140,00	180,00	250,00
Modulul		110	110	230
Deviația Standard		199,240	207,783	202,773
Valoarea Minimă, Bq/m^3		12	11	13
Valoarea Maximă, Bq/m^3		1160	1260	950

Analiza grafică a distribuției concentrațiilor de radon pe regiuni oferă o imagine clară asupra diferențelor teritoriale ale acestui indicator. Boxplot-urile pentru cele trei zone arată că zona Sud înregistrează concentrații mai ridicate, cu media situată mai sus decât în celelalte regiuni. Zonele Centru și Nord prezintă distribuții similare, însă în zona Nord datele sunt mai dispersate comparativ cu Centru și Sud. Valorile extreme, situate deasupra boxplot-urilor, reflectă variabilitatea mare a concentrațiilor în anumite locuințe.

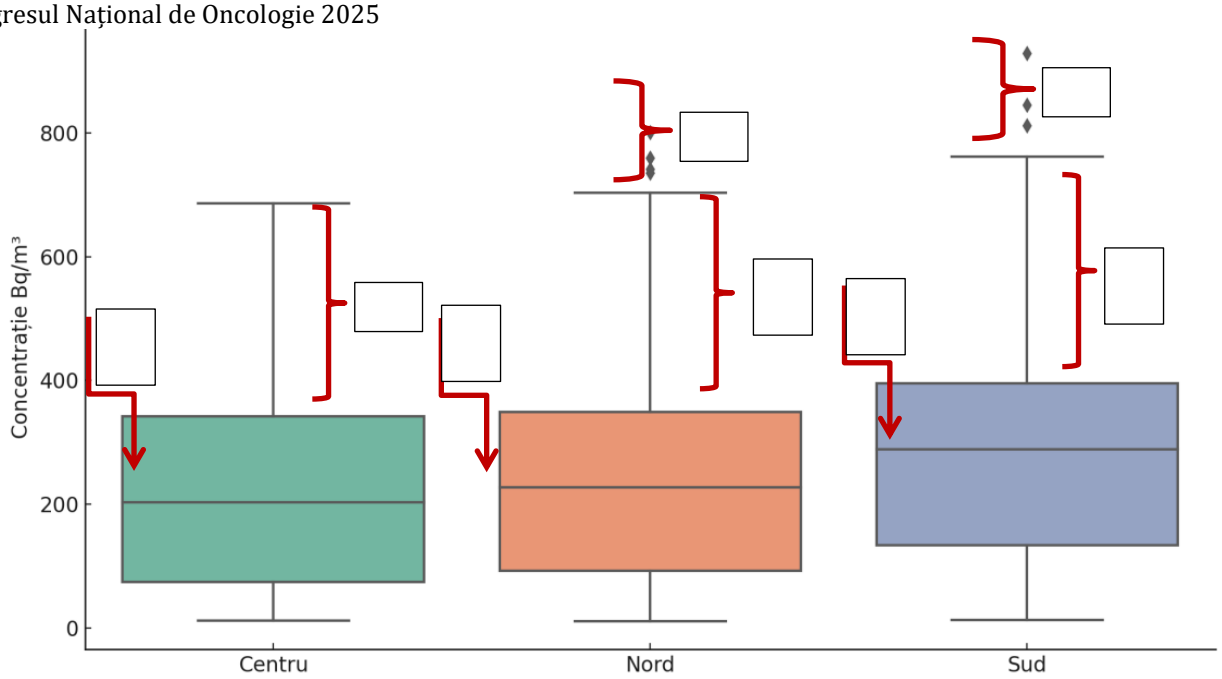


Figura 1. Analiza boxplot a distribuției concentrației de radon (Bq/m³) pe teritoriul țării, a-valoarea medie, b - deviația standard, c - valorile aberante.

Graficul de tip bară, prezentat în Figura 2, ilustrează variația concentrațiilor de radon (Bq/m³) în 457 de locuințe din zona Centru, pe parcursul anului 2019. Datele evidențiază o variabilitate considerabilă a valorilor, sugerând că factorii locali — precum cei geologici, structurali sau legați de ventilație — influențează semnificativ nivelul radonului în interiorul locuințelor. Deși majoritatea locuințelor au valori sub pragul de 300 Bq/m³, o proporție notabilă depășește această limită, iar graficul permite identificarea clară a valorilor extreme. Distribuția largă a concentrațiilor în zona Centru și numărul relativ mare de locuințe care depășesc pragul de siguranță subliniază necesitatea unei monitorizări continue și sistematice a acestei regiuni.

Analiza graficelor de tip bară pentru zonele Nord și Sud evidențiază diferențe importante în distribuția concentrațiilor de radon. În zona Nord, valorile sunt extrem de dispersate, fiind înregistrate numeroase locuințe cu concentrații între 800 și 1.000 Bq/m³, ceea ce indică o distribuție eterogenă și prezența valorilor extreme comparativ cu zona Centru. În schimb, în zona Sud, concentrațiile de radon sunt, în general, mai ridicate, cu mediana poziționată vizibil deasupra valorilor din Centru și Nord. Aceasta sugerează o expunere mai constantă și extinsă a populației la niveluri ridicate de radon, în timp ce dispersia valorilor rămâne moderată comparativ cu zona Nord.

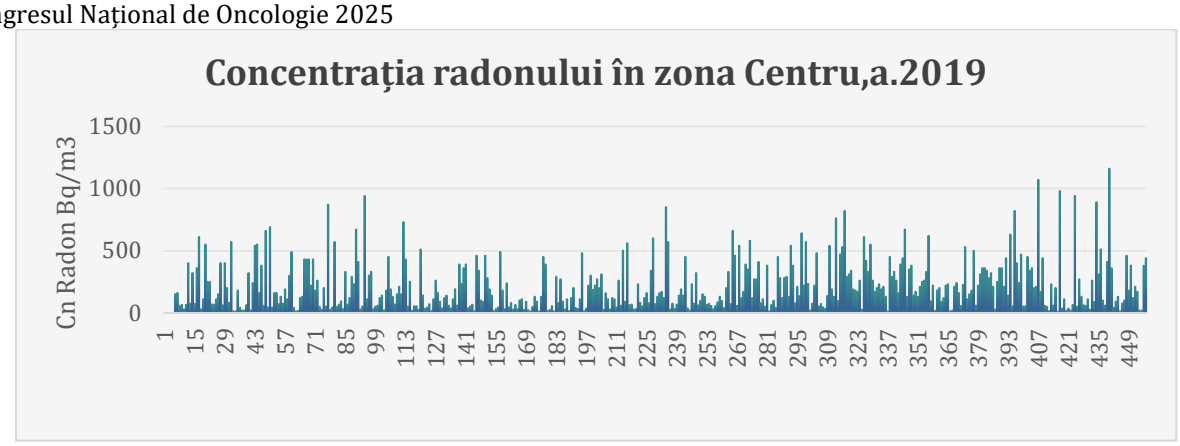


Figura 2. Reprezentarea grafică a variabilității concentrațiilor radonului în casele de locuit din zona Centru.

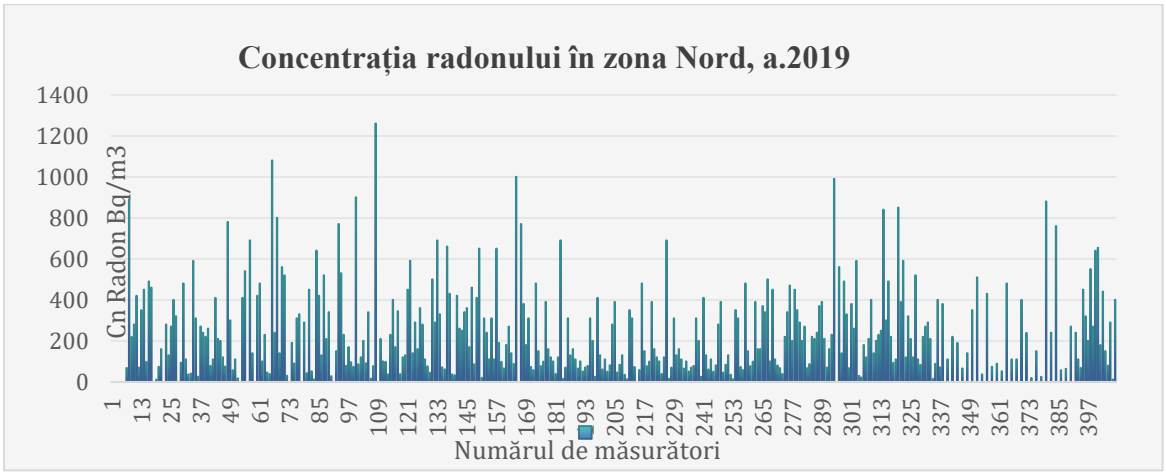


Figura 3. Reprezentarea grafică a ariabilității concentrațiilor radonului în casele de locuit din zona Nord.

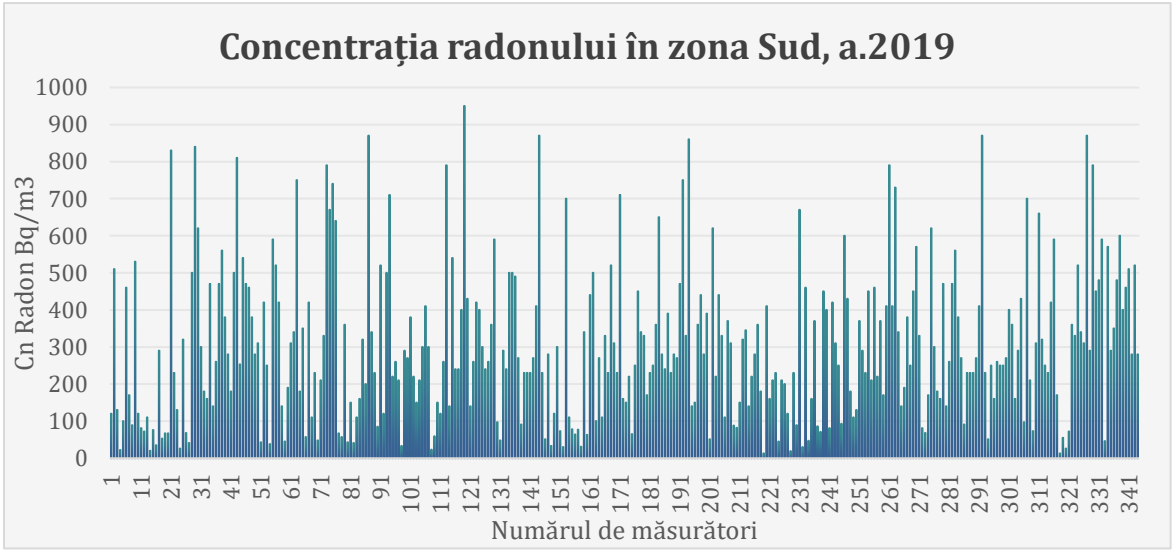


Figura 4. Reprezentarea grafică a variabilității concentrațiilor radonului în casele de locuit din zona Sud.

Clasificarea locuințelor după nivelul de risc al radonului (Bq/m³), conform recomandărilor OMS din *Handbook of Indoor Radon* (2009), oferă un cadru util pentru comunicarea riscului, deși nu reprezintă un standard oficial. În baza acestei clasificări, în Centru, 233 de locuințe se încadrează în

categoria cu risc scăzut (≤150 Bq/m³), 104 locuințe prezintă risc moderat (150–300 Bq/m³) și 114 locuințe depășesc pragul de 300 Bq/m³, fiind încadrate în categoria de risc ridicat. În Nord, 182 de locuințe au risc scăzut, 91 risc moderat și 123 risc ridicat, evidențiind o proporție mai mare de locuințe expuse la valori ridicate comparativ cu Centru. În Sud, 81 de locuințe prezintă risc scăzut, 75 risc moderat și 97 risc ridicat, ceea ce sugerează o expunere mai uniformă la niveluri ridicate de radon, în ciuda numărului total mai mic de locuințe monitorizate.[8,9]

Evaluarea rezultatelor obținute prin prisma acestei clasificări subliniază necesitatea consolidării măsurilor de protecție radiologică și evidențiază importanța adoptării și aplicării Planului Național de Control al Radonului ca parte integrantă a politicilor de sănătate publică și protecție a mediului.

Tabelul 2. Rezultatele măsurării concentrațiilor de radon cu detectoare RADTRAK^2 (măsurare pasivă, perioada de expunere 90 de zile) în locuințele din zonele rurale și urbane ale Republicii Moldova, a.2019 repartizate conform riscului raportat la intervalele de concentrație a radonului.

Regiune	Risc scăzut (≤ 150 Bq/m^3)	Risc moderat (150-300 Bq/m^3)	Risc ridicat (>300 Bq/m^3)	Total locuințe (număr absolut)
Centru	233	104	114	451
Nord	182	91	123	396
Sud	81	75	97	253

*Riscul este estimat pe baza expunerii de lungă durată. Persoanele fumătoare expuse la radon prezintă un risc semnificativ mai mare, deaceea este necesară estimarea riscului în baza datelor privind consumul de tutun pentru analiza completă a situației și prognozarea evoluției dinamicii morbidității prin cancer pulmonar.

Tabelul 3. Tabelul estimării riscului absolut de cancer pulmonar în funcție de expunerea cronică la radon – model EPA/OMS [8,9]

Concentrația radonului rezidențial, Bq/m^3	Riscul estimat de cancer pulmonar pentru nefumători, pe parcursul vieții, %	Riscul estimat de cancer pulmonar pentru fumători, pe parcursul vieții, %
0	0.4	10
100	0.5	12
200	0.58	14
400	0.78	18

*Aceste riscuri sunt exprimate ca procente din populație și reprezintă riscul absolut, adică câte procente din populație vor face cancer pulmonar pe parcursul vieții la o expunere constantă a concentrației de radon menționată.

Conform rezultatelor obținute pentru zona Centru, aproximativ 25,3% dintre locuințele incluse în studiu prezintă concentrații de radon rezidențial peste pragul de 300 Bq/m³. Pentru acest nivel de expunere, riscul estimat de apariție a cancerului pe durata vieții este de cel puțin 5,781%. Aceasta sugerează că o persoană care locuiește pe termen lung într-o astfel de locuință are o probabilitate de aproximativ 6% de a dezvolta cancer din cauza radonului. Prin urmare, aproximativ un sfert din populația expusă în zona Centru se află într-o situație cu risc suplimentar de cancer indus de radon, depășind semnificativ pragurile de atenție recomandate de organizațiile internaționale de sănătate publică.

În zona Nord, analiza distribuției concentrațiilor de radon arată că 30,9% dintre locuințele incluse în studiu depășesc pragul de 300 Bq/m³, estimându-se un risc de cancer pe durata vieții de peste 5,781%.

Astfel, aproape o treime din populația expusă în această regiune se află într-o situație cu risc suplimentar de a dezvolta cancer pulmonar atribuit exclusiv radonului. Statistic, o persoană care locuiește pe termen lung într-o astfel de locuință are o probabilitate de aproximativ 6% de a dezvolta cancer pulmonar din cauza radonului, pe lângă alți factori de risc. Această proporție semnificativă de locuințe cu expunere ridicată evidențiază importanța implementării măsurilor de protecție radiologică și monitorizare sistematică în zona Nord.În zona Sud, analiza distribuției concentrațiilor de radon arată un nivel ridicat de expunere a populației. Aproximativ 38,6% dintre locuințele incluse în studiu înregistrează valori ale radonului peste pragul de 300 Bq/m³, considerat critic conform reglementărilor internaționale și naționale privind protecția radiologică. Această proporție ridicată evidențiază necesitatea monitorizării constante și implementării măsurilor de reducere a expunerii în regiunea respectivă [10].

Tabelul 4 prezintă valorile medii ale dozei efective anuale de expunere la radon în locuințele analizate din regiunile Nord, Centru și Sud, oferind o imagine asupra nivelului de expunere și a variațiilor teritoriale. Graficul din Figura 5 permite o comparație vizuală a dozelor și raportarea lor la nivelul de referință de 4 mSv/an, utilizat în contextul național pentru declanșarea măsurilor de remediere. Rezultatele arată că toate cele trei regiuni depășesc semnificativ acest prag, indicând expunere ridicată a populației. Conform recomandărilor ICRP 103 și 126, doza de 4 mSv/an corespunde aproximativ unei concentrații de 300 Bq/m³ și servește drept orientare pentru politicile de protecție radiologică, fără a reprezenta un prag absolut de siguranță [11,12]. Această abordare a fost adoptată și în Directiva 2013/59 EURATOM, care impune stabilirea unui nivel de referință național pentru locuințe și spații publice, echivalent unei doze între 4 și 10 mSv/an, adaptat condițiilor locale de expunere. Organizația Mondială a Sănătății recomandă un prag de acțiune mai strict, de 100 Bq/m³ (aproximativ 1,3–1,5 mSv/an), dar acceptă 300 Bq/m³ (≈ 4 mSv/an) ca valoare maximă tolerabilă în situațiile în care intervențiile tehnice sau economice nu sunt fezabile. Datele obținute în regiunile Sud, Nord și Centru depășesc acest nivel orientativ, ceea ce subliniază necesitatea adoptării unor măsuri eficiente de monitorizare, prevenție și reducere a expunerii la radon.

Tabelul 4. Doza efectivă anuală medie (msv/an) de expunere la radonul rezidențial pe regiunile geografice ale Republicii Moldova

Regiune	Concentrația medie a radonului, Bq/m^3	Doza efectivă medie, mSv/an
Nord	240,55	11,35
Centru	211,67	9,98
Sud	285,57	13,47

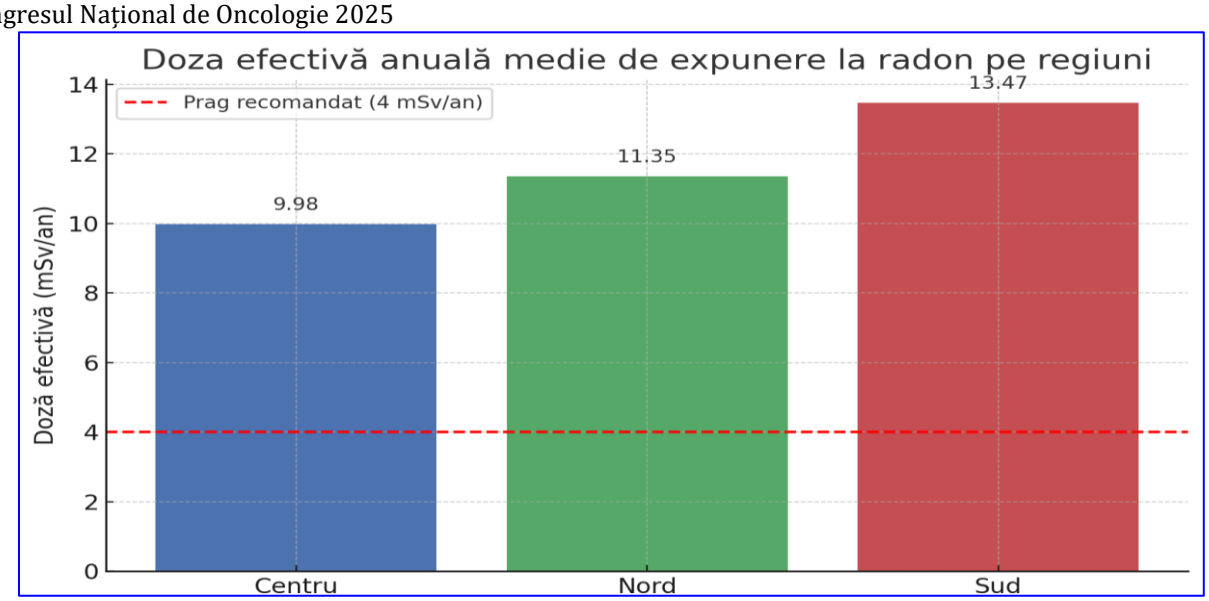


Figura 5. Doza efectivă anuală medie de expunere la radon în funcție de zonele Republicii Moldova: Centru, Nord și Sud.

Analiza statistică a corelației dintre concentrația radonului și factorii de mediu evidențiat relația dintre concentrația de radon și trei variabile climatice — temperatura medie a solului, temperatura medie a aerului și umiditatea relativă medie — utilizând tehnici de analiză cluster. Rezultatele arată formarea a două clustere distincte (Figura 6), care indică corelații puternice între factorii de mediu analizați și nivelurile de radon măsurate. Acest lucru sugerează că aceste variabile influențează în mod interdependent emisiile și acumularea gazului radioactiv în interiorul locuințelor.

Tabelul 5. Indicii statisticii descriptive pentru lotul experimental și control privind concentrația radonului înregistrată.

Concentrația radonului în aerul de interior, studiu caz-control		
	Lotul experimental	Lotul control
Media	194,38	165,27
Mediana	72,84	84,54
Modulul	11,29	11,55
Deviația Standard	235,08	184,17
Valoarea Minimă	11,29	11,55
Valoarea Maximă	857,28	922,20

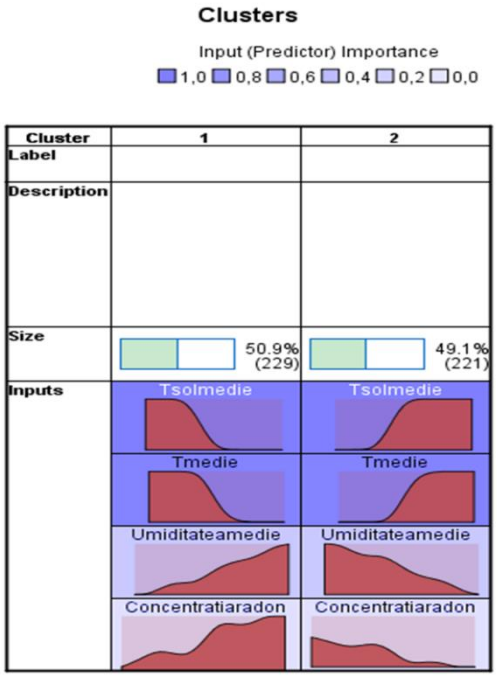


Figura 6. Analiza clusteriană a interacțiunii concentrației radonului cu factorii mediului.

Investigarea relației dintre expunerea pe termen lung la concentrații ridicate de radon și apariția cancerului bronhopulmonar reprezintă un element esențial în înțelegerea impactului radonului asupra morbidității prin cancer pulmonar. Grupul experimental a fost constituit în colaborare cu IMSP Institutul Oncologic și a inclus pacienți cu diagnostic histologic confirmat de cancer pulmonar, cu diverse stadii și tipuri histopatologice: cancer bronhopulmonar central (endobronșic sau peribronșic), cancer bronhopulmonar periferic (tumoră sferică, tip pneumonic, apical) și forme atipice, precum localizarea mediastinală și carcinomatoza miliară. Pentru lotul de control, au fost selectate persoane din vecinătatea locuințelor pacienților, care nu prezentau patologii oncologice, asigurând astfel un grup comparativ relevant pentru evaluarea relației dintre expunerea la radon și riscul de cancer pulmonar.

Studiul caz-control desfășurat în cadrul lotului privind bolnavii de cancer bronho-pulmonar și lotul control a relevat următoarele- în baza analizei statistice a datelor colectate s-a stabilit valoarea medie a concentrației radonului în aerul de interior de 194,3 Bq/m^3, deviația standart constituie 235,08 Bq/m^3, valoarea maximă 857,2 Bq/m^3 , valoarea medie înregistrată pentrul lotul de control este 165,2 Bq/m^3 , deviația standart constituie 184,1 Bq/m^3, valoarea maximă 922,2 Bq/m^3 . Nivelurile individuale de risc asociate expunerii la radon variază semnificativ, fiind influențate de numeroși factori determinanți. Expunerea la concentrații ridicate de radon, combinată cu consumul de tutun — fie în cazul fumătorilor activi, fie al foștilor fumători sau al nefumătorilor — crește semnificativ riscul de dezvoltare a cancerului bronhopulmonar pe unitate de expunere. Prin urmare, pentru a caracteriza corect distribuția tumorilor bronhopulmonare asociate radonului, este necesară utilizarea unor modele extinse care să ia în considerare interacțiunea cu alți factori de risc [13,14].

Cartarea radonului este un instrument esențial pentru prevenirea și gestionarea riscurilor asociate acestui gaz radioactiv, sprijinind totodată dezvoltarea politicilor de sănătate publică la nivel global. Aceasta presupune colectarea sistematică a datelor prin metode pasive sau active, organizarea lor și calcularea concentrației medii pe regiune, astfel încât rezultatele să reflecte în mod fidel nivelul de expunere al populației. Datele obținute sunt comparate cu pragurile de risc recunoscute internațional pentru a evalua necesitatea intervențiilor. Conform recomandărilor OMS și Directivei EURATOM 2013/59, expunerea la radon este clasificată în trei niveluri: Conform OMS și Directivei EURATOM 2013/59 nivelurile de prag sunt stabilite astfel:

Sub 100 Bq/m^3 -Nivel scăzut de risc, nu sunt necesare intervenții, dar este recomandată monitorizarea periodica.

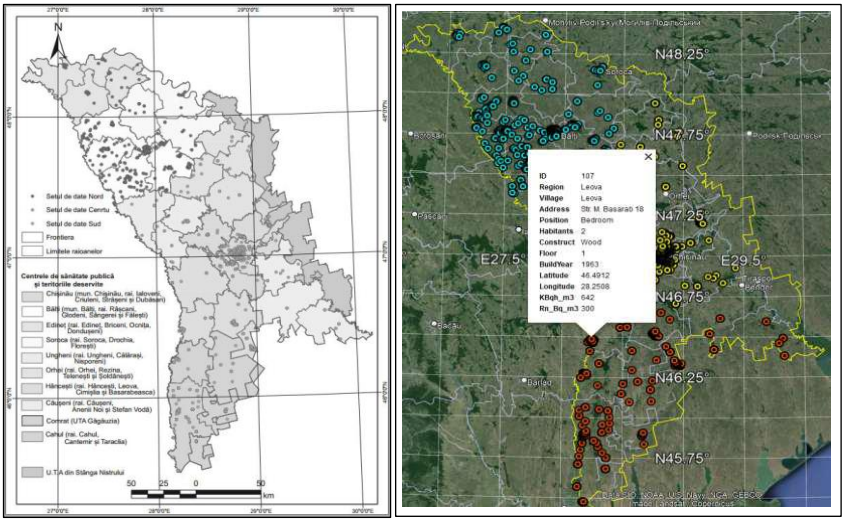
100-300 Bq/m^3-Nivel mediu de risc, se recomandă măsuri de reducere a radonului.

Peste 300 Bq/m^3-Nivel ridicat de risc, este necesară intervenția imediată, conform recomandărilor OMS și Directivei EURATOM 2013/59.

În zona Centru a Republicii Moldova, analiza datelor arată că majoritatea locuințelor se situează în categoria de risc moderat, indicând necesitatea monitorizării continue și implementării măsurilor preventive pentru a reduce expunerea populației la radon.

Tabelul 5. Distribuția raioanelor Republicii Moldova pe nivelurile de risc de radon în baza concentrației medii măsurate.

Regiune	Regiuni cu risc mediu	Regiuni cu risc ridicat	Total regiuni analizate
Centru	13	1	14
Nord	11	1	12
Sud	6	5	11
Total	32	7	37



A B

Figura 7. *Harta repartiției spațiale (A) și Harta interactivă (B) a radonului în aerul din diferite tipuri de locuințe pe teritoriul Republicii Moldova* (Nord – albastru, Centru – galben, Sud – roșu).

Concluzii:

Concentrația medie a radonului în aerul interior variază în funcție de regiune, fiind mai ridicată în Sud (285,57 Bq/m³) și mai scăzută în Centru (211,67 Bq/m³). Procentul locuințelor care depășesc nivelul de referință de 300 Bq/m³ crește corespunzător: 25,3% în Centru, 31,06% în Nord și 38,58% în Sud.

Radonul din interior prezintă corelații semnificative cu factorii de mediu și microclimatici, în special cu temperatura și umiditatea, confirmând caracterul sezonier al variațiilor concentrațiilor.

În studiul caz-control, lotul de pacienți cu cancer bronhopulmonar a prezentat o concentrație medie de 194,3 Bq/m³ (min: 11,2 Bq/m³, max: 857,2 Bq/m³), în timp ce lotul de control a avut o concentrație medie de 165,2 Bq/m³ (min: 11,5 Bq/m³, max: 922,2 Bq/m³), evidențiind diferențe semnificative între cele două grupuri.

Bibliografie:

1. UNSCEAR Volume I. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation, 2008. United Nations, New York 2010.

2. NANCY, V.H., GARY, G. S. Radon and lung cancer: What does the public really know? Journal of Environmental Radioactivity Volume 192, December 2018, p. 26-31.

3. BEIR IV. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters. National Academy Press, Washington, D. C., 1999.

4. Corețchi L., Overcenco A., Șargu V., Gîncu M., Ababii A. Comunicarea riscului expunerii la radon. Chișinău; 2022.

5. Corețchi L., Bahnarel I., Vîrlan S., Apostol I. Controlul, reglementarea și remedierea expunerii la radon a populației Republicii Moldova. Chișinău: Editura „Sirius"; 2020. p. 230. ISBN 978-9975-57-290-3.

6. Versiunea consolidată a Tratatului de instituire a Comunității Europene a Energiei Atomice. Available at: https://www.consilium.europa.eu/ro/documents-publications/publications/consolidated-versions-treaty-establishing-european-atomic-energy-community/ [Accessed 10.12.2023].

7. 16ENV 10 MetroRADON. Report on indoor and geogenic radon surveys in Europe, including their strategies, the methodologies employed, inconsistencies in the results, and potential methodologies to harmonize data and reduce inconsistencies European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy (JRC), 2019.

8. 76World Health Organization. *WHO handbook on indoor radon: a public health perspective*. Geneva: WHO; 2009. Disponibil la: https://www.who.int/publications/i/item/9789241547673 [accesat la 21.07.2024].

9. **148EPA Assessment of Risks from Radon in Homes.** June 2003. Office of Radiation and Indoor Air, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460. Disponibil la: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-05/documents/402-r-03-003.pdf [accesat la 15.03.2025].

10. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–138a. Disponibil la: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf [accesat la 06.06.2025]

11. CRP Publication 126: Radiological Protection against Radon Exposure. Ann. ICRP, 2014, 43(3). Disponibil la: https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20126 [accesat la 15.06.2025].

12. International Commission on Radiological Protection (ICRP). *The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 103. Ann ICRP. 2007;37(2–4). Disponibil la: https://www.icrp.org/docs/icrp_publication_103-annals_of_the_icrp_37(2-4)-free_extract.pdf [accesat la 15.11.2024].

13. CHAHINE, T., SCHULTZ, B., Modeling Joint Exposures and Health Outcomes for Cumulative Risk Assessment: The Case of Radon and Smoking, Int. J. Environ. Res. Public Health 2011, 8(9), 3688-3711; Available from: https://doi.org/10.3390/ijerph8093688 [Accessed 24.09.2024].

14. HUNTER, N., MUIRHEAD, C., Calculation of lifetime lung cancer risks associated with radon exposure, based on various models and exposure scenarios, Journal of Radiological Protection, Volume 35, Number 3, Available from: https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0952-4746/35/3/539 [Accessed 25.09.2024].

DISEMINARE RARĂ DE ADENOCARCINOM PULMONAR: ROLUL IMUNOHISTOCHIMIEI ÎN DIAGNOSTIC

RARE DISSEMINATION OF PULMONARY ADENOCARCINOMA: THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN DIAGNOSIS

https://doi.org/10.67266/onco25.24

Pînzaru Cristian[1,2], medic rezident, **Pînzaru Valeria**[3,4,5], student doctorand, asist. univ., cerc. șt. stagiar, **Brînză Dumitru**[1], student doctorand, medic anatomopatolog, **Mărițoi Tatiana**[3,4,6], student doctorand, asist. univ., cerc. șt. stagiar, medic anatomopatolog, **Tripac Irina**[1], dr. hab. șt. med., conf. univ., **Bîlba Valeriu**[1], dr. șt. med. conf. univ., cerc. șt., medic oncolog, **Șchiopu Victor**[1,5] dr. șt. med. conf. univ., medic chirurg oncolog, **Șaptefrați Lilian**[3,4], dr. hab. șt. med., prof. univ.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] Catedra de patologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[3] Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[4] Laboratorul de morfologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
[5] Catedra de oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere: Metastazarea adenocarcinomului pulmonar la nivelul organelor genitale feminine este extrem de rară și poate fi confundată cu tumori primare ovariene sau uterine.

Caz prezentat: Raportăm cazul unei paciente de 43 de ani, diagnosticată inițial cu adenocarcinom pulmonar, care ulterior a dezvoltat simptome ginecologice. Examenul histopatologic și imunohistochimia leziunilor uterine și ovariene au confirmat metastazele pulmonare (TTF1+, CK7+, Napsin A+, WT1–, PAX8–).

Rezultate: Diseminarea tumorii a implicat atât calea hematogenă, cât și transcelomică, cu afectarea bilaterală a ovarelor și infiltrarea difuză a uterului. Profilul imunofenotipic a permis diferențierea față de tumori primare ginecologice. Intervenția chirurgicală a fost predominant paliativă, vizând controlul simptomelor și prevenirea complicațiilor locale.

Concluzii: Cazul subliniază importanța imunohistochimiei în identificarea originii tumorale în metastazele atipice și necesitatea unei abordări multidisciplinare pentru stabilirea diagnosticului de certitudine și alegerea conduitei terapeutice adecvate.

Cuvinte-cheie: adenocarcinom pulmonar, metastaze ginecologice, imunohistochimie, TTF1, Napsin A

Abstract

Background: Pulmonary adenocarcinoma rarely metastasizes to female genital organs and may mimic primary ovarian or uterine tumors.

Case presentation: We report a 43-year-old female initially diagnosed with pulmonary adenocarcinoma, who subsequently developed gynecological symptoms. Histopathology and immunohistochemistry of uterine and ovarian lesions confirmed pulmonary metastases (TTF1+, CK7+, Napsin A+, WT1–, PAX8–).

Results: Tumor dissemination involved both hematogenous and transcoelomic routes, with bilateral ovarian involvement and diffuse uterine infiltration. Immunophenotypic profiling enabled differentiation from primary gynecological tumors. Surgical intervention was primarily palliative, targeting symptom control and prevention of local complications.

Conclusions: This case highlights the crucial role of immunohistochemistry in identifying tumor origin in atypical metastases and underscores the need for a multidisciplinary approach to establish a definitive diagnosis and guide appropriate therapeutic management.

Keywords: pulmonary adenocarcinoma, gynecological metastases, immunohistochemistry, TTF1, Napsin A.

Introducere

Cancerul pulmonar reprezintă principala cauză de mortalitate oncologică la nivel global, cu peste 1,8 milioane de decese raportate anual [1]. Adenocarcinomul pulmonar este cel mai frecvent subtip histologic și se caracterizează printr-o capacitate crescută de metastazare, în special la nivel cerebral, hepatic, osos și suprarenalian [2]. În contrast, metastazele către organele genitale feminine (ovare, uter, trompe) sunt extrem de rare, fiind raportate la sub 0,1–0,5% dintre cazurile de cancer pulmonar avansat [3,4].

Cazurile descrise în literatură subliniază caracterul excepțional al acestor metastaze, adesea confundate inițial cu tumori primare ginecologice. Într-o serie japoneză, majoritatea metastazelor ovariene provenite din adenocarcinom pulmonar au prezentat rearanjamente ALK, iar imunohistochimia cu TTF-1 și Napsin A a fost esențială pentru confirmarea originii pulmonare [5] Alte studii au arătat că metastazele pot fi unilaterale sau bilaterale, cu un interval variabil între diagnosticul inițial și identificarea leziunilor secundare [6,7].

Din punct de vedere fiziopatologic, mai multe mecanisme pot explica diseminarea adenocarcinomului pulmonar către tractul genital feminin:

Calea hematogenă reprezintă ruta principală, favorizată de vascularizația bogată a ovarelor și uterului. Celulele tumorale pot pătrunde în circulația sistemică prin venele pulmonare, traversând atriul stâng și aorta, pentru a se implanta ulterior în microvascularizația pelvină (8).

Calea limfatică constituie o alternativă, prin interconexiunile dintre sistemul limfatic toracic și cel abdominal. Drenajul limfatic pelvin se varsă în cisterna Pecquet și canalul toracic, ceea ce permite celulelor tumorale să ajungă în circulația sistemică și să metastazeze la nivel genital (9).

Diseminarea transcelomică/peritoneală poate apărea în contextul carcinomatozei, când celulele maligne migrează prin lichidul peritoneal și se implantează pe seroasa uterină sau ovariană, adesea asociată cu ascită malignă (10).

Implantarea prin contiguitate este rară și presupune extinderea directă prin aderențe sau breșe seroase.

Recunoașterea originii metastatice este esențială pentru stabilirea conduitei terapeutice, întrucât prognosticul și tratamentul diferă considerabil față de tumorile primare ovariene. În acest sens, utilizarea markerilor imunohistochimici (TTF-1, Napsin A, CK7) și analiza moleculară (ALK, EGFR, KRAS) rămân instrumente indispensabile în diagnosticul diferențial [5–7].

Scopul studiului

Scopul acestui articol este de a documenta și analiza un caz clinic rar de metastazare ginecologică secundară unui adenocarcinom pulmonar, cu implicare uterină și ovariană bilaterală, confirmată prin

corelare morfologică, imunohistochimică și moleculară. Studiul urmărește evidențierea valorii unei abordări multidisciplinare integrate în stabilirea diagnosticului de certitudine și în conturarea conduitei terapeutice, precum și sublinierea importanței profilului imunofenotipic în diferențierea originii tumorale.

Material și metode

Cazul analizat a fost investigat și tratat în cadrul IMSP Institutul Oncologic, printr-o abordare multidisciplinară integrată ce a inclus oncologie medicală, chirurgie toracică, ginecologie oncologică, anatomie patologică și genetică moleculară. Materialul de studiu a constat dintr-o serie de probe tisulare obținute succesiv, începând cu fragmente pulmonare și pleurale, continuând cu raclaj endouterin și ulterior cu piesa operatorie de histerectomie totală cu anexectomie bilaterală.

Examenul histopatologic a fost efectuat prin tehnici standard de includere în parafină și colorare hematoxilin-eozină (HE), completate de imunohistochimie (IHC). Panelul IHC aplicat a inclus: CK7, CK20, TTF1, WT1, PAX8, Napsin A și ALK. Interpretarea reacțiilor a fost realizată conform protocoalelor internaționale, evaluând intensitatea și distribuția imunomarcajului în celulele tumorale. În paralel, s-au efectuat investigații genetice pe material biologic extras din probe tumorale pentru detecția mutațiilor genei EGFR. Analizele au vizat mutațiile exonului 19, mutația punctuală p.L858R și mutația de rezistență p.T790M, utilizând tehnici moleculare validate pentru practica oncologică curentă.

Pe lângă analiza morfologică și moleculară, s-a realizat integrarea datelor clinice și imagistice. Pacienta a fost investigată prin bronhoscopii diagnostice, tomografie computerizată toraco-abdomino-pelvină, ecografie transvaginală și transabdominală. Datele obținute au fost corelate cu evaluarea răspunsului la tratamentul sistemic, cu rezultatele intervențiilor chirurgicale și cu evoluția clinică ulterioară. Această metodologie a permis nu doar stabilirea diagnosticului de adenocarcinom pulmonar și caracterizarea imunohistochimică, ci și documentarea rarității metastazării uterine și ovariene, aspect care reprezintă nucleul de originalitate al prezentului caz.

Rezultate

Pacienta în vîrstă de 43 de ani s-a prezentat la consultația inițială cu simptomatologie respiratorie progresivă, dominată de dispnee de efort, tuse persistentă și durere toracică nespecifică, manifestări care se accentuaseră progresiv pe parcursul a câteva săptămâni. Examenul clinic a evidențiat semne clare de suferință respiratorie: diminuarea murmurului vezicular în hemitoracele stâng, matitate la percuție și raluri subcrepitante bazale. Radiografia toracică efectuată ca primă investigație a sugerat prezența unei formațiuni pulmonare, fapt confirmat prin tomografia computerizată toraco-abdominală, care a descris o masă tumorală de dimensiuni medii la nivelul lobului superior stâng, asociată cu adenopatii mediastinale și cu o pleurezie stângă de volum mare. Din punct de vedere imagistic, tabloul era sugestiv pentru un neoplasm pulmonar primar cu diseminare loco-regională, ridicând imediat problema stabilirii diagnosticului morfologic de certitudine.

Diagnostic histopatologic inițial

Pentru stabilirea diagnosticului microscopic, pacienta a fost supusă unei bronhoscopii cu biopsie transbronșică. Fragmentarea țesutului analizat a relevat o proliferare malignă cu arhitectură papiliferă, prezentă în aproximativ jumătate din suprafața examinată, alternând cu zone de fibroză reacțională. O particularitate notabilă a fost identificarea corpusculilor psamomatoși, structuri calcificate concentrice, de obicei asociate cu neoplasme seroase, dar care pot apărea și în adenocarcinoamele pulmonare papilare. Această particularitate morfologică a ridicat problema diferențierii față de alte origini neoplazice, însă contextul clinic și aspectul tumoral orientau în principal spre un adenocarcinom pulmonar. Totuși, diagnosticul definitiv depindea de profilul imunohistochimic.

Rezultatele imunohistochimiei la nivel pulmonar

La momentul evaluării inițiale au fost analizate două fragmente histologice: unul pulmonar și unul pleural. Fragmentul pulmonar (Nr.1) a evidențiat un adenocarcinom cu arhitectură papiliferă în proporție de aproximativ 50%, cu prezența focală a corpusculilor psamomatoși și zone minore de fibroză intratumorală. Investigația imunohistochimică efectuată în acest stadiu a vizat exclusiv markerul ALK, care a prezentat o reacție citoplasmatică de intensitate minimă până la moderată, focală, în grupuri restrânse de celule tumorale. Distribuția limitată și intensitatea redusă a semnalului nu au permis interpretarea rezultatului ca fiind pozitiv clinic semnificativ. Alți markeri imunohistochimici diferențiali nu au fost realizați la acest moment. Fragmentul pleural (Nr.2) a conținut unice celule tumorale cu morfologie de adenocarcinom, confirmând extinderea procesului neoplazic la nivel pleural, fără teste imunohistochimice suplimentare.

Testarea moleculară EGFR

În completarea imunohistochimiei, s-au efectuat teste genetice pentru mutațiile EGFR (exon 19, p.L858R și p.T790M). Rezultatele au fost negative, ceea ce a exclus posibilitatea terapiei țintite anti-EGFR. Acest rezultat a avut consecințe directe asupra conduitelor terapeutice, orientând cazul către chimioterapie pe bază de platină.

Confirmarea pleureziei maligne

Având în vedere prezența pleureziei masive și simptomatologia intensă, s-a realizat o toracoscopie video-asistată (VATS). Procedura a permis atât rezecția segmentelor lingulare și prelevarea de biopsii pleurale, cât și efectuarea pleurodezei pentru prevenirea recurențelor. Histologia pleurală a confirmat diseminarea neoplazică: celule adenocarcinomatoase infiltrau difuz țesutul conjunctiv pleural, având un profil imunohistochimic identic cu cel al tumorii pulmonare. Acest rezultat a certificat prezența unei pleurezii maligne secundare adenocarcinomului pulmonar.

Tratamentul inițial și evoluția clinică

Pacienta a urmat patru cure de chimioterapie cu schema EP (etoposid + cisplatin), care au determinat o reducere parțială a simptomatologiei și o stabilizare temporară a bolii. Din punct de vedere imagistic, reevaluările au arătat o reducere modestă a dimensiunii formațiunii pulmonare, dar persistența pleureziei și menținerea adenopatiilor mediastinale. Efectul chimioterapiei a fost, așadar, unul tranzitoriu, iar boala și-a păstrat potențialul evolutiv.

Apariția simptomelor ginecologice

La aproximativ un an de la debutul bolii, pacienta a dezvoltat simptome ginecologice semnificative: menometroragii abundente, dureri pelvine și senzație de presiune hipogastrică. Examenul ginecologic a descris o uteromegalie moderată și prezența unor formațiuni anexiale suspecte, ferme, aderente la structurile pelvine. Ecografia transvaginală a evidențiat un endometru difuz îngroșat, neomogen, cu zone hiperecogene, precum și formațiuni anexiale bilaterale de aspect tumoral.

Histopatologia leziunilor ginecologice

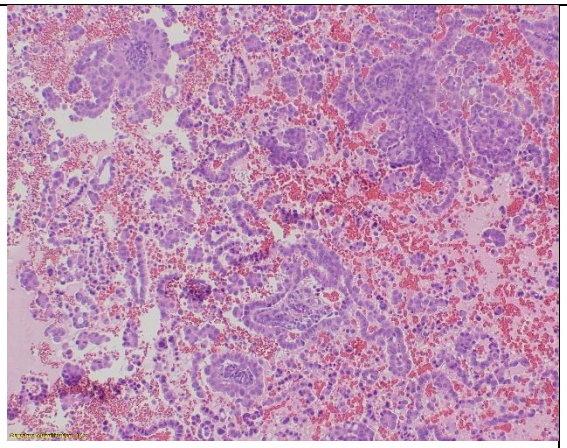
Pentru stabilirea diagnosticului, s-a efectuat un raclat endouterin. Examenul histologic a evidențiat proliferări papilare de adenocarcinom, similare cu cele din tumora pulmonară. Imunohistochimia a confirmat expresia CK7, TTF1 și Napsin A, cu absența expresiei WT1, PAX8 și CK20. Aceeași semnătură imunofenotipică a constituit argumentul esențial pentru originea pulmonară a leziunilor uterine, excluzând un carcinom endometrial primar sau o tumoră seroasă ovariană.

Chirurgia ginecologică și constatări intraoperatorii

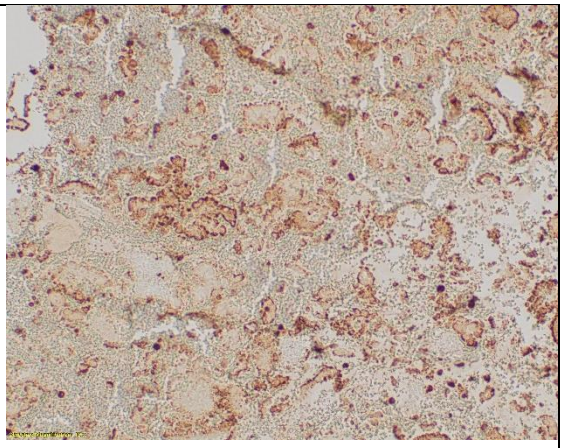
Având în vedere severitatea simptomatologiei și suspiciunea de extensie tumorală pelvină, s-a practicat o histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Intraoperator, s-a constatat o canceromatoză peritoneală pelvină cu aderențe extinse. Uterul era mărit în volum și complet infiltrat tumoral, iar ovarele erau bilateral modificate, cu aspect tumoral și consistență crescută, aderente intim la rectosigmă. Tentativa de disecție a rectosigmei de masa tumorală ovariană dreaptă a provocat o perforație rectosigmoidiană, care a impus efectuarea unei operații Hartmann, cu realizarea unei stome definitive.

Rezultatele histopatologice și imunohistochimice

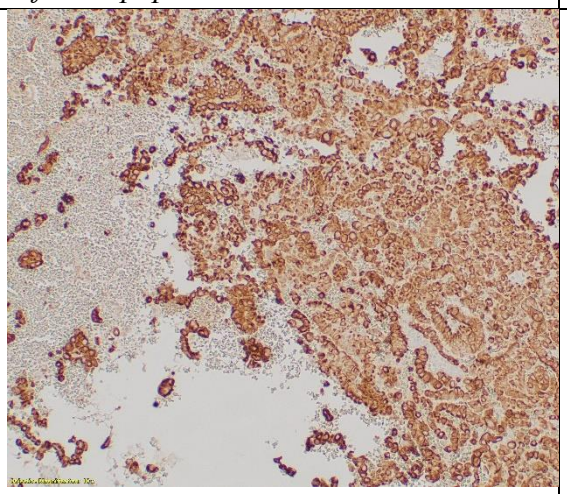
Examenul histopatologic al piesei operatorii a confirmat un adenocarcinom moderat diferențiat (G2) cu infiltrație difuză a peretelui uterin, de la endometru până la seroasă, asocieri de necroză extensivă și prezența de metastaze bilaterale ovariene. Toate leziunile prezentau un profil imunohistochimic identic cu tumora pulmonară: TTF1+, CK7+, Napsin A+, WT1–, PAX8–. Prezența concomitentă a unui leiomiom intramural multinodular a fost notată, însă fără legătură cu procesul tumoral. Compararea profilurilor imunohistochimice între tumora pulmonară și metastazele ginecologice a demonstrat fără echivoc identitatea lor. Această confirmare imunohistochimică a fost piatra de temelie a diagnosticului final: metastaze ginecologice secundare adenocarcinomului pulmonar.



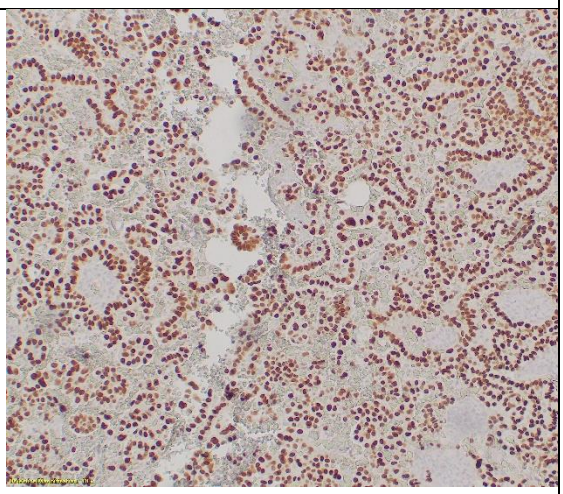
a.*x10, colorație hematoxilin-eozină (HE) – proliferare papilară de adenocarcinom*



b.*x10, Napsin A – reacție citoplasmatică pozitivă în celulele tumorale*



c.*x10, CK7 – reacție citoplasmatică intens pozitivă în celulele tumorale, cu distribuție difuză.*



d*.x10, TTF1 – reacție nucleară pozitivă în celulele tumorale, marker specific adenocarcinomului pulmonar.*

Figura 1. Aspecte histopatologice și imunohistochimice ale metastazelor pulmonare în cavitatea uterină (raclat endouterin)

Evoluția postoperatorie și progresia bolii

Recuperarea postoperatorie a fost dificilă, necesitând suport intensiv și monitorizare atentă. Pacienta a beneficiat ulterior de tratament paliativ, cu scopul controlului simptomatologiei și al ameliorării calității vieții. În lunile următoare, investigațiile imagistice (CT și PET-CT) au documentat apariția de metastaze osoase și recurență peritoneală. În pofida terapiilor sistemice ulterioare, boala a avut o evoluție progresivă, cu deteriorarea treptată a statusului general.

Discuții

Cazul prezentat ilustrează o formă rară și agresivă de diseminare a adenocarcinomului pulmonar, cu metastaze multiple în tractul genital feminin, confirmate imunohistochimic și morfologic. Particularitatea constă nu doar în localizarea atipică a metastazelor, ci și în succesiunea lor temporală, cu apariția tardivă a simptomelor ginecologice, la peste un an de la diagnosticul pulmonar inițial. Această evoluție subliniază capacitatea tumorilor pulmonare de a genera metastaze silențioase, cu debut clinic insidios și potențial de mimetism față de patologia ginecologică primară.

Din punct de vedere histopatologic, infiltrarea difuză a peretelui uterin și afectarea bilaterală a ovarelor indică o diseminare sistemică avansată, cu tropism neobișnuit pentru țesuturile pelvine. Prezența canceromatozei peritoneale pelvine și a aderențelor extinse sugerează o combinație de diseminare hematogenă și transcelomică, ceea ce complică delimitarea precisă a căii dominante de metastazare. În literatura de specialitate, astfel de cazuri sunt rare, dar documentate, în special în contextul adenocarcinoamelor cu profil molecular agresiv, cum ar fi cele cu rearanjamente ALK sau mutații EGFR [4,5].

Din perspectivă imagistică și chirurgicală, dificultatea de diferențiere între o tumoră ginecologică primară și o metastază pulmonară este accentuată de aspectul tumoral bilateral al ovarelor și de infiltrarea uterină masivă. În acest context, imunohistochimia devine instrumentul decisiv, iar corelarea expresiei markerilor TTF1, Napsin A și CK7 cu absența WT1 și PAX8 a permis excluderea unei tumori seroase ovariene sau a unui carcinom endometrial[7,8].

Din punct de vedere terapeutic, intervenția chirurgicală a fost dictată de simptomatologia severă și de complicațiile locale, nu de un potențial curativ. Realizarea unei operații Hartmann în contextul perforației rectosigmoidiene reflectă complexitatea intraoperatorie și necesitatea adaptării rapide a conduitei chirurgicale. Evoluția postoperatorie dificilă și apariția metastazelor osoase și peritoneale ulterior confirmă caracterul sistemic și refractar al bolii.

Concluzie

Cazul descris evidențiază o formă rară de metastazare a adenocarcinomului pulmonar în organele ginecologice, cu implicare uterină și ovariană bilaterală, confirmată prin corelare morfologică, imunohistochimică și moleculară. Diseminarea tardivă, simptomatologia ginecologică insidioasă și mimetismul față de patologia primară pelvină subliniază dificultățile diagnostice și necesitatea unei abordări multidisciplinare riguroase.

Profilul imunofenotipic specific (TTF1+, CK7+, Napsin A+, WT1–, PAX8–) a fost esențial în stabilirea originii pulmonare a leziunilor, iar intervenția chirurgicală a avut un rol predominant simptomatic și paliativ. Evoluția clinică ulterioară, marcată de recurență peritoneală și metastaze osoase, reflectă agresivitatea biologică a tumorii și limitele terapeutice în stadiile avansate.

Documentarea acestui caz contribuie la literatura oncologică prin evidențierea unei entități rare, cu valoare didactică și potențial de avertizare pentru clinicieni în evaluarea simptomelor ginecologice la paciente cu neoplasm pulmonar cunoscut. În astfel de situații, corelarea multidimensională a datelor clinice, imagistice, histologice și moleculare rămâne piatra de temelie a unui diagnostic corect și a unei conduite terapeutice adecvate.

Bibliografie:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.

2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.

3. Irving JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. Am J Surg Pathol. 2005 Aug;29(8):997-1006. PMID: 16006793.

4. Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. Cancer. 1982 Nov 15;50(10):2163-9. doi: 10.1002/1097-0142(19821115)50:10<2163::aid-cncr2820501032>3.0.co;2-f. PMID: 7127256.

5. Sasano H, Sekine A, Hirata T, Iwamoto K, Itou Y, Itani H, Kondou S, Tokui T, Tanigawa M. Ovarian Metastases from ALK-rearranged Lung Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review. Intern Med. 2018 Nov 15;57(22):3271-3275. doi: 10.2169/internalmedicine.0538-17. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29984766; PMCID: PMC6287983.

6. Yan RL, Wang J, Zhou JY, Chen Z, Zhou JY. Female genital tract metastasis of lung adenocarcinoma with EGFR mutations: Report of two cases. World J Clin Cases. 2019 Jun 26;7(12):1515-1521. doi: 10.12998/wjcc.v7.i12.1515. PMID: 31363481; PMCID: PMC6656676.

7. Bi, R., Bai, Q., Zhu, X. *et al. ALK* rearrangement: a high-frequency alteration in ovarian metastasis from lung adenocarcinoma. *Diagn Pathol* 14, 96 (2019). https://doi.org/10.1186/s13000-019-0864-7

8. West AH, Yamada SD, MacMahon H, Acharya SS, Ali SM, He J, Lukas RV, Miller VA, Salgia R. Unique metastases of ALK mutated lung cancer activated to the adnexa of the uterus. Case Rep Clin Pathol. 2014 Sep;1(2):151-154. doi: 10.5430/crcp.v1n2p151. PMID: 25541622; PMCID: PMC4274795.

ASPECTE DE DIAGNOSTIC AL PLEUREZIILOR METASTATICE

https://doi.org/10.67266/onco25.25

Martalog Valentin[1,3], dr. șt. med., conf. univ., **Sofroni Dumitru**[1,3], dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. AȘM, **Nicorici Aliona**[1,2], dr. șt. med., asistent universitar, **Prepeliță Corneliu**[3], dr. șt. med., **Doruc Serghei**[3], chirurg toracic, **Gurițanu Dumitru**[3], medic oncopneumolog, **Eftodii Victor**[3], dr. hab. șt. med., conf. cerc., **Buruiană Gheorghe**[3], chirurg toracic, **Bîlba Valeriu**[3], dr. șt. med., conf. cerc.

[1] Catedra de oncologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
[2] Catedra de anatomie patologică, disciplina morfopatologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
[3] IMSP Institutul Oncologic din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat: Pleurezia metastatică este secundară proceselor neoplazice cu diverse localizări sau a tumorilor pleurale primitive maligne. În studiu sunt incluși 100 pacienți cu pleurezie metastatică. Diagnosticul pleureziei metastatice începe cu examenul imagistic, urmat de metodele chirurgicale și analiza morfologică. Examenul citologic a lichidului pleural a stabilit pleurezia malignă la 72,5% dintre pacienți, iar confirmarea morfologică a tumorii a fost în 93,1% din cazuri.

S-a stabilit, că pleurezia metastatică mai frecvent a fost semnalată la pacienții cu cancer bronhopulmonar, mamar, ovarian și renal.

Cuvinte cheie: Pleurezie metastatică, diagnostic

Diagnostic aspects of metastatic pleurisy

Summary: Metastatic pleurisy is secondary to neoplastic processes of various localizations or to malignant primary pleural tumors. The study included 100 patients with metastatic pleurisy. The diagnosis of metastatic pleurisy begins with imaging, followed by surgical methods and morphological analysis. Cytological examination of pleural fluid established malignant pleurisy in 72.5% of patients, and morphological confirmation of the tumor was in 93.1% of cases.

It was established that metastatic pleurisy was more frequently reported in patients with bronchopulmonary, breast, ovarian and renal cancer.

Keywords: Metastatic pleurisy, diagnosis

Диагностические аспекты метастатического плеврита

Резюме: Метастатический плеврит развивается вследствие опухолевых процессов различной локализации или злокачественных первичных опухолей плевры. В исследование включены 100 пациентов с метастатическим плевритом. Диагностика метастатического плеврита начинается с методов визуализации, затем хирургических методов и морфологического анализа. При цитологическом исследовании плевральной жидкости злокачественный плеврит был установлен у 72,5% пациентов, а морфологическое подтверждение опухоли – в 93,1% случаев.

Установлено, что метастатический плеврит чаще встречался у пациентов с бронхолегочным раком, раком молочной железы, яичников и почек.

Ключевые слова: метастатический плеврит, диагностика

Introducere

Pleurezia metastatică reprezintă acumularea în cavitatea pleurală a lichidului ce conține celule canceroase care pot fi depistate prin examenul citopatologic sau stabilirea metastazelor pleurale prin toracoscopie sau toracotomie în prezența sau absența diagnosticării a unei tumori maligne primare. [1]

Revărsatul pleural malign (RPM) este prezent la mulți pacienți care suferă de maladii oncologice din întreaga lume și are o morbiditate și mortalitate semnificativă. Se estimează, că pleureziile metastatice afectează cca 150.000 de oameni în fiecare an în SUA și peste 100.000 de oameni în Europa. [2, 3, 4]

Diagnosticul pleureziilor metastatice a înregistrat progrese mari, utilizând o multitudine de tehnici, cum ar fi cele ultrasonografice, tomografia computerizată, biopsii ghidate, imagistică prin tomografie cu emisie de pozitroni, toracoscopia cu biopsie directă, studii cu markeri tumorali etc., care ajută la stabilirea unui diagnostic precoce și cu mare precizie al pleureziilor metastatice. Însă, diagnosticul clinic definitiv al pleureziilor metastatice se stabilește în baza rezultatului examenului citopatologic al lichidului pleural și/sau a examenului histopatologic al țesutului bioptic pleural care constituie abordarea corectă în diagnosticarea pleureziilor maligne. [5]

Incidența pleureziilor metastatice și costurile asociate cu asistența medicală sunt în creștere, iar tratamentul rămâne totuși unul paliativ, supraviețuirea medie a bolnavilor variază de la 3 la 12 luni. În ultimul deceniu s-au înregistrat progrese semnificative în înțelegerea mecanismului fiziopatologic de apariție a RPM, precum și în diagnosticul imagistic, citolopatologic, histopatologic și managementul acesteia. Creșterea interesului față de acest domeniu a dus la un număr tot mai mare de studii inovative care au făcut lumină asupra patogenezei și au testat noi agenți ca potențiale opțiuni de tratament. [6]

Scopul lucrării: Studierea informativității metodelor diagnostice în stabilirea pleurezii metastatice.

Rezultate obținute și discuții:

În studiu au fost incluși 100 de pacienți cu diagnosticul de pleurezie metastatică care au beneficiat de investigații și tratament în secția de chirurgie toraco-abdominală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2020-2021. În anul 2020 au fost 51 bolnavi (51,00%) cu pleurezie metastatică, iar în 2021 – 49 pacienți (49,00).

Pleurezia metastatică a fost diagnosticată mai frecvent la femei - 64 cazuri (64,0%) în comparație cu bărbații - 36 (36,0 %). Analiza bolnavilor în funcție de mediul de trai a demonstrat că, pacienții cu pleurezie metastatică din mediul rural și cel urban au fost în câte 50 cazuri, respectiv 50,0 %. Vârsta pacienților cu pleurezie metastatică a fost cuprinsă între 21 și 83 de ani. Vârsta medie a fost de 62,75 ani.

Pleurezia metastatică este secundară proceselor neoplazice cu diverse localizări sau a tumorilor pleurale primitive maligne. Revărsatul pleural malign reprezintă o complicație a mai multor tipuri de cancer cu localizări diferite, cel mai frecvent fiind neoplazia pulmonară, urmată de cancerul de sân, limfoame, malignități ginecologice și mezoteliom. Adenocarcinoamele pulmonare și ale sânului reprezintă aproximativ 60%-70% din RPM. Efuziunile maligne se pot dezvolta la aproximativ 30% dintre pacienții cu cancer pulmonar și la 7%-10% dintre cei cu cancer de sân. Aproximativ 7%–11% apar, de asemenea, în cazul unei malignități primare necunoscute. [5, 7]

Au fost analizate procesele neoplazice complicate cu pleurezie metastatică care sunt prezentate în figura 1. Astfel, pleureziile maligne, mai des au fost provocate de cancerul bronhopulmonar - la 46 bolnavi (46,00%), urmat de cancerul mamar - la 30 pacienți (30%), cancerul ovarian - în 6 cazuri (6,00%) și cel renal care s-a depistat la 5 pacienți (5,00%). Limfomul non-Hodgkin și cancerul colorectal complicat cu pleurezie metastatică a fost diagnosticat la câte 2 pacienți, respectiv (2,00%), iar la 9 bolnavi (9,00%) existența unei tumori primare nu a fost semnalată.

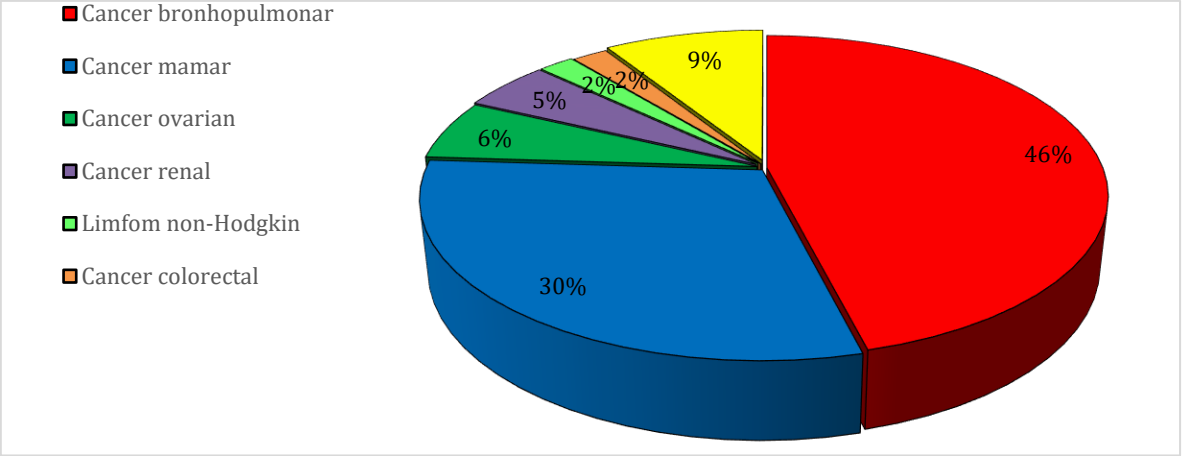


Figura 1. Localizarea tumorilor primare complicate cu pleurezii metastatice

Majoritatea pacienților care prezintă un revărsat pleural malign sunt simptomatici, însă până la 25% sunt asimptomatici cu o depistare accidentală a revărsatului la examenul fizic sau prin radiografie toracică ocazională. Dispneea este cel mai frecvent simptom de prezentare, reflectând complianța redusă a peretelui toracic, deprimarea diafragmului ipsilateral, deplasarea mediastinală și reducerea volumului pulmonar. Durerea toracică este mai puțin frecventă și este de obicei legată de afectarea malignă a pleurei parietale, coastelor și altor structuri intercostale. [4, 8]. Acuzele pacienților incluși în studiu sunt prezentate în figura 2.

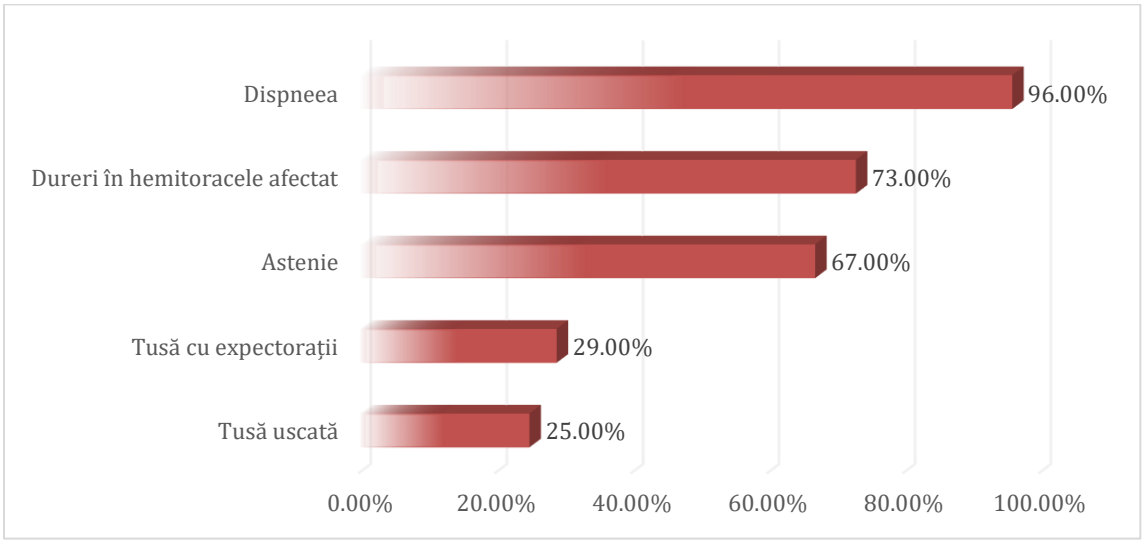


Figura 2. Manifestările clinice a pacienților cu pleurezie metastatică

Din figură se observă, că cele mai frecvente semne clinice la bolnavii cu pleurezii maligne au fost dispneea - în 96 cazuri (96,00%), urmată de dureri în hemitoracele afectat – la 73 pacienți (73,00%) și

astenia - la 67 bolnavi (67,00%). Tusea cu expectorații a fost depistată la 29 pacienți (29,00%), iar în 25 cazuri (25,00%) a fost stabilită tusea uscată.

Pleureziile metastatice se stabilesc în baza unui algoritm de diagnostic care include investigații imagistice și confirmare morfologică. Stabilirea unui diagnostic cât mai precoce este elementul determinant pentru un prognostic favorabil postterapeutic.

Examenul radiologic (Radiografia + radioscopia în două proiecții și tomografia computerizată (CT)) este indispensabil în depistarea și evaluarea pleureziilor maligne. CT a toracelui pune în evidență îngroșarea foițelor pleurale, noduli în parenchimul pulmonar și mediastin. [9]

Radiografia + Radioscopia și CT a toracelui au fost efectuate la 79 pacienți (79,00) cu pleurezii maligne concluziile cărora sunt prezentate în figura 3.

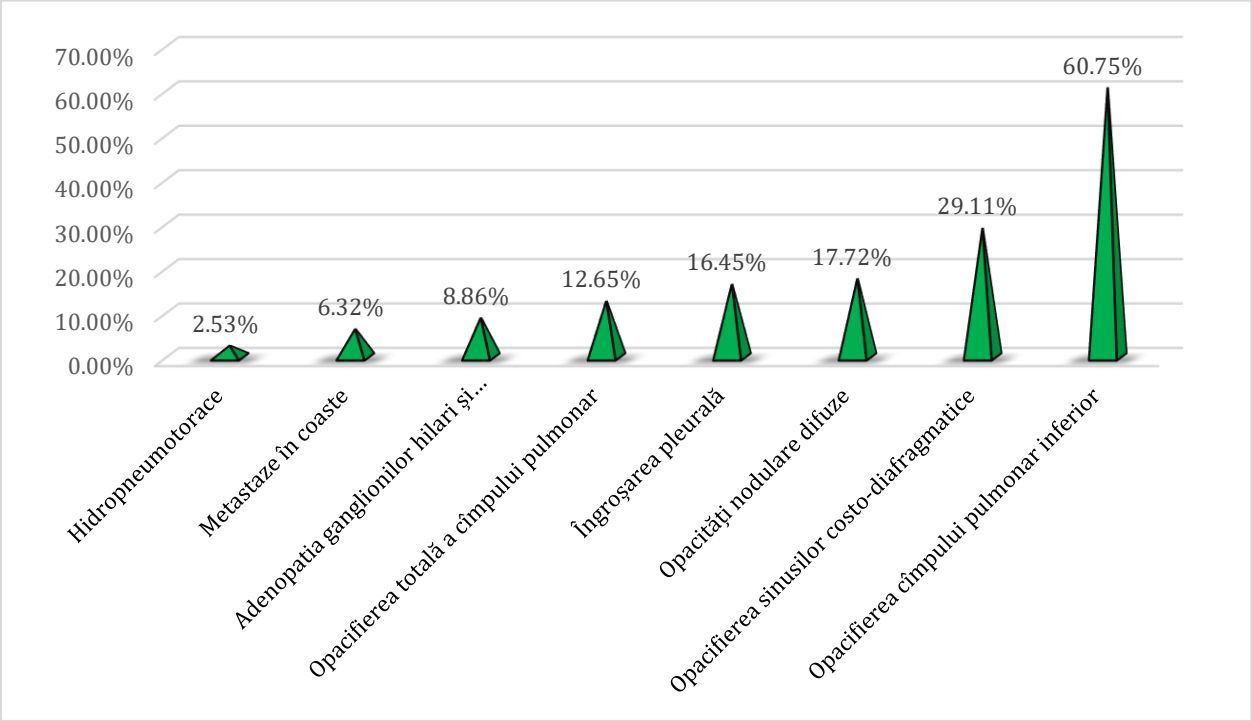


Figura 3. Concluziile metodelor radiologice

În baza concluziilor radiologice a toracelui opacifierea câmpului pulmonar inferior a fost descrisă la 48 pacienți (60,75%), opacifierea sinusilor costo-diafragmatice la 23 bolnavi (29,11%), opacități nodulare difuze în 14 cazuri (17,72%), îngroșarea pleurei - la 13 pacienți (16,45%), opacifierea totală a câmpului pulmonar - la 10 bolnavi (12,65%), adenopatia ganglionilor mediastinali și hilari - în 7 cazuri (8,86%), metastaze în coaste la 5 bolnavi (6,32%) și la 2 pacienți (2,53%) a fost descris hidropneumotorace.

Ultrasonografia toracică are o sensibilitate foarte ridicată în depistarea revărsatul pleural. Chiar și o efuziune mică sau delimitată poate fi detectată la o simplă ecografie. Ecografia toracică mai poate depista și tumora în raport cu pleura parietală și peretele toracic. Este o metodă importantă nu numai pentru screening, ci și pentru diagnosticarea PM prin aspirarea ghidată, citologie de aspirație cu ac fin, biopsie. [2]

Ultrasonografia toracică a fost efectuată la 45 pacienți (45,00%) cu pleurezii metastatice. Ea a permis depistarea lichidului pleural, cantitatea acestuia, nodulilor pleurali, îngroșarea pleurală mai mare de 10 mm și îngroșarea diafragmatică mai mare de 7 mm.

Metodele chirurgicale de diagnostic (toracoscopia și toracotomia diagnostică) sunt considerate a fi standardul de aur în diagnosticul PM atunci când investigațiile anterioare au devenit neconcludente. Ele oferă posibilitatea de a vizualiza direct modificările patologice din cavitatea pleurală, prelevarea

biopsiilor țintite, drenajul complet de lichid și introducerea agentului sclerozant în scopul pleurodezei. [10] Toracoscopia a fost efectuată la 14 (14,00%) din 100 pacienți cu pleurezie metastatică. Modificările patologice descrise în urma toracoscopiei sunt prezentate în figura 4.

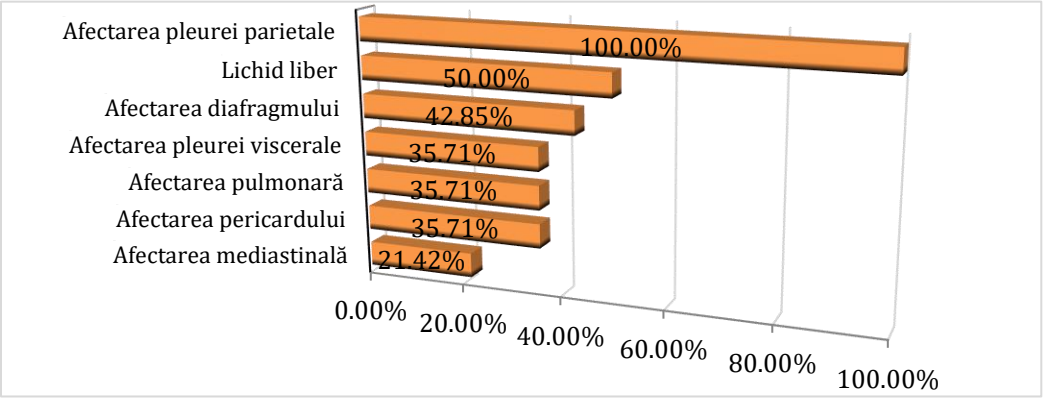


Figura 4. Concluziile stabilite în urma efectuării toracoscopiei

În urma toracoscopiei efectuate au fost descrise următoarele concluzii: prezența formațiunilor tumorale pe pleura parietală la toți 14 pacienți (100%), lichid liber pleural - la 7 pacienți (50,00%), formațiuni tumorale pe diafragm - la 6 bolnavi (42,85%), noduli pe pleura viscerală, plămâni și pericard - la câte 5 pacienți, respectiv (35,71%), și în 3 cazuri (21,42%) au fost depistați noduli în pleura mediastinală.

Toracotomia diagnostică a fost efectuată la 15 (15,00%) din 100 bolnavi cu pleurezie malignă. Modificările intrapleurale depistate sunt prezentate în figura 5.

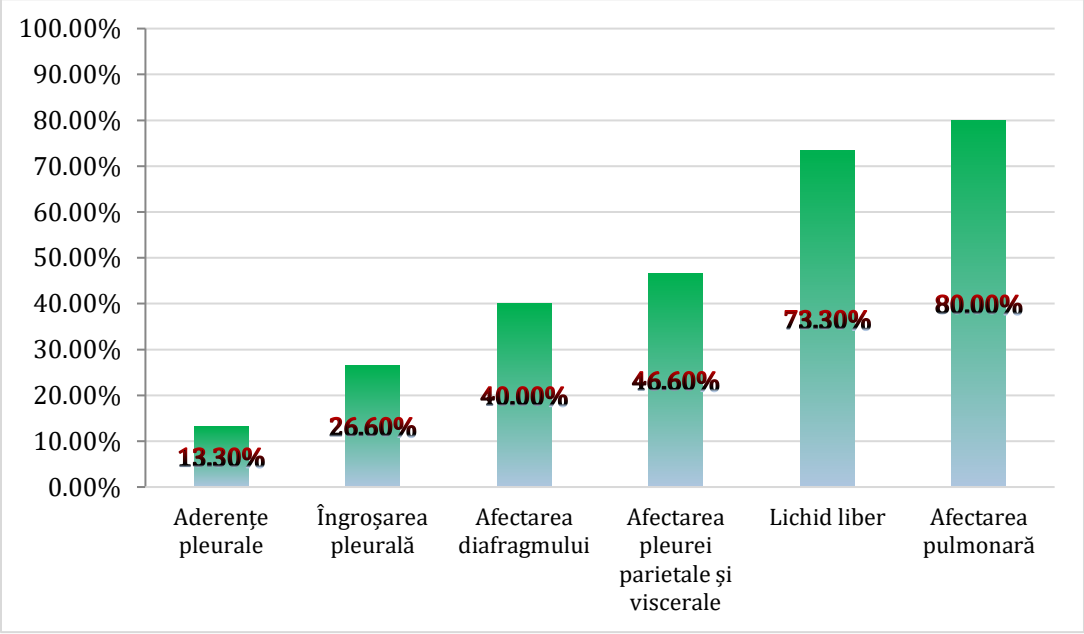


Figura 5. Modificările intrapleurale depistate la toracotomia diagnostică

De cele mai multe ori la toracotomia diagnostică au fost depistate formațiuni tumorale în plămâni - la 12 pacienți (80,0%), urmate de lichid liber în cavitatea pleurală - la 11 bolnavi (73,3%), noduli pe pleura parietală și viscerală - în 7 cazuri (46,6%), formațiuni tumorale pe diafragm - la 6 pacienți (40,0%), îngroșarea pleurală a fost stabilită la 4 bolnavi (26,6%) și aderențe pleurale care au fost semnalate la 2 pacienți (13,3%).

Diagnosticul de pleurezie metastatică poate fi considerat definitiv doar dacă citologia evidențiază prezența celulelor maligne în lichidul pleural. [7] Citologia lichidului pleural este o metodă simplă și definitivă în stabilirea RPM. Cu toate acestea, randamentul diagnostic al citologiei lichidului pleural variază de la 40% la 87%. Eficacitatea diagnostică a citologiei lichidului pleural depinde de mai mulți factori, cum ar fi amploarea bolii, natura malignității primare, numărul de probe prelevate, timpul de transport, experiența citopatologului, utilizarea soluțiilor de fixare, utilizarea blocurilor celulare în plus față de frotiu și tipul histologic al malignității. [10]

Examenul citopatologic a lichidului pleural a fost efectuat la 40 pacienți (40,00%) și este prezentat în figura 6.

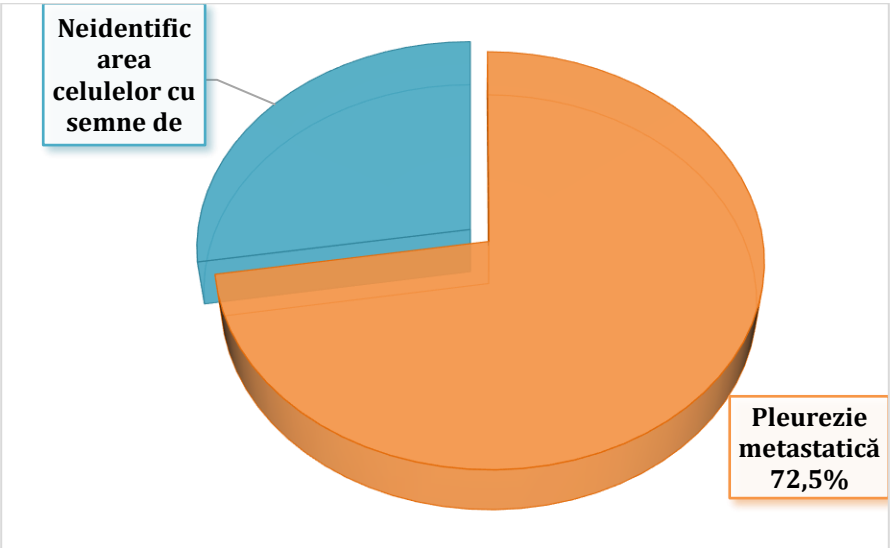


Figura 6. Rezultatul citologic la bolnavii cu revărsat pleural malign

Examenul citologic a lichidului pleural a stabilit pleurezie de origine metastatică la 29 pacienți (72,5%), iar celule mezoteliale fără semne de atipie la 11 bolnavi (27,5%).

O combinație dintre citologia a lichidului pleural și biopsia pleurei pare să îmbunătățească randamentul diagnosticului în comparație cu o singură tehnică. [10]

Examenul histopatologic al bioptatului prelevat în timpul toracoscopiei și toracotomiei diagnostice a fost efectuat la 29 pacienți (29,0%) din numărul total de bolnavi cu pleurezii metastatice incluși în studiu. Rezultatele examenului histopatologic sunt prezentate în figura 7.

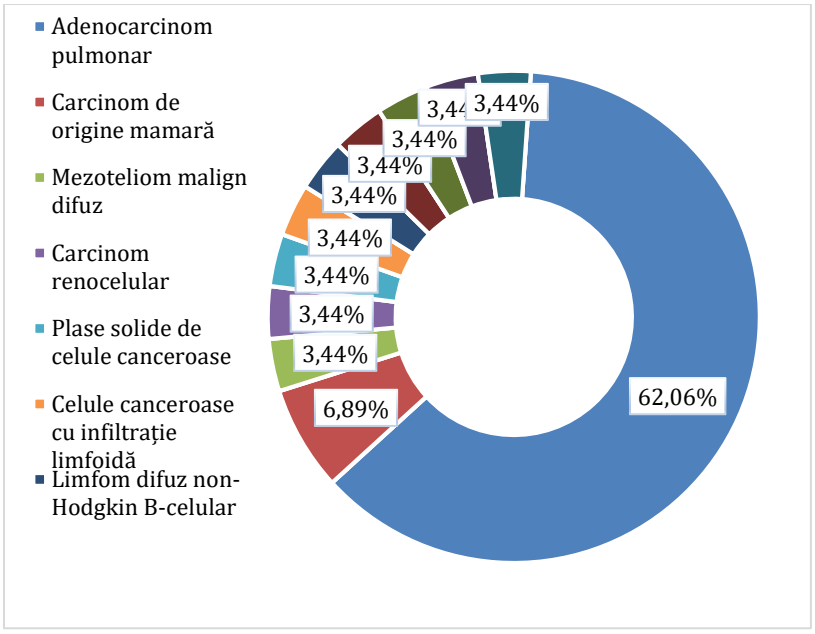


Figura 7. Rezultatul examenului histopatologic al materialului obținut în timpul toracoscopiei și toracotomiei diagnostice

Intervențiile chirurgicale în volum de toracoscopie și toracotomie diagnostică cu prelevarea materialului biopsic a permis confirmarea morfologică a tumorilor maligne în 27 cazuri (93,10%). Astfel, adenocarcinomul pulmonar a fost stabilit la 18 pacienți (62,06%), carcinom de origine mamară - la 2 pacienți (6,89%), mezoteliom malign difuz, carcinom renocelular cu focare de necroză, modificări inflamator-fibrotice, plase solide de celule canceroase, celule canceroase cu infiltrație limfoidă, limfom difuz non-Hodgkin B-celular, celule tumorale scuamoase, metastaze de carcinom ovarian, infarct pulmonar au fost stabilite la câte un pacient (3,44%).

Concluzii generale:

Dintre manifestările clinice întâlnite la pacienții cu pleurezie metastatică au fost dispneea – la 96 bolnavi (96,00%), urmată de durerea în hemitoracele afectat la 73 pacienți (73,00%), astenia - în 67 cazuri (67,00%), tusea cu expectorații - la 29 pacienți (29,00%) și tusa uscată în 25 cazuri (25,00%).

Diagnosticul pleureziei metastatice începe cu examenul imagistic, urmat de metodele chirurgicale și analiza morfologică. Astfel, în procesul de stabilire a diagnosticului de pleurezie metastatică, radiografia cutiei toracice + CT a fost efectuată la 79 pacienți (79,00%), ultrasonografia - la 45 bolnavi (45,00%). Dintre metodele chirurgicale utilizate în depistarea pleureziei maligne a fost toracocenteza la 93 pacienți (93,00%), toracoscopia - în 14 cazuri (14,00%) iar toracotomia diagnostică - la 15 bolnavi (15,00%). Examemul citologic a lichidului pleural a stabilit pleurezia de origine metastatică la 72,5% dintre pacienți, iar confirmarea morfologică a tumorii prin examenul histopatologic al materialului prelevat prin toracoscopie și toracotomie a fost în 93,1% din cazuri.

Pleurezia metastatică de cele mai multe ori a fost stabilită la pacienții cu cancer bronhopulmonar - la 46 bolnavi (46,00%), urmată de cancerul mamar - la 30 pacienți (30%), cancerul ovarian - în 6 cazuri (6,00%) și cel renal care a fost depistat la 5 pacienți (5,00%). Limfomul non-Hodgkin și cancerul colorectal complicat cu pleurezie metastatică a fost diagnosticat la câte 2 pacienți, respectiv (2,00%), iar la 9 bolnavi (9,00%) existența unei tumori primare nu a fost semnalată.

Bibliografie:

1. Tratat de Patologie Chirurgicală. Sub redacţia: Nicolae ANGELESCU, EDITURA MEDICALA, Bucureşti, 2003, p.795-849

2. Milic Medenica, Miras Medenica, Cosovic Danilo. Pleural Effusions in Lung Cancer: Detection and Treatment, 2018, p.43-70

3. Bennett Rachel, Maskell Nick Management of malignant pleural effusions /Curr Opin Pulm Med., 2005 11(4), p.296-300

4. Negotei Elena. Pleurezii maligne. 2016, p.29-49

5. Ramakant Dixit, KC Agarwal, Archana Gokhroo, 1 Chetan B Patil, Manoj Meena, Narender S Shah, 2 și Piyush Arora. Diagnosis and management options în malignant pleural effusions Lung India. 2017, p.160-166

6. Psallidas, Ioannis Kalomenidis, Jose M. Porcel, Bruce W. Robinson, Georgios T. Stathopoulos**.** Malignant pleural effusion: from bench to bedside/ European Respiratory Review/ 2016 25(140): 189-198;

7. Penz, E., Watt, K.N., Hergott, C.A. et al. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. Cancer Manag Res. Iegūts no: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491570/ (sk. 19.11.2017)

8. Geoffrey J. Laurent, Stephen D. Shapiro Encyclopedia of respiratory Medicine 1st Edition - May 16, 2006 p.372-379

9. Alina Adriana Feiler, Ana-Maria Ungureanu. Manual de radiologie și imagistică medicală. Volumul 1, Toracele, 2018, p.101-108

10. Nicholas D. Tingquist, Matthew A. Steliga. Diagnosis and Management of Pleural Metastases and Malignant Effusion in Breast Cancer. 2018, Fifth Edition, P. 934-941

CANCERUL PULMONAR – CELE MAI IMPORTANTE CERCETĂRI PREZENTATE LA ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY) 2025

https://doi.org/10.67266/onco25.26

Iurie Bulat[1]**,** doctor habilitat în medicină, profesor cercetător

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat: În reviu sunt prezentate rezultatele și o scurtă analiză a studiilor de faza 3 DeLLphi-304 (cancer pulmonar cu celule mici tratat anterior), HERTHENA-Lung02 (cancer pulmonar fără celule mici cu mutație EGFR rezistent la tratament), IMforte (cancer pulmonar cu celule mici în stadiu extins), rezultatele studiului de fază 1 TROPION-Lung02 (cancer pulmonar fără celule mici avansat) prezentate la ASCO2025, cât și date despre strategii actuale și recomandări practice de terapie perioperatorie în cancerul pulmonar fără celule mici, determinat de oncogene, și actualități în selectarea terapiei de primă linie pentru cancerul pulmonar fără celule mici cu fuziune ROS1 pozitivă publicate în ASCO2025 Educational Book.

Cuvinte cheie: cancer pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar fără celule mici, imunoterapie, conjugat anticorp-medicament, terapie perioperatorie, fuziune ROS1.

Lung cancer – the most important research presented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025

Summary: The review presents the results and a brief analysis of the phase 3 studies DeLLphi-304 (previously treated non-small cell lung cancer), HERTHENA-Lung02 (treatment-resistant non-small cell lung cancer with EGFR mutation), IMforte (extended stage small cell lung cancer), the results of the phase 1 trial TROPION-Lung02 (advanced non-small cell lung cancer) presented at ASCO2025 and data on current strategies and practical recommendations of perioperative therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer and updates in first-line therapy selection for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer published in ASCO2025 Educational Book.

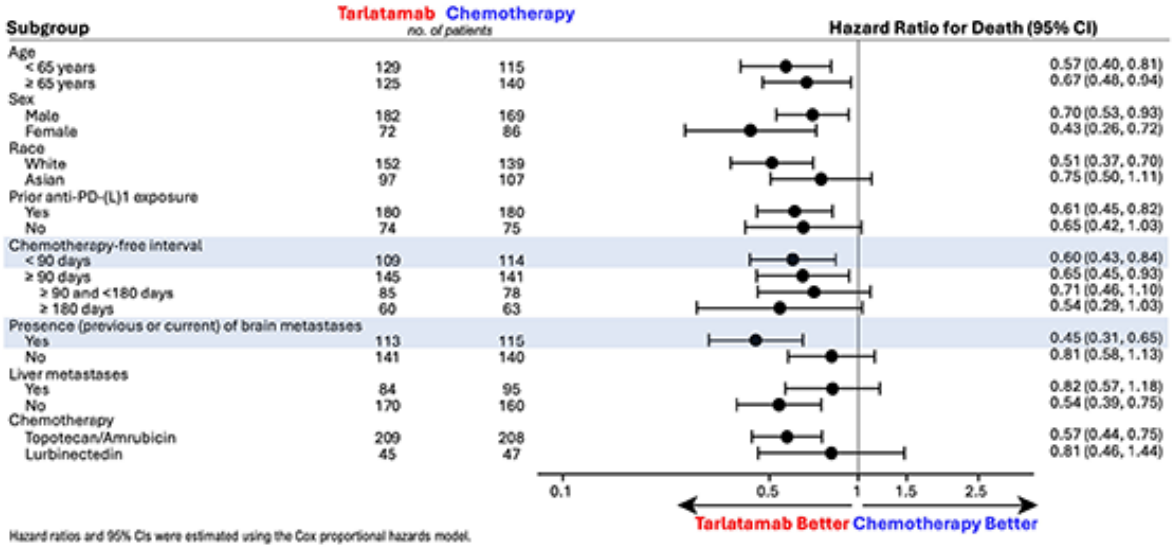
Key words: small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, immunotherapy, antibody-drug conjugate, perioperative therapy, ROS1 fusion.

Prezentăm o succintă analiză a rezultatelor celor mai importante cercetări dedicate tratamentului contemporan al cancerului pulmonar și unele comentarii expuse în cadrul sesiunilor Conferinței Anuale ASCO2025.

Tarlatamab, administrat în linia a II de tratament, demonstrează o supraviețuire îmbunătățită față de chimioterapie în cancerul pulmonar cu celule mici tratat anterior. (Charles Rudin, Giannis Mountzios, Longhua Sun et al. Tarlatamab versus chemotherapy (CTx) as second-line (2L) treatment for small cell lung cancer (SCLC): Primary analysis of Ph3 DeLLphi-304. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA8008)).

În studiul DeLLphi-304, 509 pacienți cu SCLC tratați anterior au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie tarlatamab (254 de pacienți), fie chimioterapie standard (de exemplu, topotecan, lurbinectedin sau amrubicină; 255 de pacienți). Criteriul principal de evaluare a fost OS (supraviețuirea globală), iar criteriile de evaluare secundare au inclus PFS (supraviețuirea fără progresie), rata de răspuns obiectiv, durata răspunsului, evenimentele adverse și diverse rezultate raportate de pacienți (de exemplu, dispnee, tuse).

Rezultatele acestui studiu arată o îmbunătățire a OS și o supraviețuire fără progresia bolii (PFS) semnificativ mai lungă cu anticorpul bispecific tarlatamab comparativ cu chimioterapia la pacienții cu SCLC tratați anterior. OS mediană a fost de 13,6 luni față de 8,3 luni (HR 0,60, CI 95% [0,47, 0,77]; $P <$ 0,001), iar PFS mediană a fost de 4,2 luni față de 3,7 luni (HR 0,71, CI 95% [0,59, 0,86]; $P < 0,001$). Pacienții au prezentat, de asemenea, mai puține evenimente adverse severe legate de tratament și îmbunătățiri semnificative clinic ale simptomelor legate de cancer, inclusiv tuse și dispnee. Beneficiul în ceea ce privește supraviețuirea pare să se extindă la toate subgrupurile, inclusiv vârsta, sexul, rasa și tratamentul anterior cu terapie anti-PD-L1 (Figura).



Figură. Beneficiu de supraviețuire cu tarlatamab comparativ cu chimioterapie în subgrupurile de pacienți prespecificate

„Rezultatele sunt interesante și, credem noi, schimbă practica. Dincolo de această indicație specifică, acesta este primul studiu care confirmă eficacitatea imunoterapiei cu angajatori de celule T la pacienții cu cancer pulmonar”, a declarat prezentatorul Charles M. Rudin, MD, PhD, de la Centrul de Cancer Memorial Sloan Kettering și Centrul Fiona și Stanley Druckenmiller pentru Cercetarea Cancerului Pulmonar.

În mai 2024, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a acordat aprobare accelerată pentru tarlatamab ca primul și, în prezent, singurul agent de angajare bispecifică a celulelor T țintite pentru pacienții tratați anterior cu SCLC în stadiu extins, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină [1]. Tarlatamab acționează prin legarea la DLL3 și CD3, ducând la liza celulelor SCLC mediată de celulele T [2]. Aprobarea accelerată, condiționată de datele confirmatorii ulterioare din faza 3, s-a bazat în mare parte pe rezultatele studiului clinic DeLLphi-301 de fază 2, care a demonstrat, că tarlatamabul a fost asociat cu o rată globală de răspuns de 40% la 220 de pacienți cu SCLC tratați anterior [3]. Rezultatele acelui studiu și aprobarea accelerată ulterioară a tarlatamabului au fost extrem de binevenite, având în vedere natura agresivă a SCLC și lipsa unor opțiuni de tratament eficiente [4]. În plus, aproape toți pacienții cu SCLC vor prezenta recurența bolii în timpul sau după tratamentul standard cu chimioterapie pe bază de platină [5]. Acest lucru subliniază importanța punerii la dispoziție a unor terapii durabile și eficiente pentru această populație.

Patritumab Deruxtecan, un ADC țintit spre HER3, îmbunătățește PFS față de chimioterapie în NSCLC cu mutație *EGFR* rezistent la tratament. (Tony Mok, Helena Yu, Sun Min Lim et al., Patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in resistant *EGFR*-mutated (*EGFR*m) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after a third-generation EGFR TKI: The phase 3 HERTHENA-Lung02 study. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr 8506)).

Patritumab deruxtecan (HER3-DXd) este un conjugat anticorp-medicament (ADC) experimental, care vizează receptorul HER3. Studiul randomizat, deschis, de fază 3, HERTHENA-Lung02, arată că HER3-DXd îmbunătățește semnificativ criteriul principal de evaluare a supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) în comparație cu chimioterapia pe bază de platină la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) cu mutație EGFR rezistent la tratament. Constatările poziționează HER3-DXd ca o potențială nouă opțiune de tratament pentru NSCLC cu mutație *EGFR* în urma progresiei cu un inhibitor de tirozin

kinază (TKI) EGFR de a treia generație. Rezultatele studiului HERTHENA-Lung02 au potențialul de a duce la prima aprobare a unei terapii direcționate către HER3 în cancer. Acest studiu pivot de fază 3 a fost efectuat la 586 de persoane cu NSCLC avansat cu mutație *EGFR* , a căror boală a progresat în urma unui inhibitor tirozin kinetoterapic (TKI) EGFR de a treia generație. La prima analiză intermediară, HER3-DXd a îmbunătățit semnificativ PFS în comparație cu chimioterapia standard pe bază de platină. Deși îmbunătățirea mediană a PFS cu HER3-TXd față de chimioterapie pare modestă, la 5,8 luni față de 5,4 luni (HR 0,77, CI 95% [0,63, 0,94]; *P* = 0,011), rata PFS la 9 luni a favorizat HER3-TXd cu 10 puncte procentuale (Figura 1).

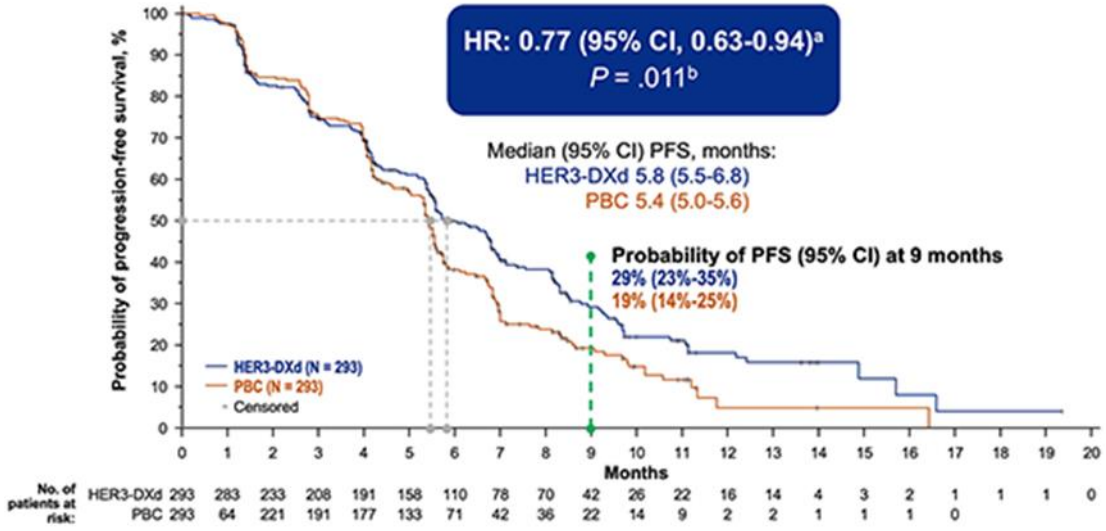


Figura 1. HER3-DXd a redus semnificativ riscul de progresie a bolii (conform BICR, RECIST) sau de deces față de CBP.

Abrevieri: BICR, studiu central independent, orb; HER3-DXd, patritumab deruxtecan; ITT, intenție de tratament; CBP, chimioterapie pe bază de platină; PFS, supraviețuire fără progresia bolii; RECIST, Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide v1.1. Pentru progresia bolii sau deces.[b] Test log-rank stratificat, populația ITT; limita de eficacitate pentru superioritate, $P < 0,04998$.

În plus, la cei 200 de pacienți cu metastaze cerebrale la momentul inițial, supraviețuirea fără progresie intracraniană s-a îmbunătățit de la 4,2 luni cu chimioterapie la 5,4 luni cu HER3-DXd (RR 0,75, IÎ 95% [0,53, 1,06]), ceea ce rezultă într-o reducere cu 25% a riscului de progresie intracraniană.

Prezentatorul Tony SK Mok, MD, FRCPC, FASCO, de la Universitatea Chineză din Hong Kong, a remarcat: „Per total, avem un studiu pozitiv", adăugând că rezultatele studiului ar putea duce la o altă potențială „opțiune pentru pacienții cu rezistență la TKI-ul EGFR".

Aproximativ o treime dintre toți pacienții cu NSCLC metastatic sunt purtători de mutații activatoare *ale EGFR*. Aceștea încep de obicei cu un inhibitor de tirozin kinază (TKI) al EGFR de a treia generație, cum ar fi osimertinib, ca terapie inițială. Cu toate acestea, odată ce boala progresează, opțiunile de tratament sigure și eficiente devin mult mai limitate.

HER3, membru al familiei HER de tirozin kinaze a receptorilor, împreună cu EGFR și HER2, a fost identificat ca un potențial mecanism de rezistență la inhibitorii tirozin kinazici ai EGFR, oferind posibilitatea direcționării terapeutice. HER3-DXd constă dintr-un anticorp monoclonal complet uman, orientat împotriva HER3, care este legat de 8 molecule de deruxtecan - un inhibitor puternic al TOP1. După legarea la HER3 pe suprafața celulei, HER3-DXd se internalizează, iar sarcina citotoxică este scindată, inducând leziuni catastrofale ale ADN-ului atât în celulele tumorale țintă, cât și în celulele vecine, printr-un efect de martor.

Pe lângă rezultatele favorabile privind supraviețuirea fără progresie (PFS), HER3-DXd a demonstrat, de asemenea, o rată generală de răspuns mai mare în comparație cu chimioterapia (35,2%

vs 25,3%) și o durată mediană a răspunsului ușor crescută (5,7 vs 5,4 luni). Supraviețuirea generală rămâne imatură, cu doar 31% din evenimente raportate.

Toxicitatea rămâne o considerație. Evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) de gradul ≥ 3 au apărut mai frecvent în cazul HER3-DXd comparativ cu chimioterapia (72,8% vs 57,1%), în mare parte determinate de trombocitopenia de gradul ≥ 3 (30% vs 8%). TEAE-urile grave au apărut, de asemenea, mai des în cazul HER3-DXd decât în cazul chimioterapiei (42,8% vs 28,6%). În ciuda acestor diferențe, întreruperea tratamentului din cauza TEAE-urilor a avut loc la rate comparabile în brațele respective (11,4% vs 9,6%). Cele mai frecvente reacții adverse adverse asociate cu HER3-DXd au inclus greața, trombocitopenia și oboseala (Figura 2). Boala pulmonară interstițială (BPI), recunoscută acum ca un eveniment advers de interes special legat de terapia care conține deruxtecan, a apărut la 14 pacienți (5%) tratați cu HER3-DXd. Majoritatea cazurilor de BPI (11 pacienți) au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate, dar au avut loc 2 decese legate de BPI.

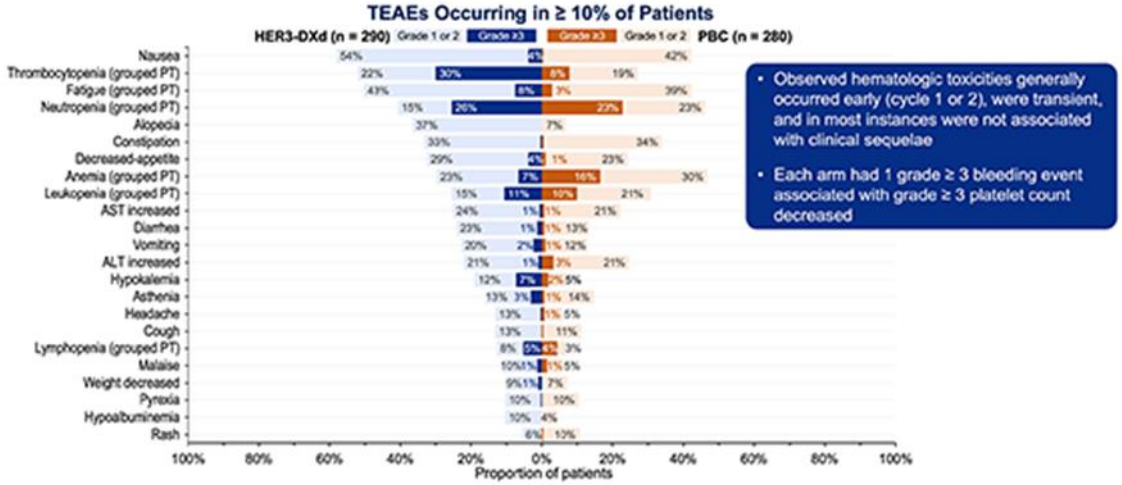


Figura 2. Profilul de siguranță al HER3-DXd.

Abrevieri: ALT, alanin transaminaza; AST, aspartat transferază; HER3-DXd, patritumab deruxtecan; PBC, chimioterapie pe bază de platină; PT, termen preferat; TEAE, eveniment advers apărut în urma tratamentului.

IMforte: Tratamentul de întreținere cu Lurbinectedin + Atezolizumab îmbunătățește semnificativ OS și PFS în ES-SCLC. (Luis Paz-Ares, Hossein Borghaei, Stephen Liu et al., Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): Primary results of the phase 3 IMforte trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr 8006)).

„IMforte este primul studiu global de fază 3, care demonstrează un beneficiu statistic semnificativ și clinic în ceea ce privește supraviețuirea generală și supraviețuirea fără progresia bolii în urma terapiei de întreținere de primă linie în ES-SCLC după tratamentul de inducție standard. Aceste rezultate au potențialul de a schimba standardul actual de îngrijire”, a declarat prezentatorul Luis G. Paz-Ares, MD, PhD, de la Hospital Universitario 12 de Octubre, din Spania.

Între 13% și 15% din diagnosticele de cancer pulmonar sunt SCLC, iar aproximativ 70% dintre persoane sunt diagnosticate atunci când acesta se află într-un stadiu avansat. Progresele în tratament au îmbunătățit rezultatele acestuia, dar rata relativă de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 3%. În prezent, există 2 opțiuni de tratament de primă linie aprobate pentru ES-SCLC în Statele Unite, ambele fiind o combinație de imunoterapie și chimioterapie, urmate de terapie de întreținere cu imunoterapie (atezolizumab sau durvalumab).

„Deși boala este de obicei foarte sensibilă la terapia de primă linie, devine de obicei mai refractară la chimioterapie în liniile ulterioare de terapie. De aceea, dezvoltarea continuă a unor noi abordări

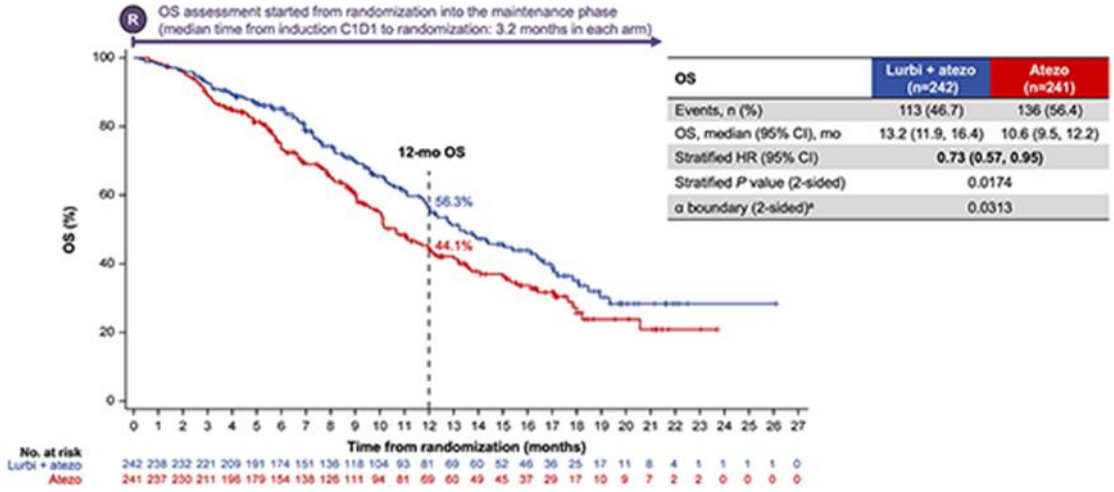
terapeutice este atât de importantă la această populație de pacienți”, a declarat Catherine Belle Meador, MD, PhD, Centrul pentru Cancere Toracice, Centrul de Oncologie din Massachusetts.

Studiul IMforte a inclus 660 de pacienți cu ES-SCLC netratat anterior, fără antecedente de metastaze la nivelul creierului sau măduvei spinării și cu stare generală bună. Toți pacienții au primit terapie de inducție standard cu atezolizumab, carboplatină și etopozidă în 4 cicluri cu durata de 21 de zile fiecare. Pacienții au fost apoi eligibili să continue terapia de întreținere, dacă prezentau un răspuns tumoral continuu sau o boală stabilă.

Dintre cei 660 de pacienți inițiali, 483 au primit terapie de întreținere, 242 fiind repartizați aleatoriu să primească lurbinectedină și atezolizumab, iar 241 au primit doar atezolizumab. Pacienții au fost, de asemenea, stratificați în funcție de factorii de risc, care au inclus prezența metastazelor hepatice, starea generală, nivelul lactat dehidrogenază și tratamentul anterior cu radioterapie profilactică la nivelul creierului pentru a preveni metastazele.

La o perioadă mediană de urmărire de 15 luni, pacienții care au primit lurbinectedină și atezolizumab ca terapie de întreținere au avut un risc de deces cu 27% mai mic decât cei care au primit atezolizumab în monoterapie (OS mediană 13,2 vs 10,6 luni, respectiv; HR stratificat 0,73, IÎ 95% [0,57, 0,95]; *P* = 0,0174; Figura 1). PFS mediană pentru pacienții care au primit lurbinectedină și atezolizumab a fost de 5,4 luni față de 2,1 luni pentru cei care au primit atezolizumab în monoterapie, ceea ce înseamnă că pacienții care au primit lurbinectedină și atezolizumab au avut un risc cu 46% mai mic de creștere sau modificare a cancerului (HR stratificat 0,54, CI 95% [0,43, 0,67]; *P* < 0,0001; Figura 2).

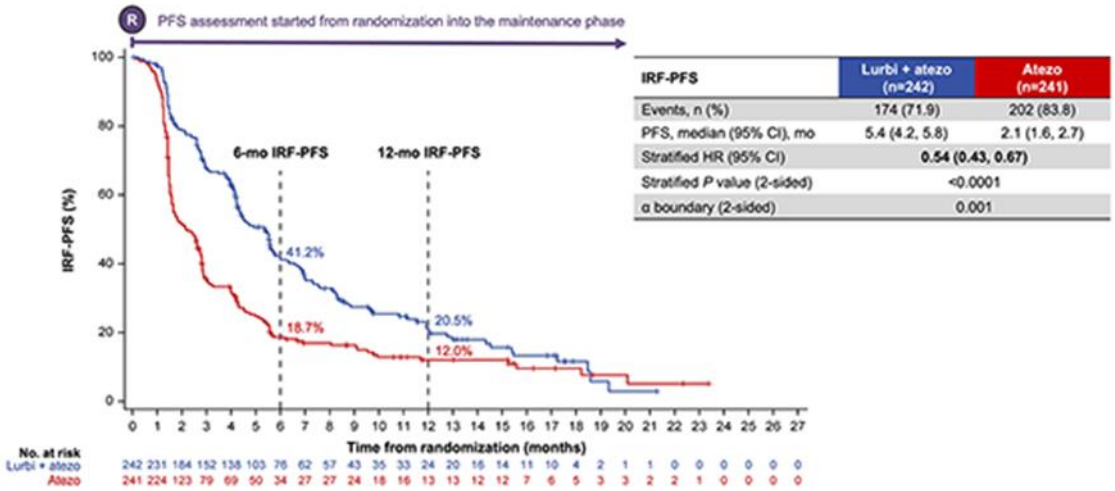
Evenimentele adverse legate de tratament au apărut la 83,5% dintre pacienții care au primit lurbinectedină și atezolizumab, comparativ cu 40% în grupul tratat cu atezolizumab. În grupul tratat cu lurbinectedină și atezolizumab, 25,6% dintre pacienți au prezentat un eveniment advers de gradul 3/4, iar 0,8% au prezentat un eveniment advers de gradul 5. Aceasta a fost mai mică în grupul tratat cu atezolizumab în monoterapie, în care 5,8% au prezentat un eveniment advers de gradul 3/4, iar 0,4% au prezentat un eveniment advers de gradul 5. „Acest lucru este în concordanță cu efectele secundare pe care le-ați aștepta de la contribuția individuală a atezolizumabului și lurbinectedinei”, a spus dr. Paz-Ares.



OS	Lurbi + atezo (n=242)	Atezo (n=241)
Events, n (%)	113 (46.7)	136 (56.4)
OS, median (95% CI), mo	13.2 (11.9, 16.4)	10.6 (9.5, 12.2)
Stratified HR (95% CI)	0.73 (0.57, 0.95)	
Stratified *P* value (2-sided)	0.0174	
α boundary (2-sided)ª	0.0313	

Figura 1. Rezultatele IMforte OS.

Abrevieri: atezo, atezolizumab; C1D1, tratament de întreținere Ciclul 1 Ziua 1 **;** lurbi, lurbinectedină; OS, supraviețuire generală.



IRF-PFS	Lurbi + atezo (n=242)	Atezo (n=241)
Events, n (%)	174 (71.9)	202 (83.8)
PFS, median (95% CI), mo	5.4 (4.2, 5.8)	2.1 (1.6, 2.7)
Stratified HR (95% CI)	0.54 (0.43, 0.67)	
Stratified *P* value (2-sided)	<0.0001	
α boundary (2-sided)	0.001	

Figura 2. Rezultatele IMforte PFS

Abrevieri: atezo, atezolizumab; IRF-PFS, centru independent de evaluare – supraviețuire fără progresia bolii; lurbi, lurbinectedin; OS.

Tratamentul cu ADC Datopotamab Deruxtecan + Pembrolizumab este promițător în NSCLC avansat. (Benjamin Levy, Luis Paz-Ares, Chien-Chung Lin et al., TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) as first-line (1L) therapy for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr 8501)).

Conjugatul anticorp-medicament (ADC) Dato-DXd plus pembrolizumab, atât cu, cât și fără chimioterapie cu platină, a fost relativ bine tolerat și a produs o activitate antitumorală durabilă în tratamentul de primă linie la pacienții cu NSCLC avansat, conform rezultatelor de fază 1 ale studiului TROPION-Lung02. În plus, un nou biomarker cunoscut sub numele de TROP2 QCS RMN ar putea ajuta în selecția pacienților cu ADC în viitor.

„Am observat rate de răspuns competitive, precum și rezultate interesante legate de analiza intenției de tratament”, a declarat Benjamin P. Levy, medic, FASCO, de la Centrul de Oncologie Sidney Kimmel din cadrul Facultății de Medicină a Universității Johns Hopkins, care a prezentat rezultatele. „Cred că cea mai importantă parte a acestui studiu și pe care sperăm să ne concentrăm cu adevărat este analizarea acestui biomarker QCS în prima linie.”

Terapia standard de primă linie pentru pacienții cu NSCLC avansat, fără modificări genomice acționabile, include imunoterapia cu sau fără chimioterapie, în funcție de expresia PD-L1, dar majoritatea pacienților progresează în cele din urmă cu aceste tratamente. Dato-DXd vizează TROP2, care este exprimat în NSCLC [6].

Studiul TROPION-Lung02 a inclus un total de 96 de pacienți, care au primit Dato-DXd împreună cu pembrolizumab (terapie dublă; 42 de pacienți) sau pembrolizumab plus carboplatină sau cisplatină (terapie tripletă; 54 de pacienți). În grupul cu terapie dublă 71,4% dintre pacienți au avut o expresie PD-L1 < 50%, 11,9% au avut o expresie ≥ 50%, iar 16,7% nu au fost evaluați pentru expresia PD-L1; în grupul cu terapie tripletă, aceste rate au fost de 74,1%, 18,5% și, respectiv, 7,4%.

Evenimentele adverse legate de tratament (TRAE) de gradul 3 sau mai mare au apărut la 40,5% dintre cei, care au primit terapia dublă și la 55,6% dintre cei, care au primit terapia triplă. TRAE grave au apărut la 11,9% și, respectiv, 22,2% dintre grupuri; în grupul cu terapie dublă, 13 pacienți (31,0%) au avut un TRAE, care a dus la întreruperea tratamentului cu ADC, o rată similară cu cea observată în grupul triplet (16 pacienți, 29,6%).

„Deoarece TROPION-Lung02 nu a fost randomizat, este dificil să se tragă concluzii definitive. Cu toate acestea, acest lucru ridică îngrijorări cu privire la rolul tripletului, având în vedere o eficacitate relativ similară și rate mai mari de toxicitate."

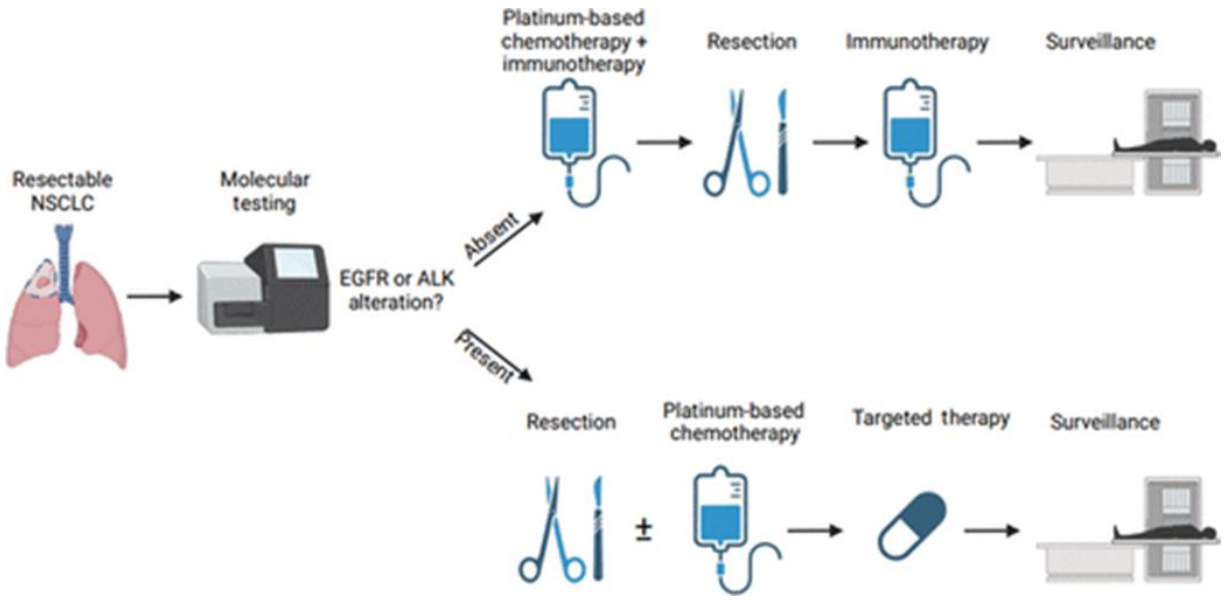
Printre pacienții, care au primit regimul dublu, a existat o rată de răspuns obiectiv confirmată de 54,8%, inclusiv 1 răspuns complet și 22 de răspunsuri parțiale. Durata mediană a răspunsului a fost de 20,1 luni, iar supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) a fost de 11,2 luni. În cazul regimului cu triplet, rata de răspuns obiectiv confirmată a fost de 55,6%, cu 2 răspunsuri complete și 28 de răspunsuri parțiale. Durata mediană a răspunsului în acest grup a fost de 13,7 luni, iar supraviețuirea medie fără progresie (PFS) a fost de 6,8 luni.

Dintre cei 35 de pacienți care au primit terapie dublă cu expresie PD-L1 evaluabilă, 53,3% dintre cei cu PD-L1 < 50% au obținut un răspuns, comparativ cu 100% dintre cei 5 pacienți cu PD-L1 ≥ 50%. Diferența nu a fost la fel de evidentă în rândul celor 50 de pacienți evaluabili care au primit regimul triplet, 55,0% din grupul cu PD-L1 scăzut și 60,0% din grupul cu PD-L1 ridicat obținând un răspuns.

Noul biomarker, TROP2 RMN măsurat prin QCS, poate reflecta expresia TROP2 în membrana celulară în raport cu TROP2 total. În TROPION-Lung01, pozitivitatea QCS-RMN a fost predictivă pentru o supraviețuire fără progresie (PFS) mai lungă cu Dato-DXd. În noul studiu, dintre cei 76 de pacienți evaluabili, 37 au fost QCS-RMN pozitivi, iar 39 au fost negativi. Rata de răspuns obiectiv în rândul pacienților din grupul QCS-RMN-pozitiv a fost de 64,9%, comparativ cu 56,4% în grupul QCS-RMN-negativ; supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) în cele 2 grupuri a fost de 12,0, respectiv 8,1 luni. Mai exact, în grupul cu dublet, diferența a fost mai evidentă. Pacienții din grupul QCS-RMN-pozitiv care au primit dubletul au avut o supraviețuire fără progresie (PFS) mediană de 21,3 luni, comparativ cu 10,9 luni în grupul QCS-RMN-negativ (HR 0,50, CI 95% [0,19, 1,29]). În grupul cu triplet, PFS mediană împărțită la QCS-RMN a fost de 8,2 luni și, respectiv, 5,5 luni (HR 0,67, CI 95% [0,33, 1,36]).

Terapia perioperatorie în cancerul pulmonar fără celule mici, determinat de oncogene: strategii actuale și întrebări fără răspuns. (Teja Voruganti, Rosalyn Marar, Benjamin Bleiberg et al., Perioperative Therapy in Oncogene-Driven Non–Small Cell Lung Cancer: Current Strategies and Unanswered Questions. American Society of Clinical Oncology Educational Book, Volume 45, Number 3).

Terapia perioperatorie a devenit o componentă critică în gestionarea cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC) rezecabil, în special în era medicinei de precizie. Deși testarea moleculară este standard în NSCLC metastatic, încorporarea sa în stadiul incipient al bolii rămâne esențială pentru ghidarea deciziilor de tratament [7]. Căile de testare moleculară reflexă sunt necesare pentru a optimiza utilizarea țesuturilor și a asigura rezultate în timp util. Cu toate acestea, biopsiile lichide, deși valoroase în boala avansată, au o sensibilitate limitată în NSCLC în stadiu incipient, întărind necesitatea secvențierii de generație următoare bazate pe țesuturi [8]. Terapiile țintite au revoluționat tratamentul pentru NSCLC determinat de oncogene, osimertinibul adjuvant fiind acum standard pentru boala cu mutație EGFR și investigații în curs de desfășurare privind inhibitorii tirozin kinazei ALK (TKI). Cu toate acestea, rămân întrebări fără răspuns cu privire la includerea terapiei perioperatorii cu TKI, rolul evaluării moleculare a bolii reziduale și dacă TKI specifici oferă un beneficiu mai mare pentru subgrupurile cu risc ridicat [9]. Rolul imunoterapiei (IO) în NSCLC determinat de oncogene rămâne controversat. Deși chimioimunoterapia perioperatorie a demonstrat beneficii în ceea ce privește supraviețuirea în NSCLC neselectat, eficacitatea sa în EGFR, ALK și alte modificări care pot fi acționate asupra acestora este neclară [10]. Tumorile, care exprimă mutații KRAS și BRAF pot răspunde mai bine datorită unui micromediu mai inflamat din punct de vedere imun și rămân un domeniu activ de investigare.



Figură. Algoritmul actual de tratament pentru NSCLC rezecabil.

Aplicații practice:

• Acest articol oferă o analiză cuprinzătoare a studiilor clinice care investighează utilizarea perioperatorie a terapiilor țintite în cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu incipient, cu modificări acționabile.

• Este subliniată importanța obținerii unor teste moleculare rapide și cuprinzătoare pentru a identifica factorii oncogeni și a ghida terapia în NSCLC în stadiu incipient.

• Sunt explorate provocările și dezbaterile continue legate de implementarea utilizării medicinei de precizie în stadiile incipiente ale bolilor.

• Se oferă un algoritm terapeutic pentru NSCLC rezecabil (Figura).

Selectarea terapiei de primă linie pentru NSCLC cu fuziune *ROS1* pozitivă. (Charles Hsu, Matteo Repetto, Sameh Daher, and Alexander Drilon. Selecting First-Line Therapy for ROS1 Fusion–Positive NSCLCs. ASCO Daily News, June 4, 2025).

Mai mulți inhibitori ai tirozin kinazei (TKI) ROS1 au fost explorați ca terapii de primă linie pentru pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru fuziunea *ROS1* . Doar 3 inhibitori ai tirozinului kinazei (crizotinib, entrectinib și repotrectinib) sunt în prezent aprobați de FDA. Repotrectinib este o opțiune preferată datorită eficacității sale relative, activității sistemului nervos central (SNC) și acoperirii rezistenței. Entrectinib și crizotinib pot fi luate în considerare atunci când profilul efectelor secundare neurologice ale repotrectinibului legate de kinaza receptorului tropomiozinei (TRK) reprezintă o preocupare.

Fuziunile *ROS1* se găsesc în până la 2% din cazurile de NSCLC. Aceste fuziuni duc la activarea constitutivă a kinazei și la tumorigeneză. Aprobarea fundamentală a crizotinibului, un inhibitor de tirozin kinazic (ITK) ROS1, în martie 2016, a fost urmată de aprobarea sau includerea în ghiduri a altor IK de generație timpurie, cum ar fi entrectinib și lorlatinib [10-16]. Mutațiile *ROS1* dobândite la nivelul țintei mediază rezistența la IK în multe cazuri, iar IK de a doua generație (repotrectinib și taletrectinib) și de a treia generație (zidesamtinib) au fost concepute cu activitate împotriva acestor mutații [17]. Dintre acești IK diferiți, doar crizotinib, entrectinib și repotrectinib sunt în prezent aprobate de FDA.

Repotrectinib, aprobat de FDA în noiembrie 2023, este terapia preferată de primă linie cu inhibitori de tirozin kinazi (TKI) pentru pacienții cu cancere pulmonare cu fuziune *ROS1*–pozitiv [18]. La pacienții care nu au fost tratați anterior cu TKI, repotrectinib obține cea mai lungă supraviețuire mediană

fără progresia bolii dintre cele 3 TKI (35,7 luni față de 15-19 luni cu crizotinib sau entrectinib). În plus, repotrectinib obține rate ridicate de răspuns obiectiv la nivelul SNC (89% la pacienții netratați anterior cu TKI) și are activitate împotriva mutației *ROS1* G2032R (rata de răspuns obiectiv: 59%) [19-21]. Cu toate acestea, având în vedere inhibarea puternică a TRKA, TRKB și TRKC de către repotrectinib, se observă reacții adverse frecvente legate de TRK, cum ar fi amețeli, ataxie, disgeuzie, parestezie și creștere în greutate. Prin urmare, recomandăm repotrectinib pentru pacienții robusti clinic, fără probleme neurologice inițiale care pot fi agravate prin utilizarea acestui medicament. Dacă se observă toxicitate, se recomandă reducerea dozei înainte de schimbarea terapiei la crizotinib, entrectinib sau un agent experimental dintr-un studiu clinic. Se recomandă luarea în considerare a crizotinibului la pacienții cu risc de toleranță deficitară a repotrectinibului. Aceștia includ pacienți cu probleme neurologice inițiale substanțiale, cum ar fi amețeli și neuropatie, și probleme legate de greutate necontrolată. Medicamentul are o inhibare minimă relevantă clinic a TRK și are un profil de siguranță neurologică mai favorabil decât repotrectinib. De reținut, totuși, că crizotinibul are o penetrare scăzută a SNC și poate fi o alegere suboptimă pentru pacienții cu metastaze în SNC [22]. SNC este un loc de progresie la aproximativ jumătate dintre pacienții cu NSCLC fuzionat *ROS1* -pozitiv tratați cu crizotinib de primă linie, iar alte efecte secundare tipice ușoare trebuie monitorizate (de exemplu, tulburări de vedere, cum ar fi fotopsia și miocardia).

Se recomandă luarea în considerare a entrectinibului la pacienții cu metastaze la nivelul SNC, care pot să nu tolereze un inhibitor puternic al TRK, cum ar fi repotrectinibul, dar pot tolera un TKI a cărui activitate inhibitorie a TRK este intermediară între cea a crizotinibului și a repotrectinibului. Amețelile au fost observate la 37% dintre pacienții tratați cu entrectinib față de 62% dintre pacienții tratați cu repotrectinib. În mod similar, ataxia a fost observată la 5% dintre pacienții tratați cu entrectinib, comparativ cu 21% dintre pacienții tratați cu repotrectinib. Medicamentul are o activitate intracraniană substanțială (Tabel) [12-16, 18-20, 23-27], deoarece a fost conceput pentru a avea o acoperire a SNC mai bună decât crizotinibul.

Taletrectinib are desemnarea FDA Breakthrough pentru cancerul pulmonar *ROS1* -pozitiv și a fost acceptat pentru evaluare prioritară, cu o dată țintă pentru decizia de aprobare în iunie 2025 (26, 27). Medicamentul este un TKI ROS1 de a doua generație, similar repotrectinibului (adică, cu activitate împotriva *ROS1* G2032R); cu toate acestea, are rate mai mici de efecte secundare neurologice legate de TRK decât repotrectinib, deși cu o frecvență mai mare de transaminită (Tabel) [12-16, 18-20, 23-26]. În plus, pe baza datelor recente, se pare că are o supraviețuire mediană fără progresia bolii mai lungă (45,6 luni) decât repotrectinib la pacienții netratați anterior cu TKI.

Tabel. Comparație între inhibitorii de tirozin kinază (TKI) ROS1.

Agent	ORR (%) (TKI naive, prior TKI)	mPFS (months) (TKI naive, prior TKI)	CNS response rate (TKI naive, prior TKI)	G2032R response rate	Common side effects (> 30%, any grade)	On-target acquired resistance mechanisms
Crizotinib[2-4] (FDA approved 2016)	72%, N/A	15.9-19.2, N/A	N/A	N/A	Vision disorder (87%), nausea (51%), diarrhea (45%), vomiting (38%), elevated transaminases (36%), constipation (34%)	G2032R, D2033N, S1986F7
Entrectinib[5,10] (FDA approved 2019)	68%, 11%[a]	15.7, 4.7[a]	80%, 11%[a]	N/A	Dysgeusia (41%), dizziness (37%), weight gain (34%), constipation (32%)	G2032R, F2004C/I
Lorlatinib[6,13] (NCCN listed as 2L, not FDA approved)	62%, 35%[b]	21.0, 8.5[b]	64%, 50%[b]	0%	Hypercholesterolemia (65%), hypertriglyceridemia (42%), edema (39%), peripheral neuropathy (35%)	G2032R, L2086F, S1986F, L2000V7
Repotrectinib[8,9] (FDA approved 2024)	79%, 38%[c]	35.7, 9.0[c]	89%, 38%[c]	59%	Dizziness (62%), dysgeusia (53%), Constipation (38%), anemia (38%), paresthesia (34%)	L2086F and G2032R (only in TKI-pretreated population)
Taletrectinib[14,16,17] (FDA Breakthrough Designation)	89%, 56%[c]	45.6, 7.6[c]	77%, 66%[c]	62%	Increased AST (72%), increased ALT (68%), diarrhea (63%), nausea (47%) vomiting (43%), anemia (37%)	Awaiting additional data in patients
Zidesamtinib[15,18] (FDA Breakthrough Designation)	Pending[d], 73%[b], 44% (2+ TKIs)	NR[d], 12.1 (2+ TKIs)	Pending[d], 57%	65%[e], 38%[f]	None > 30%, most common: peripheral edema (18%), transaminase increase (12%)	Awaiting additional data in patients

Abrevieri: 2L, a doua linie; ALT, alanin aminotransferază; AST, aspartat aminotransferază; SNC, sistem nervos central; FDA, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA; mPFS, supraviețuire mediană fără progresia bolii; N/A, indisponibil; NCCN, Rețeaua Națională Cuprinzătoare de Cancer; NR, neatins; ORR, rată de răspuns obiectiv; TKI, inhibitor de tirozin kinază.

Zidesamtinib (NVL-520) are, de asemenea, desemnarea FDA Breakthrough (revelație inovatoare) [27]. A fost conceput pentru a fi mai tolerabil decât alți inhibitori de tirozin kinaza (TKI) ROS1 cu activitate inhibitoare de TRK și pentru a acționa după agenți precum repotrectinib; este un TKI selectiv pentru ROS1, care economisește TRK, cu penetrare substanțială în SNC și activitate împotriva mutațiilor de rezistență. În prezent, este explorat la pacienții netratați anterior cu TKI. Deoarece se află funcțional într-o generație mai avansată decât toți ceilalți TKI ROS1 anteriori, cu tolerabilitate îmbunătățită, acesta ar putea reprezenta cel mai optim TKI ROS1 de primă linie, în așteptarea datelor de confirmare și a aprobării sale.

Atât taletrectinib, cât și zidesamtinib sunt disponibile în contextul studiilor clinice.

Printre opțiunile de TKI aprobate de primă linie, repotrectinib are cea mai mare eficacitate relativă și este un TKI ROS1 preferat pentru pacienții, pentru care toleranța nu este o problemă. Celelalte 2 TKI aprobate de generația anterioară (adică entrectinib și crizotinib) pot fi luate în considerare pe baza prezenței metastazelor la nivelul SNC și a preocupărilor legate de siguranță. Noile medicamente, cum ar fi taletrectinib și zidesamtinib, ar putea fi aprobate în viitor.

Referințe:

1 U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to tarlatamab-dlle for extensive stage small cell lung cancer. Published May 16, 2024. Accessed May 26, 2025.

2 Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1526-1537.

3 Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al; DeLLphi-301 Investigators. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063-2075.

4 Patel SR, Das M. Small cell lung cancer: emerging targets and strategies for precision therapy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4016.

5 Das M, Padda SK, Weiss J, Owonikoko TK. Advances in treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): insights for optimizing patient outcomes from an expert roundtable discussion. *Adv Ther*. 2021;38(11):5431-5451.

6 Ahn M-J, Tanaka K, Paz-Ares L, et al. Datopotamab deruxtecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non–small cell lung cancer: the randomized, open-label phase III TROPION-Lung01 study. *J Clin Oncol*. 2024;43(3):260-272

7 Skoulidis F, Heymach JV: Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer 19:495-509, 2019

8 Bruno R, Poma AM, Panozzi M, et al: Early-stage non-small cell lung cancer: Prevalence of actionable alterations in a monocentric consecutive cohort. Cancers (Basel) 16:1410, 2024

9 Aggarwal C, Bubendorf L, Cooper WA, et al: Molecular testing in stage I-III non-small cell lung cancer: Approaches and challenges. Lung Cancer 162:42-53, 2021

10 Gross CP, Meyer CS, Ogale S, et al: Associations between Medicaid insurance, biomarker testing, and outcomes in patients with advanced NSCLC. J Natl Compr Canc Netw 20:479-487.e2, 2022

11 Shaw AT, Ou S-H, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-1971.

12 Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121-1126.

13 Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405-1411.

14 U.S. Food and Drug Administration. FDA approves crizotinib capsules. March 11, 2016. Accessed April 27, 2025.

15 U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. August 16, 2019. Accessed April 27, 2025. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 3.2025. January 14, 2025. Accessed April 27, 2025.

16 Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, et al. Spectrum of mechanisms of resistance to crizotinib and lorlatinib in *ROS1* fusion-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2899-2909.

17 U.S. Food and Drug Administration. FDA approves repotrectinib for ROS1-positive non-small cell lung cancer. November 16, 2023. Accessed April 22, 2025.

18 Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al; TRIDENT-1 Investigators. Repotrectinib in *ROS1* fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(2):118-131.

19 Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in *ROS1* fusion-positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(6):100332.

20 Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al; trial investigators. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261-270.

21 Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2018;13(11):1717-1726.

22 Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1691-1701.

23 Pérol M, Li W, Pennell NA, et al. Pooled efficacy and safety from 2 pivotal phase 2 trials of taletrectinib in patients with advanced or metastatic ROS1+ non–small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2024;35:2s (suppl; abstr 1289P).

24 Besse B, Drilon AE, Cho BC, et al. Phase I/II ARROS-1 study of zidesamtinib (NVL-520) in ROS1 fusion-positive solid tumours. *Ann Oncol*. 2024;35:2s (suppl; abstr 1256MO).

25 AnHeart Therapeutics. AnHeart Therapeutics receives FDA breakthrough therapy designation for taletrectinib in ROS1-positive non-small cell lung cancer. News release. August 3, 2022. Accessed August 4, 2022.

26 Nuvation Bio. U.S. Food and Drug Administration accepts for priority review Nuvation Bio's new drug application for taletrectinib for the treatment of advanced ROS1-positive non-small cell lung cancer. News release. December 23, 2024. Accessed December 23, 2024.

27 Nuvalent. Nuvalent receives U.S. FDA breakthrough therapy designation for NVL-520. News release. February 27, 2024. Accessed February 27, 2024.

IMUNOTERAPIA – CELE MAI IMPORTANTE CERCETĂRI PREZENTATE LA ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY) 2025

https://doi.org/10.67266/onco25.27

Iurie Bulat[1], doctor habilitat în medicină, profesor cercetător

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat: În articol sunt prezentate rezultatele, o scurtă analiză și concluziile studiului NIVOPOSTOP (carcinomul cu celule scuamoase de cap și gât (HNSCC) cu risc crescut după chimioradioterapie), studiului clinic de fază 2 CT041-ST-01 (cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (GEJ) avansat tratat anterior), studiului clinic de fază 3 C-POST (carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC) cu risc crescut), studiului clinic de fază 3 RELATIVITY-098 (melanom în stadiul III/IV complet rezecat), studiului clinic de fază 1 efectuat cu IMA203, o terapie autologă cu receptori ai celulelor T (melanom metastatic masiv tratat anterior) și actualități în prevenirea adaptării tumorii la terapia imună publicate în ASCO2025 Educational Book.

Cuvinte cheie: carcinom cu celule scuamoase de cap și gât, cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene, carcinom cutanat cu celule scuamoase, melanom, melanom metastatic, adaptare la terapia imună.

Immunotherapy - the most important research presented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025

Summary: The article presents the results, brief analysis and conclusions of the NIVOPOSTOP study (high-risk head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) after chemoradiotherapy), the phase 2 clinical study CT041-ST-01 (previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer), the phase 3 clinical study C-POST (high-risk cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)), the phase clinical study 3 RELATIVITY-098 (completely resected stage III/IV melanoma), the Phase 1 clinical trial of IMA203, an autologous T-cell receptor therapy (massive metastatic melanoma previously treated), and updates in the prevention of tumor adaptation to immune therapy published in the ASCO2025 Educational Book.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, gastric or gastroesophageal junction cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, melanoma, metastatic melanoma, adaptation to immune therapy.

În acest articol este prezentată analiza succintă și unele comentarii a celor mai importante cercetări dedicate imunoterapiei diferitor forme de cancer prezentate la Conferința anuală ASCO2025.

Studiul NIVOPOSTOP demonstrează beneficiul DFS al nivolumabului adjuvant în cazul carcinomului cu celule scuamoase de cap și gât (HNSCC) cu risc crescut după chimioradioterapie. (Jean Bourhis, Anne Auperin, Christian Borel et al. NIVOPOSTOP (GORTEC 2018-01): A phase III randomized trial of adjuvant nivolumab added to radio-chemotherapy in patients with resected head and neck squamous cell carcinoma at high risk of relapse. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA2)).

După mai bine de 2 decenii fără progrese majore în gestionarea HNSCC avansat local, studiul clinic de fază 3 NIVOPOSTOP reprezintă o descoperire semnificativă. Rezultatele arată că adăugarea de nivolumab la CRT adjuvantă standard după intervenția chirurgicală îmbunătățește semnificativ DFS la pacienții cu boală cu risc crescut, indiferent de expresia PD-L1. La 3 ani, DSF a fost de 63,1% cu adăugarea de nivolumab la CRT față de 52,5% cu CRT singură, reprezentând o reducere relativă de 24% a riscului de recurență a bolii sau deces (HR 0,76, CI 95% [0,60, 0,98]; *P* = 0,034; Figura).

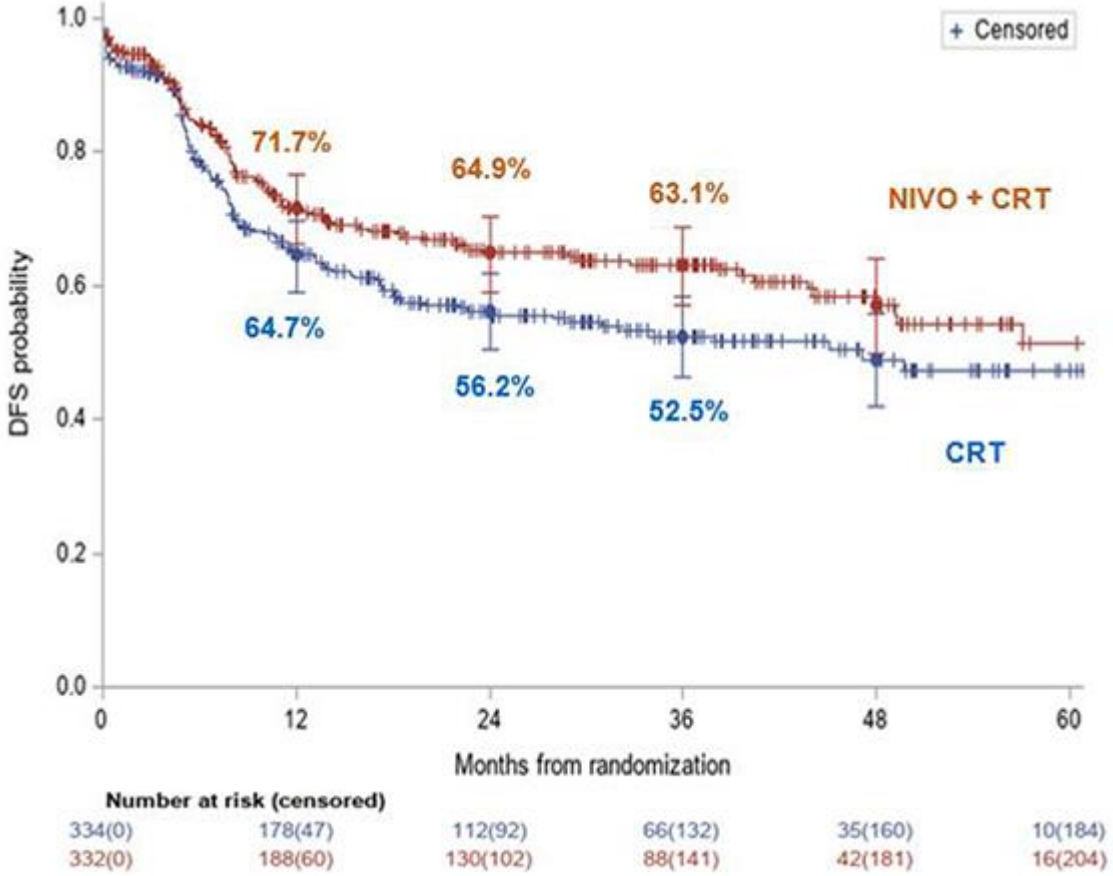


Figura. Supraviețuirea fără boală cu NIVOPOSTOP în cazul administrării de Nivolumab plus CRT comparativ cu CRT în monoterapie

Abrevieri: CRT, chimioradioterapie; DFS, supraviețuire fără boală; NIVO, nivolumab.

„Așteptăm de mai bine de 20 de ani să îmbunătățim acest standard de îngrijire", a explicat cercetătorul principal Jean Bourhis, medic, doctor în medicină, de la Spitalul Universitar din Lausanne, Elveția, care a prezentat concluziile NIVOPOSTOP. „Rezultatul acestui studiu ar trebui să se aplice unui număr mare de pacienți cu cancer local avansat de cap și gât, cu risc ridicat de recidivă, pentru care există o nevoie clinică majoră neacoperită."

Deși inhibitorii punctelor de control imun constituie un standard de îngrijire pentru HNSCC recurent și metastatic, beneficiul lor pentru pacienții cu boală în stadiu incipient rămâne insuficient. Dacă regimul NIVOPOSTOP este aprobat, nivolumab adjuvant ar ajuta la abordarea potențialei recurențe cu care se confruntă 40%-45% dintre pacienții cu HNSCC local avansat cu caracteristici de risc ridicat, care prezintă în cele din urmă această recidivă în ciuda tratamentului standard cu intervenție chirurgicală urmată de CRT.

În timpul discuției despre rezultatele studiului NIVOPOSTOP, Dr. Stuart J. Wong de la Colegiul Medical din Wisconsin a considerat, că rezultatele pozitive sunt impresionante, având în vedere eșecurile studiilor anterioare. Studiile clinice de fază 3, cum ar fi KEYNOTE-412 și JAVELIN Head and Neck 100, nu au reușit să demonstreze, că combinarea blocării punctelor de control imun cu chimioradiația în HNSCC avansat local, în faza inițială, a îmbunătățit rezultatele pacienților [1, 2]. Cu toate acestea, în ultimele 2 luni, au fost raportate 2 studii clinice de fază 3 pozitive în boala avansată local: KEYNOTE-689, care a evaluat adăugarea de pembrolizumab la terapia standard în seturile neoadjuvant și adjuvant, și acum NIVOPOSTOP [3]. „Faptul, că avem acum 2 studii pozitive, care integrează imunoterapia în gestionarea acestui grup de pacienți ne oferă garanția, că studiul NIVOPOSTOP va fi integrat în practica clinică", a declarat Dr. Wong. Cu toate acestea, el a avertizat, că supravegherea de către un comitet multidisciplinar de tumori va fi crucială atunci, când se vor încorpora schemele terapeutice NIVOPOSTOP și KEYNOTE-689 în practica clinică, pentru a se asigura, că strategia adecvată de

imunoterapie - fie adjuvantă, fie perioperatorie - este adaptată în mod corespunzător la boala specifică și la caracteristicile clinice ale fiecărui pacient.

NIVOPOSTOP este un studiu clinic global, randomizat, deschis, de fază 3. Acesta a inclus 680 de pacienți cu vârsta sub 75 de ani, care au suferit o rezecție completă a HNSCC avansat local. Boala pacienților trebuia să prezinte caracteristici de risc ridicat, cum ar fi margini pozitive sau extensie extraganglionară. Eligibilitatea nu a depins de expresia PD-L1.

Majoritatea participanților aveau afecțiuni ale cavității bucale (58%), în timp ce restul aveau HNSCC al orofaringelui, hipofaringelui sau laringelui. Aproximativ jumătate din populație fuma în prezent (51%), majoritatea aveau boală în stadiul IVA sau IVB (83%) și puțin peste jumătate aveau un scor pozitiv combinat PD-L1 < 20 (56%). Pacienții au fost mai întâi stratificați în funcție de statusul HPV și centru înainte de a fi repartizați aleatoriu pentru a primi CRT standard sau CRT standard plus nivolumab. Adăugarea nivolumabului la CRT a contribuit în mod specific la reducerea recurenței locoregionale, spre deosebire de recurența la distanță. De exemplu, 13% dintre pacienți au prezentat recidivă locoregională la 3 ani cu nivolumab plus CRT, comparativ cu 20% dintre pacienții care au primit doar CRT (HR 0,63, CI 95% [0,42, 0,94]).

„Aceasta este o descoperire intrigantă și foarte interesantă, mai ales că nu a fost anticipată pe baza rezultatelor studiului KEYNOTE-689, raportat recent, care a redus în principal reducerea metastatică la distanță”, a spus dr. Wong. „Nu este clar de ce nu am observat acest lucru în studiul NIVOPOSTOP și, în plus, de ce radiațiile nu au avut un efect dăunător asupra efectelor imune ale nivolumabului. Evident, avem nevoie de mai multe cercetări în acest domeniu.”

Beneficiul DFS asociat cu nivolumab a putut fi observat în aproape toate subgrupurile de pacienți, inclusiv în toate categoriile de expresie PD-L1, întărind beneficiul potențial al nivolumabului într-o populație neselecționată. Datele privind supraviețuirea generală rămân așteptate, dar rezultatele prezintă o tendință favorabilă pentru nivolumab. La 3 ani, 74% dintre pacienții din brațul tratat cu nivolumab rămân în viață, comparativ cu 68% din brațul de control.

Așa cum era anticipat, adăugarea de nivolumab la CRT a dus la o toxicitate mai mare; cu toate acestea, Dr. Bourhis a observat că evenimentele adverse au fost gestionabile și nu au cauzat mai multe decese. În cele 9 luni de la CRT, evenimentele adverse legate de tratament (TRAE) de gradul 3/4 au apărut la 81,7% dintre pacienții care au primit nivolumab, comparativ cu 72,8% care nu au primit, iar evenimentele adverse grave de gradul 3/4 au apărut la 31,1% față de 16,0%, respectiv. TRAE-urile tardive de gradul ≥ 3 care au apărut la mai mult de 9 luni după CRT au fost rare în ambele brațe (4,3% față de 3,4%) și niciunul nu a fost mai mare decât gradul 3. Doi pacienți din fiecare braț au decedat din cauza TRAE-urilor.

„Studiul nostru arată, că stimularea imună cu nivolumab funcționează la acești pacienți”, a remarcat Dr. Bourhis. Dr. Wong a fost de acord, dar a subliniat necesitatea unor constatări suplimentare din studii similare în curs de desfășurare. De exemplu, studiul RTOG-1216 (NCT01810913) ar putea confirma beneficiul adăugării imunoterapiei la CRT postoperatorie, generând totodată noi date pentru regimul de radiosensibilizare cu docetaxel plus cetuximab în asociere cu CRT. „De asemenea, așteptăm cu nerăbdare rezultatele studiului EA-3161 (NCT03811015 [care a fost închis temporar din cauza acumulării de rezultate]), care abordează problema importantă a nivolumabului adjuvant specific pentru populația HPV-pozitivă”, a declarat dr. Wong. „Ambele studii sunt cruciale pentru a ne îmbunătăți înțelegerea terapiei adjuvante optime.”

Satricabtagene Autoleucel oferă beneficii în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS) în cancerul gastric avansat și cel al joncțiunii gastroesofagiene. (Changsong Qi, Chang Liu, Zhi Peng, Yanqiao Zhang et al. Claudin18.2-specific CAR T cells (Satri-cel) versus treatment of physician's choice (TPC) for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (G/GEJC): Primary results from a randomized, open-label, phase II trial (CT041-ST-01). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 4003)).

Satricabtagene autoleucel (satri-cel) îmbunătățește semnificativ PFS și OS comparativ cu tratamentul la alegerea medicului (TPC) la pacienții cu cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (GEJ) avansat, care au primit anterior cel puțin 2 linii de terapie.

„Studiul clinic și-a atins criteriul principal de evaluare, și anume PFS, pacienții care au primit satri-cel demonstrând o îmbunătățire semnificativă a PFS mediane, conform unei evaluări independente", a declarat Muhammad Shaalan Beg, MD, MBA, FASCO, de la Centrul Medical Southwestern al Universității din Texas și redactor asociat *al ASCO Daily News* , care a oferit o perspectivă de expert independent asupra rezumatului. „Terapiile cu celule T CAR au fost în mare parte ineficiente în tratarea tumorilor maligne solide, iar acesta este primul studiu randomizat pozitiv privind terapia cu celule T CAR în tumorile solide."

Pacienții cu cancer gastric sau cancer gastroesofagian avansat au un prognostic de supraviețuire slab și opțiuni terapeutice limitate. Claudina 18.2 (CLDN18.2) este supraexprimată în cancerul gastric și cancerul gastroesofagian și a apărut ca o țintă terapeutică promițătoare în aceste tumori.

„Un anticorp monoclonal care vizează acest biomarker a fost aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA în 2024 pentru tratamentul cancerului gastroesofagian", a declarat Dr. Beg. „Comunitatea oncologică așteaptă rezultatele unor studii suplimentare care evaluează conjugatele anticorp-medicament și terapiile cu celule T CAR care vizează CLDN18.2" [4].

Satri-cel/CT041 este o terapie autologă cu celule T CAR specifică CLDN18.2, care a demonstrat o eficacitate încurajatoare la pacienții cu cancer gastric și joncțiunii gastroesofagiene avansat în studiile clinice anterioare de fază 1 (2, 3). Scopul actualului studiu de fază 2 a fost de a reduce această lacună terapeutică prin evaluarea faptului dacă satri-cel ar putea îmbunătăți supraviețuirea la acest grup de pacienți. Studiul s-a bazat pe rezultatele unui studiu anterior de fază 1, care a demonstrat o eficacitate promițătoare și un profil de siguranță acceptabil al satri-cel la pacienții cu cancer gastric și de joncțiune gastroesofagiană avansat, tratați anterior [5, 6].

Studiul a inclus un total de 156 de pacienți, cu vârste cuprinse între 18 și 75 de ani, iar aceștia au fost repartizați aleatoriu să primească fie satri-cel (104 pacienți), fie TPC (52 de pacienți). Numărul median de terapii sistemice anterioare a fost de 2 în ambele grupuri de tratament; 26,9% față de 19,2% dintre pacienți, respectiv, primiseră 3 sau mai multe linii de terapie anterioare. Un total de 69,2% dintre pacienții din grupul satri-cel și 59,6% dintre pacienții din grupul TPC au avut metastaze peritoneale. Criteriul principal de evaluare al studiului a fost PFS, iar OS a fost criteriul secundar cheie.

Timpul median de urmărire pentru evaluarea PFS a fost de 8,90 luni, iar timpul median de urmărire pentru evaluarea OS a fost de 12,29 luni. Rezultatele au arătat, că satri-cel îmbunătățește semnificativ atât PFS, cât și OS. În populația cu intenție de tratament, PFS mediană în brațul satri-cel a fost de 3,25 luni față de 1,77 luni în brațul TPC (HR 0,366, CI 95% [0,241-0,557]; $P < 0,0001$), în timp ce OS mediană a fost de 7,92 luni față de 5,49 luni în cele 2 brațe, respectiv (HR 0,693, CI 95% [0,457-1,051]; $P = 0,0416$). Este important de menționat, că beneficiul PFS și OS a fost observat în diferitele subgrupuri prespecificate. Mai mult, la cei 136 de pacienți din populația tratată (88 satrici-cel și 48 TPC), PFS medie evaluată de comitetul independent de evaluare a fost de 4,37 luni față de 1,84 luni, iar OS mediană a fost de 8,61 luni față de 5,49 luni în cele 2 brațe respective.

În ceea ce privește siguranța, nu au existat întreruperi ale medicamentului din cauza evenimentelor adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) în brațul satricel, comparativ cu 3 întreruperi ale medicamentului în brațul TPC. În fiecare braț de tratament a fost raportat un deces cauzat de TEAE de gradul 3 sau mai mare.

„Este important de menționat că 95,5% dintre participanții care au primit satri-cel au prezentat sindrom de eliberare de citokine (CRS), iar 4,5% au avut CRS de gradul 3 sau mai mare", a spus dr. Beg. „Alte evenimente adverse întâlnite în cazul administrării satri-cel au fost citopeniile, efectele secundare [gastrointestinale] și anomaliile testelor funcției hepatice."

Dr. Anwaar Saeed, de la Centrul Medical al Universității din Pittsburgh și de la Centrul de Cancer UPMC Hillman, a menționat că acesta este unul dintre primele studii randomizate cu celule CAR T în

malignitățile gastrointestinale și poate oferi medicilor o idee despre potențialul celulelor CAR T în acest domeniu și, în special, despre țintirea CLDN18.2.

„Așteptăm cu nerăbdare extinderea la următoarea fază a acestui studiu, în care se va realiza randomizarea în faza 3 pentru a compara eficacitatea, dar datele de până acum par atractive pentru această populație", a spus ea. „Cu toate acestea, trebuie să analizăm și cealaltă latură a lucrurilor, inclusiv toxicitățile financiare asociate cu această abordare și modul în care aceasta se va compara cu alte abordări care vizează CLDN18.2 și care ar putea fi mai practice și mai eficiente."

C-POST: Cemiplimab adjuvant reduce riscul de recurență la pacienții cu carcinom cutanat scuamos cu risc crescut. (Danny Rischin, Sandro Porceddu, Fiona Day et al. Phase 3 trial of adjuvant cemiplimab (cemi) versus placebo (pbo) for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 6001)).

Studiul randomizat, de fază 3, C-POST a arătat o reducere semnificativă a riscului de recurență cu cemiplimab adjuvant comparativ cu placebo la pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC) cu risc crescut. Rezultatele privind siguranța au fost cele așteptate în cazul cemiplimab și altor inhibitori PD-1. În prezent, nu există terapii sistemice aprobate pentru pacienții cu CSCC care prezintă un risc ridicat de recurență după intervenția chirurgicală și radioterapia postoperatorie, dar aceste rezultate sugerează, că cemiplimab adjuvant ar putea fi o opțiune potențială. Administrarea adjuvantă de cemiplimab este asociată cu o reducere semnificativă a riscului de recurență a bolii la pacienții cu CSCC cu risc crescut după intervenția chirurgicală și radioterapia postoperatorie, conform rezultatelor studiului clinic C-POST, dublu-orb, de fază 3. După o perioadă mediană de urmărire de 24 de luni, cei care au primit cemiplimab au avut o îmbunătățire de 68% a supraviețuirii fără boală (DFS) comparativ cu placebo (HR 0,32; $P < 0,0001$; Figura).

„Diferențele în ceea ce privește supraviețuirea fără boală sunt foarte impresionante", a declarat prezentatorul Danny Rischin, medic, de la Centrul de Cancer Peter MacCallum din Australia, adăugând că „beneficiul a fost observat în toate subgrupurile pe care le-am analizat".

Cemiplimab a fost asociat cu îmbunătățiri față de placebo în ceea ce privește riscul atât de recurență locoregională (HR 0,20, CI 95% [0,09, 0,40]), cât și de recurență la distanță (HR 0,35, CI 95% [0,17, 0,72]). Rezultatele privind siguranța au fost conform așteptărilor cu cemiplimab și alți agenți anti-PD-1.

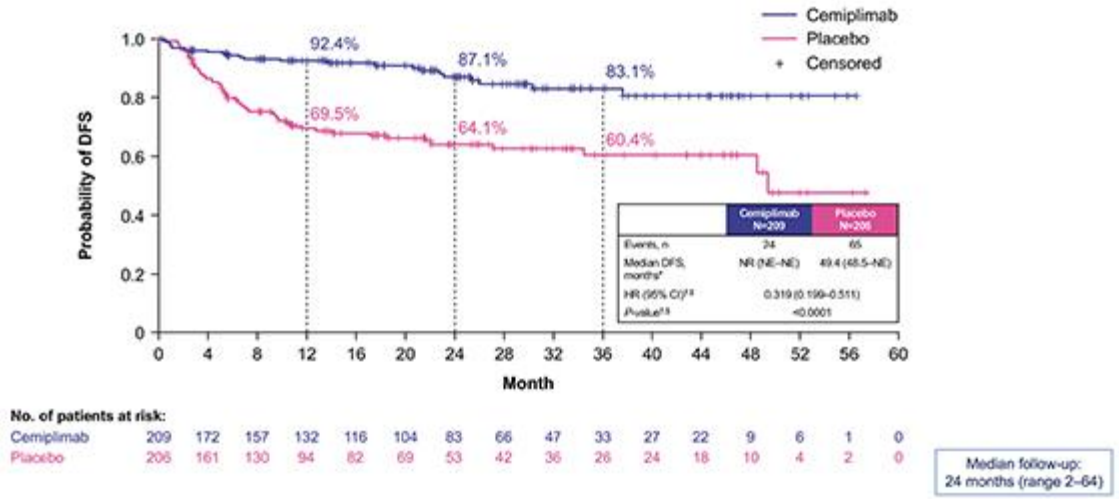


Figura. Rezultate privind supraviețuirea fără progresie (SFD) cu cemiplimab adjuvant comparativ cu placebo.

Abrevieri : DFS, supraviețuire fără boală; NE, neestimabilă; NR, neraportată.*Bazat pe metoda Kaplan-Meier.† Stratificat după regiunea anatomică a tumorii cu risc crescut rezecate și regiunea geografică. Bazat pe modelul de riscuri proporționale stratificate. § Valoare *P* bilaterală Pragul de semnificație a fost setat la 0,00455 folosind funcția alfa a lui O'Brien Fleming.

„Studiul nostru arată clar că se poate reduce dramatic riscul de recurență”, a spus dr. Rischin. Adăugând că, pe baza acestor descoperiri, cemiplimab adjuvant ar putea servi ca o opțiune potențială pe care medicii și pacienți să o ia în considerare în contextul CSCC cu risc ridicat. Kevin J. Harrington, PhD, MBBS, de la Institutul de Cercetare a Cancerului și Royal Marsden NHS Foundation Trust, din Regatul Unit, a fost de acord cu evaluarea Dr. Rischin. „În opinia mea”, a spus el, „acest studiu va schimba practicile. Datele obținute în urma acestui studiu sunt extrem de pozitive și mă aștept ca acesta să facă obiectul depunerii spre aprobare, pentru autorizare și pentru finanțare.” Dr. Harrington a adăugat, că analiza pe subgrupuri sugerează, că rezultatele studiului sunt aplicabile în general și vor fi „pregătite pentru a fi implementate la nivel global”.

În prezent, nu există terapii sistemice aprobate pentru subgrupul mic de pacienți cu CSCC, care prezintă un risc ridicat de recurență după intervenția chirurgicală și radioterapia postoperatorie. Anticorpul cemiplimab care vizează PD-1 a fost aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților cu CSCC avansat local sau metastatic din 2018 și reprezintă standardul de îngrijire pentru acești pacienți [7]. „A fost logic să se ia un medicament care era în uz obișnuit în stadiul avansat și să se testeze într-un stadiu incipient al bolii”, a spus Dr. Rischin.

Studiul C-POST a inclus pacienți cu CSCC local și/sau regional cu risc crescut de recurență din cauza criteriilor ganglionare (extensie extracapsulară cu cel mai mare ganglion afectat ≥ 2 cm sau ≥ 3 ganglioni limfatici) și/sau criteriilor non-ganglionare (de exemplu, metastaze în tranzit, leziune T4, invazie perineurală sau tumoră recurentă locală cu ≥ 1 caracteristică de risc suplimentară).

Un total de 415 pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi 350 mg cemiplimab sau placebo la fiecare 3 săptămâni timp de 12 săptămâni, apoi 700 mg cemiplimab sau placebo la fiecare 6 săptămâni până la 36 de săptămâni, pentru un total de 48 de săptămâni. Studiul a fost inițial conceput cu administrare la fiecare 3 săptămâni pe parcursul perioadei de tratament, dar a fost modificat pentru a trece la administrare la fiecare 6 săptămâni după primele 12 săptămâni. Beneficiul cemiplimabului privind DFS a fost observat indiferent de schema utilizată, iar administrarea la fiecare 6 săptămâni este mai convenabilă pentru pacienți, a remarcat Dr. Rischin. Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de

71 de ani (interval 33-95); 84% au fost bărbați, iar 83% au avut tumori primare la nivelul capului și gâtului.

După o perioadă mediană de urmărire de 24 de luni, studiul și-a atins criteriul principal de evaluare, demonstrând o îmbunătățire semnificativă a DFS cu cemiplimab comparativ cu placebo (HR 0,32, CI 95% [0,20, 0,51]; $P < 0,0001$). Rata estimată a DFS la 2 ani a fost de 87% cu cemiplimab și de 64% cu placebo. Îmbunătățiri ale DFS cu cemiplimab au fost observate în toate subgrupurile evaluate. La 2 ani, ratele de absență a recidivelor loco-regionale cu cemiplimab și placebo au fost de 94,6% și, respectiv, 76,7%, iar ratele de absență a recidivelor la distanță au fost de 94,3% și, respectiv, 83,8%. La prima analiză intermediară, nu a existat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea generală între grupuri.

Evenimentele adverse de gradul ≥ 3 legate de tratament au apărut la 10% dintre pacienții care au primit cemiplimab și la < 1% dintre pacienții care au primit placebo. Majoritatea toxicităților de gradul 3 asociate cu cemiplimab au fost toxicități imunologice așteptate, a remarcat Dr. Rischin. Rata evenimentelor imunologice de gradul ≥ 3 în brațul de tratament cu cemiplimab a fost de 7%.

Rezultatele raportate de pacienți nu au evidențiat nici o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește modificarea medie generală față de valoarea inițială a scalei EORTC QLQ-C30 privind starea globală de sănătate/calitatea vieții. Privind în perspectivă, urmărirea tratamentului cu C-POST va fi continuă, cercetătorii continuând să evalueze efectele cemiplimabului adjuvant asupra supraviețuirii generale, incidenței tumorilor maligne primare secundare și a altor rezultate.

Dr. Rischin a remarcat că există interes pentru cemiplimab neoadjuvant, iar studiile clinice sunt în curs de desfășurare, inclusiv studiul de fază 3 NRG-HN014, care evaluează adăugarea cemiplimabului la intervenția chirurgicală pentru pacienții cu CSCC avansat local (NCT06568172).

Nivolumab + Relatlimab nu reușește să îmbunătățească RFS la melanomul rezecabil în stadiul III/IV în studiul clinic de fază 3 RELATIVITY-098. (Georgina Long, Paolo Ascierto, Jun Guo et al. Nivolumab plus relatlimab vs nivolumab alone for the adjuvant treatment of completely resected stage III–IV melanoma: Primary results from RELATIVITY-098. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA9500)).

Nivolumab plus relatlimab nu îmbunătățește RFS față de monoterapia cu nivolumab la pacienții cu melanom în stadiul III/IV complet rezecat, conform rezultatelor studiului clinic de fază 3 RELATIVITY-098.

„Combinația de nivolumab și relatlimab nu trebuie utilizată ca tratament adjuvant în melanomul în stadiul III/IV rezecat, având în vedere lipsa eficacității în acest context adjuvant”, a declarat Georgina V. Long, MD, PhD, FRACP, de la Institutul de Melanoma din Australia, care a prezentat rezultatele studiului. Ea a remarcat că aceste rezultate contrastează cu cele ale studiului RELATIVITY-047, care a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii în cazul combinării la pacienții cu melanom avansat netratat și inoperabil [8]. Ana Arance, medic și doctor în filosofie, de la Clínic Barcelona și IDIBAPS, comentatoare, a declarat că rezultatele sunt „într-adevăr surprinzătoare”, având în vedere concluziile celuilalt studiu. „În opinia mea, rezultatele reafirmă monoterapia anti-PD-1 ca standard de îngrijire în contextul adjuvant pentru melanomul [rezecabil] în stadiul III/IV”, a spus ea.

Nivolumab plus relatlimab este aprobat pentru utilizare la pacienții cu melanom avansat inoperabil, pe baza rezultatelor studiului RELATIVITY-047 [9]. În stadiul III /IV rezecat, monoterapia cu anti-PD-1 este standardul actual de tratament, dar deoarece aproximativ jumătate dintre pacienți prezintă recidivă în decurs de 5 ani, există în continuare nevoia de opțiuni îmbunătățite.

Studiul RELATIVITY-098 a inclus un total de 1.093 de pacienți cu melanom stadiul III/IV complet rezecat, repartizați aleatoriu să primească fie nivolumab plus relatlimab (547 de pacienți), fie

nivolumab în monoterapie (546 de pacienți). Vârsta mediană în ambele grupuri a fost de 59 de ani, aproximativ 60% erau bărbați, iar 40% aveau mutații *BRAF* . Studiul a fost multinațional, desfășurat în 24 de țări, inclusiv Statele Unite, Canada, Australia, Europa, America Latină și China.

O diferență notabilă între cele 2 studii RELATIVITY a fost statusul PD-L1. În studiul RELATIVITY-047 s-a observat un PD-L1 < 1% la 59% dintre pacienți, comparativ cu 72% dintre pacienții din noul studiu.

Rata mediană a RFS nu a fost atinsă în grupul tratat cu combinație și a fost de 33,1 luni cu nivolumab în monoterapie (HR 1,01, CI 95% [0,83, 1,22]; *P* = 0,928). La 12 luni, rata RFS în grupul tratat cu nivolumab plus relatlimab a fost de 75%, comparativ cu 72% în grupul tratat cu monoterapie; la 24 de luni, aceste rate au fost de 62% și, respectiv, 64%. Evenimentele adverse legate de tratament de gradul 3 sau mai mare au apărut la 19% dintre pacienții din grupul cu tratament combinat, comparativ cu 8% dintre cei din grupul cu monoterapie. Evenimentele adverse legate de tratament care au dus la întreruperea tratamentului au apărut la 17% dintre pacienții care au primit nivolumab-relatlimab și la 9% dintre cei care au primit nivolumab în monoterapie. Hipotiroidismul de orice grad a apărut la 25% din grupul cu tratament combinat și la 14% din grupul cu monoterapie; hipertiroidismul a fost observ at la 17%, respectiv 10%.

Următorul pas, a spus Dr. Long, este de a încerca să înțelegem motivele biologice ale disparității dintre tratamentul cu rezecție adjuvantă și tratamentul avansat. „În acest moment, nu înțelegem diferența de rezultate dintre RELATIVITY-098 și [RELATVITY-]047, în afară de faptul că populația de pacienți este destul de diferită”, a spus ea, adăugând că pacienții care au prezentat o tendință de îmbunătățire cu combinația au fost cei cu melanom cutanat non-acral și cei din Australia și America de Nord. „Este posibil ca beneficiul suplimentar al anti-LAG-3 să necesite o boală macroscopică pentru activarea completă a celulelor T antitumorale”, a remarcat ea.

Analiza biomarkerilor din studiul RELATIVITY-047 a constatat, că există mai multe celule T CD8+ LAG-3-pozitive în tumori decât în sânge, iar comparațiile biomarkerilor între studii sugerează că există niveluri mai ridicate de celule T care exprimă LAG-3 în sânge în cazul melanomului avansat decât în cazul melanomului adjuvant.

Dr. Arance a afirmat, că rezultatele diferite reflectă probabil „diferențe biologice și clinice critice” între setările avansate și cele adjuvante. „Sistemul imunitar în cadrul tratamentului adjuvant poate fi mai puțin suprimat, reducând beneficiul relativ al unei blocade duble a punctelor de control imunitar”, a spus ea. De asemenea, ar putea exista o prezentare continuă a antigenului în contextul melanomului avansat, sporind potențialul de eficacitate al imunoterapiei, a adăugat Dr. Arance.

„Bănuim că includerea tumorii ar putea permite o activare mai mare a anumitor subseturi de celule imune. Aceasta este o lucrare importantă, deoarece încadrează întregul domeniu al imuno-oncologiei în cazul cancerului”, a spus dr. Long. „Alte domenii de cercetare sunt studiile mai ample ale acestei combinații în contextul neoadjuvant, iar acestea ne-ar putea ajuta să înțelegem mai bine biologia adăugării anti-LAG-3 la anti-PD-1.”

Terapia autologă cu receptori de celule T, IMA203, prezintă siguranță și activitate ridicată în studiul clinic de fază 1 privind melanomul metastatic. (Martin Wermke, Winfried Alsdorf, Dejka Araujo et al. Phase 1 clinical update of IMA203, an autologous TCR-T targeting PRAME in patients with PD1 refractory metastatic melanoma. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 2508)).

IMA203, o terapie autologă cu receptori ai celulelor T (TCR-T), care vizează proteina intracelulară PRAME, a fost în general bine tolerată și a demonstrat o activitate promițătoare într-un studiu clinic de fază 1 efectuat pe pacienți cu melanom metastatic puternic pretratați. Succesul din faza incipientă a condus la un studiu clinic de fază 3 cu această terapie.

„Implicat în cercetări clinice în faze incipiente de peste 10 ani, pot spune că succesul IMA203 care vizează PRAME a fost fără precedent, cel puțin în practica mea”, a declarat Dr. Martin Wermke de la Spitalul Universitar Dresda, Germania, care a prezentat rezultatele. „Am observat deja răspunsuri spectaculoase la niveluri incipiente de doze, așa că nu a fost o surpriză faptul că răspunsurile au fost mai durabile și mai profunde cu doze mai mari.” Discutantul Ben C. Creelan, medic, de la Centrul de Cancer Moffitt, a fost de acord că rezultatele au fost încurajatoare. „Ratele de răspuns care depășesc 50% sunt deosebit de promițătoare pentru această nouă modalitate de terapie”, a spus dr. Creelan. „Această actualizare arată că răspunsurile se pot extinde pe o perioadă de peste un an.”

PRAME este exprimat în peste 50 de tipuri de cancer, cu o prevalență de aproximativ 90% în melanomul uveal și aproximativ 95% în melanomul cutanat. Alte tipuri de cancer cu o prevalență ridicată a pozitivității PRAME includ carcinosarcomul uterin, sarcomul sinovial, carcinomul uterin, cancerul pulmonar scuamos fără celule mici și altele.

Anterior, cercetătorii au prezentat rezultatele fazei 1 a studiului IMA203 într-o cohortă de 28 de pacienți cu melanom avansat puternic pretratat, după 9,3 luni de urmărire [10]. La acel moment, exista o rată de răspuns obiectiv confirmată de 54%, o durată mediană a răspunsului de 12,1 luni și o supraviețuire mediană fără progresia bolii de 6,0 luni. Prezentul studiu a inclus o cohortă extinsă de 74 de pacienți cu tumori solide PRAME avansate, inclusiv 33 cu melanom metastatic.

Dintre acești 33 de pacienți, 14 aveau melanom cutanat, 16 aveau melanom uveal și 3 aveau alte tipuri de melanom. Vârsta mediană a acestora a fost de 57 de ani, 48,5% erau femei și primiseră anterior o medie de 2 linii de terapie sistemică. Criteriile de evaluare primare privind siguranța și tolerabilitatea au arătat un profil similar pentru IMA203, așa cum s-a observat în rapoartele anterioare. Cele mai frecvente evenimente adverse apărute în timpul tratamentului în cohorta de 74 de pacienți au inclus citopeniile asociate cu limfodepleție, care erau anticipate. Sindromul de eliberare de citokine de orice grad a apărut la 94,6% dintre pacienți, deși majoritatea cazurilor au fost de gradul 1 sau 2 și nu au existat cazuri de gradul 4. Subgrupul de pacienți cu melanom a avut un profil de tolerabilitate similar cu cel al întregii cohorte de pacienți. Deși nu au apărut semnale îngrijorătoare privind siguranța, „efectele adverse nu au fost minore și probabil vor necesita echipe multidisciplinare pentru a implementa acest tip de tratament odată aprobat”, a spus dr. Creelan.

În cadrul cohortei de melanom, rata de răspuns obiectiv confirmată (cORR) a fost de 56% (18 din 32, cu 1 pacient în afara studiului din cauza bolii progresive). cORR la cei cu melanom cutanat a fost de 50%, iar la cei cu melanom uveal a fost de 67%. Durata mediană a răspunsului a fost de 12,1 luni. Dr. Wermke a remarcat, că rata de răspuns corelată (ORR) și durata răspunsului resimțite de acești pacienți sunt „remarcabile în domeniul abordărilor terapeutice studiate în prezent” pentru această populație. „Este cu adevărat recompensator să vedem că pacienții care au epuizat toate opțiunile de tratament disponibile în urmă cu aproape 3 ani prezintă acum răspunsuri continue și profunde datorită IMA203”, a adăugat el. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii în rândul celor 33 de pacienți cu melanom a fost de 6,1 luni, inclusiv 6,0 luni la cei cu melanom cutanat și 8,5 luni la cei cu melanom uveal. Supraviețuirea mediană generală a fost de 15,9 luni în grupul întreg și de 13,9 luni, respectiv 16,2 luni în grupurile cutanat și uveal. „A fost izbitor faptul că această creștere a eficacității nu a venit cu prețul unei toxicități imposibil de gestionat”, a spus dr. Wermke. Dr. Creelan a fost de acord că activitatea este promițătoare și că va fi interesant de văzut cum s-ar putea compara rezultatele IMA203 cu cele ale IMA203CD8, un alt TCR-T aflat în prezent în studii clinice (NCT03686124). Studiul clinic de fază 3 SUPRAME (NCT06743126) este în desfășurare, primii pacienți primind perfuzii cu IMA203 la începutul anului 2025. IMA203 va fi comparat cu terapiile standard pentru melanom alese de investigator.

Cu un pas înainte: Prevenirea adaptării tumorii la terapia imună. (Erica L. Braverman, Giuliana P. Mognol, Andy J. Minn, Dario AA Vignali and Judith A. Varner. One Step Ahead: Preventing Tumor Adaptation to Immune Therapy. ASCO Educational Book, Volume 45, Number 3).

Inhibitorii punctelor de control imun sunt terapii împotriva cancerului, care au demonstrat un succes remarcabil în prelungirea vieții în multe tipuri de cancer, inclusiv melanom, cancere cu MSI ridicat și alte tipuri de cancer [11, 12]. Cu toate acestea, terapiile date nu au demonstrat beneficii pentru mulți pacienți, în special cei cu diagnostice avansate de cancer [13, 14]. În plus, mulți pacienți dezvoltă rezistență la aceste terapii și/sau evenimente adverse, care le schimbă viața, care pot include cardiotoxicitate, pneumonită, tiroidită, pancreatită și hepatită [15]. Eforturile extinse de a îmbunătăți îngrijirea cancerului prin descoperirea mecanismelor de rezistență la terapia imună în tumorile solide au condus la identificarea de noi surse de rezistență și la dezvoltarea de noi abordări pentru activarea sau menținerea imunității antitumorale [15-26]. Stimularea cronică a celulelor T de către tumori și de către inhibitorii punctelor de control poate duce la o stare progresivă de epuizare a celulelor T. Activarea cronică a celulelor T de către micromediul tumoral (TME) sau terapiile imune poate spori expresia și funcția punctelor de control alternative, inclusiv proteina LAG-3 a celulelor T. Semnalizarea persistentă a interferonului în TME poate determina modificări epigenetice în celulele canceroase care permit tumorilor să contracareze activarea imună și să perturbe eliminarea celulelor tumorale. În plus, macrofagele imunosupresoare pot inunda tumorile ca răspuns la semnalele de la celulele tumorale muribunde, împiedicând și mai mult răspunsurile imune eficiente. Noile dezvoltări clinice și/sau aprobări pentru terapii, care vizează puncte de control imun alternative, cum ar fi punctul de control al celulelor T LAG-3; proteinele celulelor mieloide, cum ar fi izoforma kinazei fosfoinozitidice 3-kinazei gamma; și semnalizarea cronică a interferonului, cum ar fi inhibitorii Jak 1, au fost aprobate pentru tratamentul cancerului ori s-au dovedit promițătoare în studii clinice recente [27-29].

Aplicații practice:

• Inhibitorii punctelor de control imun au revoluționat terapia cancerului.

• Rezistența la blocarea punctelor de control imun (ICB) se dezvoltă din creșterea reglajului punctelor de control alternative, recrutarea celulelor mieloide și fibroza tumorală.

• Terapiile care vizează celulele mieloide, inclusiv inhibitorii izoformei gama fosfoinozitidice 3-kinazei, se dovedesc a fi promițătoare ca terapii imune utilizate împreună cu terapii, care vizează celulele T.

• LAG-3 este o nouă țintă interesantă pentru ICB, cu numeroase studii clinice și agenți alternativi în curs de dezvoltare clinică.

• Inhibarea Jak1 restabilește răspunsul la inhibitorii punctelor de control în tumorile rezistente.

Concluzii și direcții viitoare

Un obiectiv cheie al imunoterapiei împotriva cancerului este eradicarea celulelor tumorale fără a afecta celulele normale. În general, terapia imună se bazează pe recrutarea și activarea celulelor T $CD8^+$, care pot elimina celulele tumorale. Cu toate acestea, se pot dezvolta o serie de mecanisme de rezistență intrinsecă pentru a împiedica inhibitorii punctelor de control, celulele CAR-T sau alte abordări terapeutice să obțină controlul tumorii. Au fost identificate câteva mijloace cheie, prin care tumorile dezvoltă rezistență la terapie: un TME bogat în macrofage și granulocite imunosupresoare; un micromediu bogat în celule stromale/colagen care împiedică contactul strâns dintre celulele T și celulele tumorale; mutații în mecanismul de prezentare a antigenului, care reduce recunoașterea celulelor țintă de către celulele T; expresia persistentă a interferonului de tip II (IFNγ) și a interferonilor de tip I (IFNα,

IFNβ), care poate spori expresia genelor de răspuns la interferon (ISG); și expresia unor puncte de control imune suplimentare, inclusiv LAG-3, TIM-3 și TIGIT. Noile terapii concepute pentru a evita aceste mecanisme de rezistență oferă promisiuni pentru îmbunătățirea rezultatelor cancerului. Aici au fost descrise studiile fundamentale, care au condus la dezvoltarea unor noi abordări pentru prevenirea rezistenței la inhibitorii punctelor de control. Aceste studii asupra proteinei celulelor mieloide PI3Kγ, a punctului de control al celulelor T LAG-3 și a proteinei de semnalizare JAK1 au condus la dezvoltarea unor noi abordări terapeutice, care au demonstrat beneficii în prevenirea rezistenței la terapie în studiile clinice privind cancerul și au condus la aprobarea FDA a anticorpului LAG-3 rela în asociere cu nivo pentru terapia cancerului. Până în prezent, inhibitorii PI3Kγ și LAG-3 s-au dovedit a fi eficienți dacă sunt administrați concomitent cu blocarea punctelor de control, în timp ce inhibitorii JAK1 s-au dovedit a fi cei mai eficienți dacă sunt administrați după două cicluri de blocante ale punctelor de control imun. Studiile clinice viitoare ar trebui să determine strategii optime și biomarkeri de răspuns, precum și criterii de selecție a pacienților pentru aceste terapii imune. Domeniul imunoterapiei cancerului a avansat prin noi strategii care vizează depășirea rezistenței tumorale. Pe lângă dezvoltarea de noi agenți, cum ar fi cei descriși aici, viitorul terapiei imune împotriva cancerului se va baza pe abordări personalizate ale tratamentului, unde identificarea biomarkerilor, cum ar fi mutațiile specifice, prezența și tiparele celulelor T, macrofagelor, granulocitelor și stromei, va ghida selecția tratamentelor specifice pentru fiecare pacient. Cercetarea și precizarea continuă a eforturilor de abordare terapeutică, cum ar fi cele prezentate aici, vor aduce promisiunea terapiei imune mai aproape de realizare.

Referințe:

1. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, et al; KEYNOTE-412 Investigators. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):572-587.

2. Yu Y, Zakeri K, Lee N. Javelin Head Neck 100: should we combine immunotherapy with radiation therapy? *Oncotarget*. 2021;12(21):2223-2226.

3. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus standard of care in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: phase 3 KEYNOTE-689 study. Poster presented at: 2025 AACR Annual Meeting; April 25-30, 2025; Chicago, IL.

4. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves zolbetuximab-clzb with chemotherapy for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. October 18, 2024. Accessed May 20, 2025.

5. Qi C, Gong J, Li J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med*. 2022;28(6):1189-1198.

6. Qi C, Liu C, Gong J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial final results. *Nat Med*. 2024;30(8):2224-2234.

7. Jeong T-J, Lee H-T, Gu N, et al. The high-resolution structure reveals remarkable similarity in PD-1 binding of cemiplimab and dostarlimab, the FDA-approved antibodies for cancer immunotherapy. *Biomedicines*. 2022;10(12):3154.

8. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.

9. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Opdualag for unresectable or metastatic melanoma. March 12, 2022. Accessed May 25, 2025.

10. Wermke M. ACTengine IMA203 TCR-T targeting PRAME in PD1 refractory metastatic melanoma - phase 1b dose expansion clinical update. Presented at the Society of Melanoma Research Congress 2024; October 11, 2024; New Orleans, LA.

11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443-2454, 2012.

12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al: Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 392:11-22, 2025.

13. Zhou S, Yang H: Immunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies. *Front Immunol* 14:1129465, 2023.

14. Mariniello A, Borgeaud M, Weiner M, et al: Primary and acquired resistance to immunotherapy with checkpoint inhibitors in NSCLC: From bedside to bench and back. *Bio Drugs* 39:215-235, 2025.

15. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 378:158-168, 2018.

16. Lim SY, Shklovskaya E, Lee JH, et al: The molecular and functional landscape of resistance to immune checkpoint blockade in melanoma. *Nat Commun* 14:1516, 2023.

17. Srour SA, Akin S: Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors: The past and the future. *J Immunother Precis Oncol* 6:19-30, 2023.

18. Maalej KM, Merhi M, Inchakalody VP, et al: CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: Current challenges and emerging therapeutic advances. *Mol Cancer* 22:20, 2023.

19. Young RM, Engel NW, Uslu U, et al: Next-generation CAR T-cell therapies. *Cancer Discov* 12:1625-1633, 2022.

20. Yang X-M, Lin X-D, Shi W, et al: Nanobody-based bispecific T-cell engager (Nb-BiTE): A new platform for enhanced T-cell immunotherapy. *Sig Transduct Target Ther* 8:328, 2023.

21. Sha D, Jin Z, Budczies J, et al: Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors. *Cancer Discov* 10:1808-1825, 2020.

22. Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, et al: Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science* 359:582-587, 2018.

23. Kawazu M, Ueno T, Saeki K, et al: HLA class I analysis provides insight into the genetic and epigenetic background of immune evasion in colorectal cancer with high microsatellite instability. *Gastroenterology* 162:799-812, 2022.

24. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al: Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 375:819-829, 2016.

25. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al: Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 482:400-404, 2012.

26. Memon D, Schoenfeld AJ, Ye D, et al: Clinical and molecular features of acquired resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell* 42:209-224.e9, 2024

27. Mathew D, Marmarelis ME, Foley C, et al: Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients. *Science* 384:eadf1329, 2024.

28. Zak J, Pratumchai I, Marro BS, et al: JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma. *Science* 384:eade8520, 2024

29. Lu C, Tan Y: Promising immunotherapy targets: TIM3, LAG3, and TIGIT joined the party. *Mol Ther Oncol* 32:200773, 2024.

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI PULMONAR ÎN RM

EPIDEMIOLOGY OF LUNG CANCER IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.28

Bîlba Valeriu[1], oncolog pneumolog, dr. med., conf. cerc., IMSP IO, **Prepeliță Corneliu**, **Martalog Valentin**, **Doruc Serghei**, **Buruiană Gheorghe**, **Guriţanu Dumitru**, **Ivanov Iurie**, **Eftodii Victor, Griza Natalia**, **Iordache Vitalie**.

Introducere: Cancerul pulmonar este o problemă socio-biologică și epidemiologică actuală. Importanța ei sporește odată cu creșterea morbidității și mortalității prin cancer pulmonar în multe țări economic dezvoltate. Cancerul pulmonar (CP) cel mai frecvent și mai mortal cancer pe glob, una dintre bolile maligne cel mai dificil de controlat. În țările industrializate, CP este considerat „principala cauză de deces" din două motive. În primul rând, este cea mai frecventă tumoră malignă, reprezentând aproximativ 30% din totalul deceselor cauzate de neoplasme maligne în rândul populației masculine. În al doilea rând, CP este una dintre cele mai fatale tumori maligne la om, deoarece în marea majoritate (peste 75% din cazuri) este diagnosticată în stadii avansate, când tratamentul chirurgical nu mai este posibil. Cu toate acestea, chiar și după o terapie modernă complexă, ratele de supraviețuire pentru pacienții diagnosticați cu CP sunt extrem de scăzute. Singura modalitate de a controla creșterea tumorii este de a înțelege patogeneza acesteia, ale cărei mecanisme moleculare sunt studiate cu succes.

Material și metode: Studiul se bazează pe date statistice oficiale, care au fost comparate cu tendințele observate la nivel mondial, european, în România și Republica Moldova, pentru a scoate în evidență particularitățile regionale și a sublinia povara tot mai mare pe care cancerul pulmonar o impune asupra sănătății publice.

Rezultate: Analiza datelor GLOBOCAN ne confirmă creșterea continuă a morbidității, locul 1 mondial și a mortalității, locul 1 mondial, prin CP. În țările UE, cât și în România, morbiditatea prin CP fiind plasată pe locul III, mortalitatea deține întâietatea.

Analiza datelor Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova, conform datelor recensământului populației Republicii Moldova, numărul populației este în descreștere: în anul 2015 – 3555159; în anul 2020 – 2635130 și în anul 2023 – 2538894 locuitori.

Analiza datelor din Registru Național de Cancer ne relatează creșterea incidenței prin tumori maligne în RM de la 6350 cazuri (148,3 la 100000 populație) în anul 1999 la 7852 cazuri (220,4) în anul 2010, 9019 cazuri (342,3) în 2020 până la 10806 cazuri (439,7) în anul 2023. De asemenea, în RM în continuă creștere sunt și indicii mortalității prin tumori maligne, respectiv: 4548 cazuri (124,9 la 100000 populație) în anul 1999, 5623 (160) în anul 2010, 5941 (225,5) în anul 2020 și 5950 (242,1) decese înregistrate în anul 2023 cauzate de tumorile maligne.

Incidența prin CP, în pofida scăderii numărului populației, este în continuă creștere și dacă în anul 2015 sunt înregistrați în RNC 890 pacienți cu CP, ce constituie 25,0 cazuri la 100 000 populație, ajungem în anul 2023 cu 900 pacienți în RNC și cazuri și 35,4 la 100 000 populație.

Mortalitatea printre pacienții cu tumori maligne este dominată de cazurile de deces prin cancer pulmonar cu o creștere de la 26,9 cazuri la 100 000 locuitori în anul 2015, la 34,3 la 100 000 locuitori în anul 2020 și 33,5 la 100 000 locuitori în anii 2021 și 2022.

Concluzii: întru ameliorarea indicatorilor de incidență, prevalență, mortalitate, supraviețuire și calitate a vieții pacienților cu CP este necesar de a elabora și implementa în cadrul Programului Național de Control al Cancerului pentru anii viitorii metode de prevenție, combatere activă a factorilor de risc, depistare precoce, screening pulmonar cât și a metodelor performante de diagnostic de laborator și aplicarea tratamentelor chirurgicale, radioterapice, chimioterapice, targetate, imunoterapice în baza protocoalelor clinice.

Cuvinte cheie: cancer pulmonar, incidență, mortalitate.

CONSIDERAȚII ALE BRONHOSCOPIEI CU ANESTEZIE GENERALĂ ÎN DIAGNOSTICUL NEOPLASMELOR PULMONARE

CONSIDERATIONS OF BRONCHOSCOPY WITH GENERAL ANESTHESIA IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY NEOPLASMS

https://doi.org/10.67266/onco25.29

Ivanov Iurii[1], **Badan Andrei**, **Botnariuc Valeriu**, **Baltaga Ruslan**, **Guriţanu Dumitru**, **Bîlba Valeriu**

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Progresele tehnologice ale bronhoscopiei continuă sa se îmbunătățească cu pași rapizi. Aceste progrese ne înbunătățesc capacitatea de a efectua evaluări miniinvazive ale arborelui traheobronșic. Examenul bronhoscopic a devenit extrem de important în patologia oncologică a plămânilor. Deasemenea în cazul Bronhoscopiei, odată cu progresul tehnico științific ne permite deja de a efectua o gamă tot mai mare de intervenții endoscopice, terapeutice și paliative. Rolul de diagnostic al Bronhoscopiei va continua să evoluieze pe măsură ce se fac înbunătățiri la bronhoscoape, echipamente accesorii și în noile tehnologii imagistice. Provocarea majoră rămâne implementarea de noi tehnologii și de tehnică bronhoscopică în practica clinică curentă. Totodată apariția Bronhoscopiei diagnostice avansate a arătat o cerere crescută pentru anesteziști care să administreze anestezie în sala de intervenții endoscopice. În această prezentare descriem procedeul bronhoscopic cu managementul anestezic la instituția noastră Institutul Oncologic Chișinău.

Cuvinte cheie: Bronhoscopie, neoplasme pulmonare, managementul căilor respiratorii, anestezie.

Technological advances in bronchoscopy continue to improve rapidly. These advances improve our ability to perform minimally invasive assessments of the tracheobronchial tree. Bronchoscopic examination has become extremely important in oncological pathology of the lungs. Also in the case of Bronchoscopy, together with technical and scientific progress, it already allows us to perform a growing range of endoscopic, therapeutic and palliative interventions. Bronchoscopy's diagnostic role will continue to evolve as improvements are made in bronchoscopes, accessory equipment, and new imaging technologies. The major challenge remains the implementation of new technologies and bronchoscopic technique in current clinical practice. At the same time, the advent of advanced diagnostic Bronchoscopy has shown an increased demand for anesthetists to administer anesthesia in the endoscopic surgery room. In this presentation we describe the bronchoscopic procedure with anesthetic management at our institution, the Chisinau Oncological Institute.

Keywords: Bronchoscopy, lung neoplasms, airway management, anesthesia.

EVALUAREA PROFILULUI MOLECULAR AL ADENOCARCINOMULUI PULMONAR PRIN NGS ȘI CASTPCR: CORELAȚII ȘI FRECVENȚĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.30

Novac Mihail[1], **Dr. Stratan Valentina**, **Țuțuianu Valeri**, **Popa Cristina**, **Dr. Bîlba Valeriu**

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Adenocarcinomul pulmonar (AP) este cea mai frecventă formă de cancer pulmonar, cu o incidență în creștere și o mortalitate ridicată, în special în stadiile avansate. Profilarea moleculară a tumorilor permite identificarea mutațiilor driver și a fuziunilor genetice care pot fi țintite terapeutic. Conform Atlasului Genomic al Cancerului (TCGA), gene precum TP53, EGFR, KRAS, BRAF, ALK și ROS1 sunt implicate frecvent în patogeneza AP.

Materiale și metode: Studiul a fost realizat pe un lot de 30 de pacienți diagnosticați cu adenocarcinom pulmonar. Materialul biologic a inclus atât probe retrospective (blocuri de parafină – FFPE), cât și probe prospective (țesut tumoral proaspăt), toate având un conținut tumoral de peste 20% per probă, confirmat histologic și/sau imunohistochimic. Izolarea acizilor nucleici s-a realizat utilizând kituri comerciale standardizate. ADN-ul a fost extras din secțiuni de țesut FFPE cu ajutorul RecoverAll Total Nucleic Acid Isolation Kit (Invitrogen, ThermoFisher Scientific), iar ARN-ul a fost izolat din țesut proaspăt utilizând reagentul TRIzol (Invitrogen, ThermoFisher Scientific). Calitatea și cantitatea acizilor nucleici au fost evaluate prin spectrofotometrie (NanoDropLite) și fluorometrie (Qubit 3.0). Au fost utilizate două tehnologii complementare. Secvențierea de nouă generație (NGS) pe platforma Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM), utilizând două paneluri Ion AmpliSeq: „Colon and Lung Cancer Research Panel v2" și „RNA Fusion Lung Cancer Research Panel", în paralel, metoda castPCR, utilizând platforma Applied Biosystems.

Rezultate: Analiza mutațiilor prin NGS a evidențiat un total de 147 variante genetice, dintre care 77 au fost considerate variante cheie, cu relevanță biologică și terapeutică. Mutații au fost identificate în 18 din cele 22 gene analizate, cele mai frecvente fiind în TP53 (75 mutații, 51% din total), EGFR (26 mutații, 17.7%) și NOTCH1 (11 mutații, 7.5%). Cele mai frecvente variante cheie au inclus NOTCH1 V1578del (10 probe), EGFR L858R (8 probe), deleții în exonul 19 al genei EGFR (13 probe), KRAS G12C și G12A (5 probe), precum și TP53 R196* și H193Y (4 probe). În ceea ce privește fuziunile genice, au fost identificate patru transcripții de fuziune, câte una per probă. Două dintre acestea au fost variantele EML4(13)-ALK(20), una a fost EML4(6)-ALK(20), iar ultima a fost o fuziune ALK cu un partener necunoscut. Aceste fuziuni sunt asociate cu forme de cancer pulmonar non-microcelular și au implicații terapeutice directe. Metoda castPCR a fost aplicată pe un subset de probe. Rezultatele au confirmat cu acuratețe mutațiile detectate prin NGS, cu o concordanță de 100%.

Concluzii: Utilizarea metodei castPCR ne permite testarea și identificarea rapidă ți precisă a variantelor genetice cu relevanță clinică cu un cost mai redus în comparație cu metoda NGS. Secvențierea de generație următoare permite o caracterizare mult mai detaliată și precisă a profilului molecular al adenocarcinomului pulmonar, permițând identificarea concomitentă atât a mutațiilor cât și a fuziunilor de gene.

Cuvinte cheie: Adenocarcinom pulmonar, mutații, secvențiere NGS, castPCR.

SELECT: UN STUDIU DE FAZĂ 2, RANDOMIZAT, PENTRU EVALUAREA A 2 DOZE DE VOPRATELIMAB + PIMIVALIMAB VS PIMIVALIMAB LA PACIENȚII CU CANCER PULMONAR NON-MICROCELULAR METASTATIC DUPA 1 LINIE DE CHIMIOTERAPIE PE BAZĂ DE PLATINĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.31

Gherasim Mihaela[1], **Feghiu Elena, Mednicov Lorena,** dr. șt. med., **Bulat Iurie,** dr. hab. șt. med, prof. cercet.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Domeniul imuno-oncologiei cerceteaza continuu noi posibilități terapeutice precum și posibili biomarkeri în vederea selectării pacienților care ar avea cel mai mare beneficiu clinic de la acestea. ICOS, o molecula costimulatoare cu activitate ridicată în limfocitele T activate prezintă o nouă țintă terapeutică. TISvopra este un prag specific stabilit de Jounce în baza scorului tumoral TIS pre-tratament și servește ca indicator predictiv pentru emergența limfocitelor T CD4 cu expresie crescuta a ICOS. *Scopurile SELECT au fost: demonstrarea superioritatii Vopratelimab (V) + Pimivalimab (P) vs Pimivalimab (P) la pacienții selectați după TISvopra și evaluarea a 2 doze de V cu diferite profiluri pulsatile de ocupare a țintei (TE), pentru a reduce epuizarea limfocitelor T.*

Materiale și metode: 69 de pacienti TISvopra-pozitivi, cu cancer pulmonar non-microcelular metastatic după 1 linie de chimioterapie pe bază de platină au fost randomizați 2:1:1 pentru P 1000 mg (MC1, n=36), P+V 0,1 mg/kg (CC1, n=18) sau P+V 0,03 mg/kg (CC2, n=15) la fiecare 6 saptamani. Obiectivul primar a fost evaluarea modificării % a tuturor leziunilor măsurabile la 9 și 18 săptămâni. Obiectivele secundare au fost: aprecierea ratei de raspuns obiectiv (ORR) după RECIST v1.1, supraviețuirea fară progresie (PFS), și supraviețuirea totală (OS). Au fost evaluate siguranța, TE, asocierea dintre PD-L1 și eficacitate.

Rezultate: Rezultatul obiectivului primar a fost mai bun in CC1+CC2 vs MC1 însă nesemnificativ statistic. ORR (95% interval de incredere [IÎ]) a fost de 40% (16,68) în CC2, 25% (12,42) în MC1, 17% (4,41) în CC1. Rata PFS la 6 luni (95% II) a fost 80% (50,93) în CC2, 33% (16,50) în MC1, 29% în CC1 (10,52). Nivelul PD-L1 a avut o distribuție omogena la populația de pacienți cu TISvopra, însă nu a fost asociat cu eficacitatea. Tratamentul a fost tolerat satisfacator, 7.2% din pacienți au raportat evenimente adverse legate de tratament de gradul 3. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost hipertiroidismul, hipotiroidismul si eruptiile cutanate de gradul 1/2.

Concluzii: P +/- V a fost tolerat satisfacator. Obiectivul primar nu a fost realizat. P+V 0,03 mg/ kg a avut un beneficiu clinic mai bun în ce priveste obiectivele primare și secundare iar raspunsul la tratament este durabil.

Cuvinte-cheie: Pimivalimab, Vopratelimab, TISvopra.

APRECIEREA STRUCTURII MORFOLOGICE A METASTAZELOR LA DISTANȚĂ – UN ROL DECISIV PENTRU DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT - CAZ CLINIC

ASSESSMENT OF THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF DISTANT METASTASES – A DECISIVE ROLE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT - CLINICAL CASE

https://doi.org/10.67266/onco25.32

Munteanu Angela[1]**,** Dr., confer. Cercetator, **Rogojinaru Mariana,** Dr., **Burduja Angela,** MD, **Sidorova Svetlana**, MD, **Locoman Iacob**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Cancerul pulmonar este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer din lume. În Republica Moldova, atât cu privire la cazurile noi dar şi la mortalitate, cancerul pulmonar constituie cea mai frecventă formă de cancer la bărbaţi şi ocupă locul al patrulea la femei (după cancerele de sân, col uterin şi colorectal). Există mai multe tipuri de cancer pulmonar: **Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM)** în circa 25% din cazuri; **Cancer pulmonar fără celule mici - non-microcelular (CPNMC)** în circa 75% din cazuri si forme mai rare numite tumori carcinoide (carcinoidul tipic şi atipic) sau forme mixte. Sunt cunoscute diferite modalităţi de extindere a bolii, *cea* de extindere prin vasele sangvine (extindere hematogenă) aduce la aparitia metastazelor in diferite organe cum ar fi: oase, sistem nervos central (creier), ficat, glande suprarenale, măduva osoasă, părţi moi, plămânul contralateral etc. In 2-3 % din cazuri primare initial sunt diagnosticate metastazele la distantă si apoi facarul primar.

Materiale și metode: Prezentăm cazul unei paciente de 68 ani, care primar s-a adresat la IOM in V/2024 cu acuze la edemațierea țesuturilor moi ale cotului drept cu limitarea mobilitații acestuia si cu dureri severe la atingere sau mișcarea membrului. La Ro-grafia art. cotului drept s-a constatat un proces distructiv (focat osteolitic) in 1/3 proximală a osului radius. Scintigrafic – hiperfixare patologica la niv. 1/3 proximale a osului radius pe dreapta – Mts?, alte zone de hiperfixare nu se determina. S-a efectuat biopsia epimetafizei proximale a radisului drept cu examen patomorfologic si imunohistochimic.

Rezultate: Examinarea patomorfologică a bioptatului osos a stabilit un aspect histologic si imunohistochimic compatibil cu metastaze de tumoră neuroendocrină atipică/carcinoid atipic/NET grad2. A fost efectuat CT bilanț oncologic cu contrast, care a constatat un proces neoplasic apical în plămânul stâng cu multipli noduli secundari perilezionari metastatici și limfadenopatie mediastinală și parahilară pe stg. Prin urmare s-a stabilit diagnosticul de Cancer periferic lob superior plămân stâng cu Mts în mediastin, plămâni, os radius pe dreapta T2N2M1 st.IV, gr.cl.IV.

Concluzii: Aprecierea structurii morfologice a metastazei osoase a permis stabilirea localizării focarului primar, a diagnosticului definitiv, elaborarea managementului de tratament al bolii și ca urmare al acestuia ameliorarea calității vieții pacientei.

Cuvinte-cheie: metastază osoasă, examen patomorfologic și imunohistochimic, carcinoid atipic pulmonar, diagnostic.

PREZENTARE DE CAZ CLINIC: RADIOTERAPIE PALIATIVĂ ÎN CANCERUL PULMONAR CU CELULE MICI

https://doi.org/10.67266/onco25.33

Marinov Dumitru[1], MD, **Scurtu Elena**, MD, **Ungureanu Cezara**, MD, **Tarnaruțcaia Rodica**, MD, **Cordun Octavian**, MF

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC – *Small Cell Lung Cancer*) reprezintă aproximativ 10–15% din totalitatea neoplaziilor pulmonare și se caracterizează printr-o creștere rapidă și o tendință precoce de metastazare. Radioterapia paliativă are un rol central în managementul pacienților cu SCLC avansat, simptomatic sau metastazat, având ca obiectiv ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții și obținerea unui control local. Schemele de iradiere paliativă includ frecvent: toracic 20 Gy în 5 fracții, 30 Gy în 10 fracții, sau 8 Gy într-o singură fracție (în caz de speranță de viață redusă). Pentru metastazele osoase se utilizează 8 Gy/fracție sau 20 Gy/5 fracții, iar pentru metastazele cerebrale multiple, iradierea cerebrală totală (WBRT). Alegerea schemei terapeutice se face în funcție de statusul general al pacientului (ECOG, Karnofsky), de prognostic și de istoricul anterior de tratament.

Materiale și Metode – Prezentare de caz: Se prezintă cazul unui pacient de 62 de ani, fumător cronic (40 pachete-an), fără comorbidități, diagnosticat în decembrie 2023 cu dispnee de efort, tuse persistentă și scădere ponderală de 7 kg în ultimele 2 luni. Explorarea CT a relevat o formațiune de volum S2 pulmonul drept 3.9- 3.1 cm structura neomogenă , contur neregulat.Noduli limfatici paratraheal superior în conglomerat 5.5 – 4.0 cm, hilari 3.3 – 3.0 cm cu effect compresiv asupra BLS superior. Pneumofibroză difuză bilaterală. Emfizem pulmonar difuz centrolobular, prepinderent inferior. Trunchiul pulmonar 2.6 cm. Concluzie Formațiune de volum S2 a plaminului drept cu semne CT caracteristice pentru neoplasm. Limfadenopatie mediastinală și hilară pe dreapta. Boala Pulmonară Obstructivă Cronică **(**BPOC). Emfizem pulmonar. BPOC pe fondal de sindrom obstructiv. Ulterior a efectuat toracotomia exploratore**.**Histopatologia a confirmat diagnosticul de carcinom neuroendocrin cu cellule mici cu zone masive de necroza. Imunohistochimic cellule tumorale sunt positive pentru PCK (+dot-like); cromogranina A (+); INSM1 (+); Ki67-80% si sunt negative pentru CD45. 8041/3**.** A urmat 6 cicluri de chimioterapie combinată (cisplatin + etoposid). În urma reevaluării imagistice (CT, septembrie 2024) s-au evidențiat modificări de stadializare (T2aN2M0, stadiul IIIB).

Rezultate: Planul de tratament cu tentă paliativă a vizat aplicarea tehnicii moderne IMRT/VMAT-40Gy/20Fracții-focarul primar, ggl limfatici invadați de tumor-40Gy/20de fracții. La obiectivizare prin CT torace se determină reducerea rapidă a masei tumorale, vizibilă imagistic. A fost luată decizia de a continua RT adaptivă cu tentă curativă- CTV 20Gy/10fracții focarul primar, cu protejarea organelor de risc (cord, plămân contralateral, măduvă spinării). Toxicitatea acută a fost de grad II (radiodermită), fără necesitatea întreruperii tratamentului. Conform PCN s-a aplicat RT profilactică la creier-25Gy/10fracții.La două luni post-terapie s-a constatat la controlul imagistic și clinic, reducerea masei tumorale la 70% și ameliorarea simptomelor respiratorii (dispnee, hemoptizie, tusă neproductivă).

Concluzii: Acest caz evidențiază rolul major al radioterapiei paliative în SCLC avansat, cu impact pozitiv asupra controlului local, ameliorării simptomelor și calității vieții: Reducerea rapidă a masei tumorale, vizibilă clinic și imagistic, cu răspuns partial 70% la 2 luni; Îmbunătățirea simptomelor

respiratorii și a statusului functional; Creșterea supraviețuirii prin radioterapie profilactică craniană, cu reducerea riscului de metastazare cerebrală.

În concluzie, radioterapia rămâne o opțiune terapeutică esențială în managementul multimodal al pacienților cu cancer pulmonar cu celule mici în stadii avansate, aducând beneficii clinice chiar și în cazurile cu prognostic rezervat.

Cuvinte-cheie: radioterapie, cancer pulmonar SCLC, reacție post-radică.

CARCINOM NUT:O ENTITATE RARĂ DIFICIL DE DIAGNOSTICAT, CU O EVOLUȚIE AGRESIVĂ

NUT CARCINOMA: A DIAGNOSTICALLY CHALLENGING RARE ENTITY WITH AN AGGRESSIVE COURSE

https://doi.org/10.67266/onco25.34

Manolache Elena[1], **Petrovici Vergil**[2], **Chemencedji Inga**[1]

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Carcinomul NUT este o tumoră slab diferențiată, foarte agresivă, care apare în principal fie în regiunea capului/gâtului, și mediatin. Afectarea toracică este forte rară, cu doar câteva sute de cazuri raportate în literatura de specialitate. Caracteristicile histopatologice nespecifice sunt o provocare de diagnostic pentru patologi. NUT este o proteina nucleară din testicul codificată de gena NUTM1 de pe cromozomul 15 și exprimată în mod normal în țesuturile testiculare. Carcinomul NUT în 75% din cazuri apare după fuziune genetică între NUTM1 și o genă a familiei BRD4, NSD3, MXD4, MGA, ZNF532. Afectează pacienți de toate grupele de vârstă, de la câteva luni până la 78 de ani, dar mai frecvent pacienții tineri (2,12-14). Vom prezenta un caz rar de carcinom NUT pulmonar, al unui pacient de 13 ani venit pentru reexaminare cu suspecție de cancer pulmonar pe stînga.

Materiale si metode: Blocurile de parafină au fost secționate la 4 μm, după deparafinizare, secțiunile au fost procesate la sistemul Epredia 480 S folosind anticorpi monoclonali impotriva următoarelor antigene: NUTM1(RBT-NUTM1), Panck(AE1/AE3), Citokeratina5/6 (RM341), p16(RBT-p16), Claudin-4(EP417), CD99(BSB-9), Ki67(EP5), INSM1(RBT-INSM1), TTF1(8G7G3/1), SS18-SSX(RBT-SS18-SSX), ERG(EP111), TLE1(RBT-TLE1), NKX2.2(RM430), CD45(2B11&PD7/26), SALL4(EP299), Synaptofizin(EP158), ChromograninA(LK2H10), CD56(123C3.D5); sistem de imunodetecție non-biotin Mouse/Rabit HRP/DAB brown. Toate secțiunile au fost contracolorate cu hematoxilină.

Rezultate: Pentru stabilirea diagnosticului este extrem de important să se facă diagnosticul diferențial între carcinomul NUT și alte tipuri de cancer pulmonar: scuamocelular slab diferențiat, carcinom cu celule mici și neuroendocrin high grade, carcinom nediferențiat. Diagnosticul final este stabilit imunohistochimic prin reacție pozitivă la NUT1 - anticorp monoclonal cu o specificitate de 87% si o sensibilitate de 100%.

Concluzii: Prognosticul carcinomului NUT rămâne foarte rezervat, cu o rată de supraviețuire în medie de 6-7 luni, la 1 an de 30%, iar la 2 ani de 19%. Tratamentul la moment este chimio- și/sau radioterapia, însă răspunsul este limitat. Terapia țintită care vizează porțiunea BRD4 a BRD4-NUT, denumită inhibitori ai bromodomenului BET, este în curs de studii clinice.

Cuvinte cheie: carcinom NUT, pulmonar, imunohistochimie, anticorpi.

TRANSFER TEHNOLOGIC: INTERDEPENDENȚA DINTRE PROFILUL MUTAȚIONAL ȘI PROGRESIA CLINICĂ ÎN CANCERUL ESOFAGIAN

TECHNOLOGICAL TRANSFER: THE INTERDEPENDENCE BETWEEN MUTATIONAL PROFILE AND CLINICAL PROGRESSION IN ESOPHAGEAL CANCER

https://doi.org/10.67266/onco25.35

Balan Veronica[1], cercet. șt., **Stratan Valentina** [1], dr. șt. b., conf. cercet., **Andrușca Diana**[1], dr., cercet. șt., **Puia Raisa**[2], dr. șt. f.-m., conf. univ., **Buta Galina**[2], dr. șt. med., conf. univ, **Novac Mihail**[1], cercet. șt., **Popa Cristina**[1,2], doctorandă, cercet. șt, **Canțîr Evgheni**[1], dr., cercet. șt.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Cancerul esofagian (CE), predominant scuamocelular (ESCC), prezintă o incidență semnificativă în Moldova, cu un prognostic rezervat, conform datelor GLOBOCAN 2022. Profilul mutațional, în special mutațiile în genele TP53 și EGFR, poate influența răspunsul la tratament și evoluția clinică. În urma transferului tehnologic, prin implementarea software-ului pentru gestionarea datelor biobăncii și integrarea informațiilor genomice și clinice în studiul analitic, s-a analizat interdependența dintre mutațiile genetice și progresia clinică.

Materiale și metode: Probele biologice au fost recoltate la Institutul Oncologic din Republica Moldova (2021-2023) și testate pentru mutații în genele TP53 (c.524G>A, c.817C>T și c.818G>A) și EGFR (ex19Del, c.2573CT>AG și c.2369C>T) prin metoda castPCR. Cohorta retrospectivă a inclus 41 de pacienți cu CE, evaluați în funcție de localizarea tumorii, stadiu (st), factori de risc, mutații genice, tratament, răspuns la tratament (pozitiv/negativ) și prognostic. Datele au fost gestionate prin software-ul „Registrul de evidență informațională a biospecimenelor în cadrul Biobăncii” din USMF „Nicolae Testemițanu”. Testul chi-pătrat a fost utilizat pentru analiza asocierilor.

Rezultate: Cohorta include 90% bărbați (37/41), cu o vârstă medie de 60 de ani (41-78). Histopatologic, 85.4% sunt ESCC, 7.3% adenocarcinoame, și 7.3% carcinoame solide, cu 76% st avansat la diagnostic și prognostic median de ~1.7 ani. Adenocarcinoamele au fost exclusiv distale, asociate cu refluxul în joncțiunea gastroesofagiană spre deosebire de ESSC, unde tumorile sunt localizate 26.8% proximal, 53.7% mediu, 19.5% distal, iar refluxul a fost raportat într-un caz distal (nefumător). Majoritatea pacienților erau fumători (90%) și consumau alcool moderat/ redus (95%), iar 10% aveau cancer multiplu (2 sincrone – gastric/laringe și 2 metacrone –laringe/colon). Printre pacienții cu st avansat, 22% au prezentat mutații TP53 (fără asociere cu st, p=0.841), iar 5% - EGFR ex19del (ESCC, fumător). Pacienții care au urmat tratament activ au avut preponderent o dinamică pozitivă post-tratament, comparativ cu cei netratați (x^2=6.8, df=1, p<0.01). Contrar literaturii, unii pacienți cu mutații TP53 au prezentat ameliorare post-tratament, în timp ce mutațiile EGFR ex19del au fost asociate cu prognostic mai defavorabil.

Concluzii: Implementarea software-ului a îmbunătățit standardizarea, stocarea și analiza datelor biobăncii, facilitând cercetările privind asocierile genetice și clinice. Cohorta evidențiază heterogenitatea genetică regională, predominant în gena TP53, dar fără impact clar asupra progresiei clinice, sugerând necesitatea identificării unor biomarkeri suplimentari. Mutația EGFR ex19del este rar întâlnită în CE, conform literaturii. Asocierea mutațiilor cu st III-IV este nesemnificativă, dar indică o tendință (p =

0.168, $p<0.2$). Pacienții cu tratament paliativ/fără tratament au prognostic slab. Fumatul, consumul de alcool și refluxul (7%) sunt factori de risc comuni, combinațiile lor amplificând riscul de st avansat (94%) sau prognostic negativ (89%).

Cuvinte-cheie: TP53, EGFR, Moldova, biobancă, software.

Finanțare: Programul de Stat IMGENCCS 2020-2023, cod 20.80009.8007.02 și proiectul de transfer tehnologic „Managementul biospecimenelor și a datelor asociate prin implementarea softului „Registrul de evidență informațională a biospecimenelor în cadrul Biobăncii”, cifrul 24.80015.8007.02TT.

TUMORILE NEUROENDOCRINE – PROVOCĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ACTUALE

NEUROENDOCRINE TUMORS – CURRENT DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES

https://doi.org/10.67266/onco25.36

Marciuc Lidia[1], dr. șt. med., **Clecicov Marta**, dr. șt. med., **Zabunov Alexandr**, **Corj Liliana**, **Robu Alexei**

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Tumorile neuroendocrine (TNE) sunt neoplasme rare, heterogene, cu origine în celulele sistemului neuroendocrin difuz. Incidența lor este în creștere datorită progreselor imagistice și imunohistochimice. Variabilitatea clinică, de la forme lente la agresive, impune o abordare atentă în diagnostic și tratament.

Scopul lucrării. Prezentarea datelor actuale privind diagnosticul și tratamentul TNE, cu accent pe inovațiile recente și rolul abordării multidisciplinare.

Materiale și metode. Analiza literaturii recente (2018–2024) și a ghidurilor internaționale (ENETS, ESMO, NCCN).

Rezultate. Cele mai importante progrese includ introducerea tehnicilor imagistice funcționale precum PET/CT cu 68Ga-DOTATATE, care au sporit sensibilitatea depistării leziunilor, precum și clasificarea modernă OMS (2019/2022) ce diferențiază tumorile de grad scăzut (NET G1–G2) de carcinomul neuroendocrin slab diferențiat (NEC). În plan terapeutic, analogii de somatostatină rămân standardul pentru controlul simptomelor și al progresiei bolii, în timp ce terapiile inovative precum PRRT (terapia cu radionuclizi marcați cu peptide), inhibitorii de mTOR (everolimus) sau inhibitorii de angiogeneză (sunitinib) oferă beneficii suplimentare.

Concluzii. TNE rămân o provocare prin heterogenitatea lor. Diagnosticul precoce și integrarea terapiilor moderne în cadrul multidisciplinar sunt esențiale pentru o îngrijire eficientă.

Cuvinte-cheie: tumori neuroendocrine, DOTATATE-PET, PRRT, analogi de somatostatină, terapii țintite.

Introduction. Neuroendocrine tumors (NETs) are rare, heterogeneous neoplasms originating from cells of the diffuse neuroendocrine system. Their incidence has been rising due to advances in imaging and immunohistochemistry. The clinical variability, ranging from indolent to aggressive forms, requires a careful approach in both diagnosis and treatment.

Objective of the study. To present current data on the diagnosis and treatment of NETs, with emphasis on recent innovations and the role of a multidisciplinary approach.

Materials and methods. Analysis of recent literature (2018–2024) and international guidelines (ENETS, ESMO, NCCN).

Results. The most important advances include the introduction of functional imaging techniques such as 68Ga-DOTATATE PET/CT, which has improved lesion detection sensitivity, as well as the modern WHO classification (2019/2022) that distinguishes low-grade tumors (NET G1–G2) from poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC). Therapeutically, somatostatin analogues remain

the standard for symptom control and disease stabilization, while innovative therapies such as PRRT (peptide receptor radionuclide therapy), mTOR inhibitors (everolimus), and angiogenesis inhibitors (sunitinib) provide additional benefits.

Conclusions. NETs remain a challenge due to their heterogeneity. Early diagnosis and the integration of modern therapies within a multidisciplinary setting are essential for effective care.

Keywords: neuroendocrine tumors, DOTATATE-PET, PRRT, somatostatin analogues, targeted therapies.

COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE PULMONARĂ DUPĂ REZECȚII PULMONARE PENTRU CANCER PULMONAR

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION UNDERGOING LUNG RESECTION FOR LUNG CANCER

https://doi.org/10.67266/onco25.37

Burlacu Ion[1,2], Guțu Serghei[1,2], Igor Maxim[1,2]

[1] Catedra de chirurgie Nr.1 ,,Nicolae Anestiadi", USMF ,,Nicolae Testemițanu"
[2] IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Cancerul pulmonar continuă să fie o cauză principală a deceselor provocate de cancer la nivel global. Hipertensiunea pulmonară(HTP) este considerată un factor de risc pentru complicațiile postoperatorii, inclusiv în cazul intervențiilor chirurgicale pentru cancer pulmonar. Aceste complicații pot fi cauza morbidității pe termen lung, care poate fi independentă de gradul de reducere a funcției pulmonare.

Material și metode: Studiul a inclus 40 de pacienți supuși intervențiilor chirurgicale pentru cancer pulmonar în perioada 2023-2025, vârsta ≥ 18 ani, care aveau efectuată ecocardiografie preoperatorie. Hipertensiunea pulmonară a fost definită ca presiunea în artera pulmonară ≥36 mmHg măsurată prin ecocardiografie. Am comparat caracteristicile preoperatorii, datele intraoperatorii și rezultatele postoperatorii ale pacienților cu sau fără hipertensiune pulmonară la ecocardiografie.

Rezultate: Au fost analizați în total 40 de pacienți dintre care 28 (70%) fără hipertensiune pulmonară și 12 (30%) pacienți cu hipertensiune pulmonară. Presiunea medie în artera pulmonară în grupul pacienților cu hipertensiune pulmonară a fost de 41±0.59 mmHg. Complicațiile postoperatorii au fost semnificativ diferite la pacienții cu hipertensiune pulmonară comparativ cu cei fără HTP (41.67% vs 21.4%; $p<0.001$). Cele mai frecvente complicații din studiu au fost: pleurezii cu necesitate de drenaj (12,5%) urmată de aritmii (7,5%). Deși diferența nu a fost semnificativă statistic, mortalitatea perioperatorie a fost mai mare la pacienții cu hipertensiune pulmonară (8.33% vs 3.57%; $p>0.05$).

Concluzii: Rezecțiile pulmonare majore la pacienții cu hipertensiune pulmonară prezintă riscuri semnificative. Selectarea riguroasă a pacienților, tehnica chirurgicală meticuloasă și managementul postoperator agresiv sunt cruciale pentru a minimiza complicațiile și a îmbunătăți rezultatele postoperatorii.

Cuvinte cheie: cancer pulmonar, hipertensiune pulmonară, rezecții pulmonare.

Introduction: Lung cancer continues to be a leading cause of cancer deaths globally. Pulmonary hypertension(PH) is considered a risk factor for cardiopulmonary complications, including lung cancer surgery. These complications may cause long-term morbidity which can be unrelated to the degree of lung function reduction.

Material and methods: The study included 40 patients undergoing surgery for lung cancer in the period 2023-2025, ≥ 18 years of age, who had a preoperative echocardiogram performed. Pulmonary hypertension was defined as pulmonary artery pressure of ≥36 mmHg measured by means of

echocardiography. We compared the preoperative characteristics, intraoperative data and postoperative outcomes of patients with or without echocardiography-based pulmonary hypertension.

Results: There were 28(70%) patients without PH and 12(30%) patients with PH. The mean pulmonary artery pressure in the group of patients with pulmonary hypertension was 41±0.59 mmHg. Postoperative complications were significantly different between patients without and those suffering from pulmonary hypertension (21.4% *vs* 41.67%; p<0,001). The most frequent complication in the study was pleural effusion reuiring drainage (12,5%), followed by arythmias(7,5%). Although without statistical significance, the perioperative mortality was higher in the group of pulmonary hypertension patients (3,57% *vs* 8.33%; p>0,05).

Conclusions: Major lung resection in patients with pulmonary hypertension carries significant risks. Careful patient selection, meticulous surgical technique, and aggressive postoperative management are crucial to minimize complications and improve outcomes.

Key words: lung cancer, pulmonary hypertension, lung resections.

MECANISMELE INVAZIEI ȘI METASTAZĂRII: PERSPECTIVE CELULARE ȘI MOLECULARE

MECHANISMS OF INVASION AND METASTASIS: CELLULAR AND MOLECULAR PERSPECTIVES

https://doi.org/10.67266/onco25.38

Teacă Tomi[1], student an. VI, grupa M2007**, Globa Tatiana**, dr. șt. med., conf. univ.

[1] IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chișinău, RM

Introducere: Invazia și metastazarea sunt procese esențiale în progresia tumorală, fiind responsabile pentru majoritatea deceselor oncologice. Aceste fenomene reflectă capacitatea celulelor maligne de a depăși barierele tisulare și de a coloniza organe la distanță, procese puternic influențate de microambientul tumoral. Înțelegerea mecanismelor celulare și moleculare implicate este esențială atât pentru aprofundarea biologiei cancerului, cât și pentru dezvoltarea unor strategii de diagnostic și tratament mai eficiente.

Scopul lucrării. Sintetiza datele actuale privind mecanismele celulare și moleculare implicate în invazia tumorală și metastazare, procese esențiale în progresia cancerului și în determinarea prognosticului oncologic.

Material și metode. A fost realizată analiza critică a literaturii științifice publicate în ultimele două decenii, în principalele baze de date (PubMed, Medscape, ResearchGate), vizând etapele-cheie ale metastazării – invazia locală, intravazarea, extravazarea și colonizarea – precum și mecanismele moleculare implicate, inclusiv remodelarea matricei extracelulare.

Rezultate. Metastazarea urmează etape biologice bine definite și coordonate. Procesul debutează prin pierderea coeziunii celulare, ca urmare a scăderii expresiei moleculelor de adeziune (în special E-caderina), și continuă cu degradarea matricei extracelulare mediată de enzime proteolitice (MMP-2, MMP-9). Aceste modificări favorizează formarea invadopodiilor, proeminențe bogate în actină ce concentrează enzimele proteolitice. Ulterior, tranziția epitelio-mezenchimală (EMT), activată prin căile de semnalizare TGF-β, Wnt și Notch, determină pierderea fenotipului epitelial, dobândirea unor caractere mezenchimale, mobilitate crescută și rezistență la apoptoză. Intravazarea este facilitată de interacțiunile celulelor tumorale cu endoteliul vascular prin molecule precum ICAM-1 și VCAM-1, dar și de creșterea permeabilității endoteliale sub influența HIF-1α și VEGF secretat în condiții de hipoxie. În circulație, celulele tumorale circulante (CTC) formează agregate cu trombocite prin intermediul P-selectinei, ceea ce le protejează de liza imună și de stresul mecanic. Extravazarea și colonizarea organelor țintă depind de tropismul metastatic, de interacțiunile cu fibroblastele asociate cancerului (CAFs), de hipoxie și de remodelarea microambientului local. În plus, plasticitatea epigenetică permite celulelor tumorale să se adapteze la noile condiții și să oscileze între stări de latență și proliferare activă, susținând astfel progresia tumorală și formarea metastazelor secundare.

Concluzii. Metastazarea și invazia sunt procese secvențiale, complexe și reglate fin, esențiale pentru agresivitatea tumorilor maligne. Înțelegerea mecanismelor celulare și moleculare oferă perspective pentru identificarea de noi biomarkeri utili în diagnosticul precoce și pentru dezvoltarea unor terapii oncologice personalizate, capabile să îmbunătățească prognosticul oncologic.

Cuvinte-cheie: invazie, metastazare, microambient tumoral.

PERSPECTIVELE UTILIZĂRII REALITĂȚII MIXTE-3D ÎN RADIOTERAPIE: REVIEW LITERAR

THE PROSPECTS OF USING OF MIXED REALITY-3D IN RADIOTHERAPY: LITERATURE REVIEW

https://doi.org/10.67266/onco25.39

Valic Eugeniu[1], medic rezident, **Valic Vladimir**, **Sofroni Dumitru**, dr. hab. șt. med., prof. univ., **Ciobanu Micoleta**, **Eftodiev Ludmila**, **Baltaga Ruslan**, dr. șt. med., conf. univ.

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Realitatea Mixtă-3D (MR-3D) implică o metodă inovativă de vizualizare a imaginilor virtuale cu cele tridimensionale imprimate-3D, prin intermediul unor dispozitive speciale, echipate cu modúl de Realitate Virtuală (VR) și cea Augmentată (AR). Imaginile virtuale pot fi extrase din cadrul investigațiilor prin Tomografie Computerizată (TC) și/sau Imagistică prin Rezonanță Magnetică (IRM), ulterior fiind procesate într-un software special și vizualizate într-un mod interactiv și explicativ. Actualmente, MR-3D este utilizată în diverse domenii, în special în oncologie și radioterapie, înregistrând rezultate importante în personalizarea abordărilor și tacticilor de tratament.

Scopul: Determinarea și evidențierea realizărilor din domeniul Realității Mixte-3D (MR-3D) în radioterapie, cu elucidarea perspectivelor lor în implementarea medicinei personalizate.

Materiale și Metode: A fost efectuat un review literar utilizând articole științifice din bazele de date Google Scholar, PubMed, Science Direct cu o vechime de până la 10 ani.

Rezultate: Principalele domenii de utilizare a Realității Mixte-3D (MR-3D) în radioterapie au fost planificarea, simularea și explicarea către pacienți a etapelor din ședințele de radioterapie. Printre avantajele înregistrate în timpul planificării ședințelor prin intermediul MR-3D au fost ajustarea cu precizie a câmpurilor și dozelor de iradiere, fiind posibilă vizualizarea interactivă a modelului virtual al tumorilor pacienților, în raport cu modelul fasciculelor emise virtual de către acceleratorul liniar. Simularea ședințelor cu ajutorul MR-3D a înregistrat o mai bună poziționare a pacientului, alegând dispozitive și aplicatori destinate imobilizării regiunilor afectate, cu o scădere a ratei de afectare a țesuturilor sănătoase din jurul tumorii. Un rol important a avut educația pacienților înainte și după ședințele de radioterapie. La necesitate, au fost procesate și imprimate modele tridimensionale ale tumorilor pacienților, pe baza imaginilor exportate din investigațiile prin CT sau IRM, astfel MR-3D a contribuit la o creștere a nivelului de cunoaștere a maladiei lor, a principiilor de lucru a acceleratorului liniar, avantajelor și posibilelor complicații ale tratamentului radioterapeutic. Totodată, a fost redus nivelul lor de anxietate și stres, crescând nivelul lor de conform în timpul ședințelor și facilitând relația medic-pacient. Pe lângă educația pacienților, unele studii au implicat utilizarea ochelarilor VR și AR în timpul lecțiilor practice în oncologie ale studenților și rezidenților, fiind testate unele software-uri de pregătire și simulare virtuală a ședințelor de radioterapie. În acest mod, rezultatele obținute au relevat importanța tehnologiilor moderne, în special MR-3D în timpul studiilor și pregătirii ulterioare în practica clinică.

Concluzii: Implementarea și utilizarea Realității Mixte-3D în radioterapie a înregistrat perspective înalte în dezvoltarea unor tehnici mai precise și personalizate de tratament pentru pacienții oncologici, dar și un suport didactico-practic pentru studenți și rezidenți.

Cuvinte-cheie: Realitate mixtă-3D, oncologie, radioterapie.

IMOBILIZAREA PACIENTULUI ÎN RADIOTERAPIA MODERNĂ – PRECIZIE, SIGURANȚĂ ȘI EFICIENȚĂ CLINICĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.40

Vdovicenco Serghei[1], tehnician radiolog

[1] Laboratorul Oncologie Radiologică, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Imobilizarea pacientului reprezintă un element esențial în **radioterapia modernă**, având un rol central în obținerea unor tratamente **precise**, **sigure** și **eficiente**. Progresele tehnologice din ultimii ani, precum radioterapia ghidată imagistic (IGRT), radioterapia cu intensitate modulată (IMRT) și tehnicile stereotactice (SRS, SBRT), au crescut semnificativ necesitatea controlului exact al poziției pacientului.

Scopul: prezentarea capacităților actuale în domeniul preciziei tratamentului, siguranței pacientului și eficienței clinice.

Materiale si metode: studiul a fost bazat pe partea practică a activității Laboratorului Oncologie Radiologică si partea teoretică a cursurilor de formare continuă IAEA, ESTRO, ORFIT., articolele de la Universitatea de Științe Ho Chi Minh City; Departamentul de Oncologie, Spitalul Sanming, provincia Fujian, China; Universitatea Carolina de Est, Greenville, Carolina de Nord.

Rezultate:

1. Planificarea tradițională în 3 sau 4 câmpuri pentru poziționarea glandei mamare prin metoda simplă are o acoperire ganglionară inadecvată, în special efectuată în decubit ventral comparativ cu decubit dorsal (29 si 42 % față de 50-59%), iar acest dezavantaj a fost atenuat de planificarea bazată pe CT cu poziționare Breast-Board înclinat, decubit dorsal, iar acoperirea a variat de la 92 la 97% în funcție de IMRT sau 3D.

2. Poziția supine cu fese înalte reduce eficient expunerea la radiații a intestinului subțire fără a fi nevoie de distensia vezicii urinare. Rezultatele au demonstrat o diferență semnificativă în volumul mediu al corpului pelvin între cele două poziții. Grupul de studio, utilizând poziția cu fese ridicate, a prezentat un volum scăzut de SB în cavitatea pelviană (medie 399.17±158.7cc) comparativ cu grupul normal (medie 547.48±166.9 cc) ($p \leq 0.001$).

3. Ca rezultat în pozitionarea regiunii cap-gât cu placa de poziționare inclinată, s-a demonstrate că poziționarea a fost fezabilă și acceptabilă clinic pentru tratamentul IMRT complet a unui pacient cu tratamentul regiunii cap-gât. Pacientul a reusit să își finalizeze cu success IMRT-ul , având mai puțină teamă de "sufocare și înec" din cauza plăcii înclinate.

Concluzie: Imobilizarea pacientului în radioterapia modernă reprezintă o condiție esențială pentru **maximizarea preciziei**, **asigurarea siguranței** și **creșterea eficienței clinice**. Combinată cu tehnologiile avansate de planificare și verificare, aceasta contribuie direct la **îmbunătățirea rezultatelor terapeutice** și la **creșterea calității vieții pacienților**.

Cuvinte-cheie: Radioterapie, tratament, precizie, eficiență.

CANCERUL MAMAR

ROLUL FACTORULUI GENETIC ÎN APARIȚIA CANCERULUI MAMAR EREDITAR

https://doi.org/10.67266/onco25.41

Bacalîm Lilia[1], dr. șt. med., conf. univ., **Rotaru Ludmila**[1], dr, șt. biol., conf. univ., **Sofroni Larisa**[2], dr. hab. șt. med., prof. cercet., **Ghidirim Nicolae**[1], dr. hab. șt. med., prof. univ., **Pușcaș Nina**[1], medic rezident, **Bulican Elena**[1], medic rezident, **Mathew Sharon**[1], student

[1] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova
[2] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat:

Cancerul de sân reprezintă cel mai frecvent tip de neoplasm întâlnit la femei. Factorii genetici constituie principalul factor de risc, statisticile indicând că 15-25% din cazurile de cancer de sân sunt de natură ereditară, dezvoltându-se la persoanele cu antecedente familiale de cancer mamar. Genele BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1, PTEN și STK11 sunt cele mai frecvente gene implicate în apariția cancerului mamar ereditar (CME), contribuind la aproximativ 80% din cazuri. În situații mai rare, de circa 2-3%, mutațiile genelor cu risc moderat, precum CHEK2, BRIP1, ATM și PALB2, reprezintă cauza CME. Studiile recente au evidențiat o corelație între cancerul de sân ereditar și diverse boli genetice și cu mutații specifice. În prezent, doar mutațiile genetice cu risc înalt și moderat beneficiază de ghiduri clinice clare, în timp ce variantele genetice cu risc scăzut necesită cercetări suplimentare.

Cuvinte cheie: factor genetic, mutații, cancer mamar ereditar.

Abstract: The role of the genetic factor in hereditary breast cancer

Breast cancer is the most frequent cancer among women. Genetics are the main risk factor for breast cancer. Statistics show that 15–25% of breast cancers are inherited among those with cancer-prone relatives. *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, and *STK11* are the most frequent genes for hereditary breast cancer, which occurs 80% of the time. In rare situations, moderate-penetrance gene mutations such *CHEK2*, *BRIP1*, *ATM*, and *PALB2* contribute 2–3%. Hereditary breast cancer has been linked to several genetic diseases and mutations, according to studies. Only high- and moderate-risk gene variations have clinical guidelines, whereas low-risk gene variants require additional investigation.

Keywords: genetic factor, hereditary breast cancer.

Introducere

Cancerul mamar (CM) reprezintă cel mai frecvent tip de cancer în rândul femeilor atât în țara noastră cât și la nivel global. Conform datelor statistice prezentate de GLOBOCAN 2022, incidența cancerului mamar constituie 2.296.840 de cazuri, mortalitatea de această afecțiune plasându-se pe locul patru [1]. Factorii genetici și de mediu, inclusiv alterările genelor ce controlează ciclul celular, adesea sunt responsabile de apariția cancerului. Mutațiile genetice pot fi moștenite sau dobândite induse de agenți cancerigeni externi, vârstă, modificări hormonale, alcool, radiații, ș.a. [2,3,4,5]. Epidemiologic, CM poate fi clasificat în cancer mamar familial (CMF), cancer mamar ereditar (CME) și cancer mamar sporadic (CMS) [6,7]. Aproximativ 15–25% din cazurile de CM sunt ereditare, în special la femeile cu rude de gradul I sau II ce au prezentat această maladie [8]. Până la 25% din CM, este asociat cu mutații în genele cu risc crescut, cum ar fi BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1, PTEN și STK11. Alte 2-3% din cazuri rezultă din mutații rare ale genelor cu risc moderat, cum ar fi CHEK2, BRIP1, ATM și PALB2

[9]. CME este frecvent asociat cu patologii genetice, în special cu sindromul ereditar de cancer de sân și ovarian (HBOC). Mutațiile în gena TP53 responsabilă de sindromul Li-Fraumeni crește semnificativ riscul de cancer mamar începând cu perioada reproductivă [5]. Mutațiile altor gene inclusiv, STK11, PTEN și ATM sunt implicate în sindroame genetice, așa ca: sindromul Peutz-Jeghers (PJS), sindromul Cowden (CS) și Ataxia–Telangiectazia (Sindromul Louis-Bar) [10].

Materiale și Metode

Genele cu risc crescut sunt gene supresoare tumorale, având un rol esențial în repararea ADN-ului deteriorat și în inhibarea dezvoltării tumorale. Mutațiile acestor gene cresc semnificativ riscul de cancer, prin compromiterea mecanismelor de raparare a ADN-ului. Genele cu risc moderat au un efect comparativ mai redus în apariția cancerului mamar. Genele cu risc scăzut, determină o susceptibilitate redusă la cancer, iar efectul lor devine semnificativ la acumularea multiplelor variații genetice concomitente, care amplifică vulnerabilitatea individuală. Informație detaliată referitor la riscul genetic de apariție a CME este redat în figura 1.

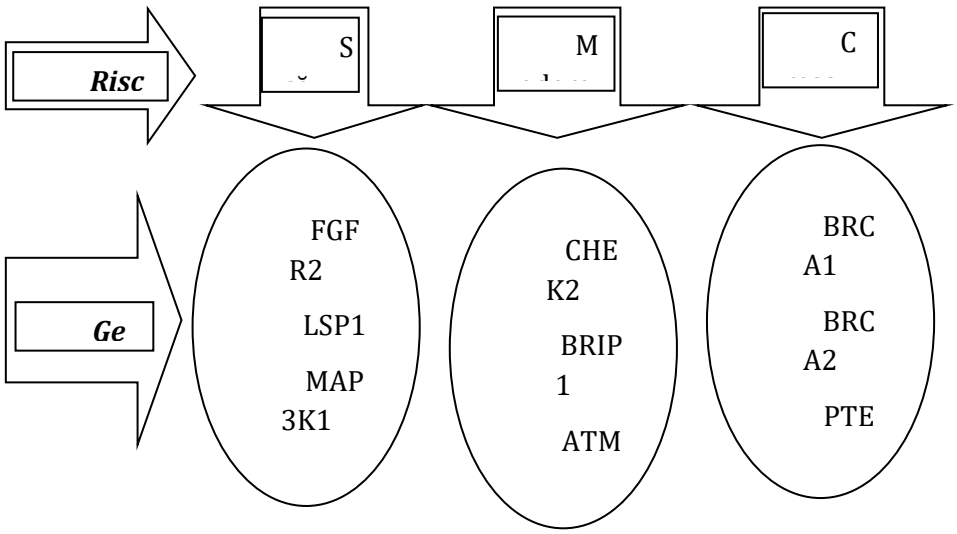


Figura 1. Riscul genetic de apariție a cancerului mamar ereditar

Rezultate

BRCA1 și BRCA2 sunt gene supresoare tumorale implicate în repararea ADN-ului și controlul diviziunii celulare. CME se transmite autosomal dominant, cu penetranță incompletă. Gena BRCA1, localizată pe cromozomul 17q21 conține 24 de exoni, ce codifică o fosfoproteină nucleară de 220 kDa, compusă din 1863 aminoacizi [11]. Exonii genei BRCA1 codifică două domenii funcționale principale: domeniul de amprentă RING N-terminal și un domeniul BRCT C-terminal, fiecare având roluri majore în patogeneza CME [12].

Mutațiile genelor BRCA1/BRCA2 reprezintă 16-25% din cazurile de CME [11]. Peste 2000 de mutații au fost raportate în genele BRCA1/BRCA2, inclusiv deleții, inserții și substituții nucleotidece unice în secvențele codificatoare sau necodificatoare [13]. Cele mai comune variații genetice ale genei BRCA1 sunt 185delAG, 5382insC și C61G. Mutația 185delAG, o alterare genetică recurentă în populația din sudul Indiei, reprezintă 24,6% din variațiile declanșatoare ale bolii [14]. Mutațiile comune în gena BRCA2 includ 6174delT, 10.204 A>T, 3036del4 și 6503delTT [15, 16].

Mutațiile în gena BRCA1: c.894delT, c.869delT, c.981–982delAT, c.1132delA, c.1252G>T, c.1953–1956delGAAA, c.5566 C>T, c.5533-5540delATTGGGCA, c.5154G>A, c.5215+2dupT și, în gena BRCA2: c.37G>T, c.262-263delCT, c.433dupG, c.439 C>T, c.470–474delAGTCA, c.771–775delTCAAA, c.8377G>T, c.8584dupC, c.8687–8690delGTGC, c.10.150 C>T, c.7409dupT, c.7673–

7674delAG, c.6547delG, c.7090G>T, c.3109 C>T sunt variații patogene sau probabil patogene raportate în majoritatea statelor lumii [17]. Mutațiile genei BRCA2 c.3482dup și c.8878 C>T reprezintă un risc crescut de CM în sudul Braziliei [18]. În populația chineză au fost raportate variantele c.5470_5477del și c.5521del în gena BRCA1, iar mutația c.5167_5165del în gena BRCA2[17,18].

Gena TP53, cunoscută și sub denumirea de "*gardianul genomului*", este localizată pe cromozomul 17p13.1 și codifică o fosfoproteină p53 de 43,7 kDa, formată din 393 de reziduri de aminoacizi [19]. Proteina p53 include diverse domenii funcționale, cum ar fi domeniul central de legare a ADN-ului, domeniul de oligomerizare, domeniul bogat în prolină, domeniile N-terminale de transactivare (TAD1 și TAD2) și domeniul C-terminal nestructurat (CTD) [20]. Mutațiile TP53 perturbă procesele transcripționale și afectează multiple mecanisme celulare, inclusiv repararea ADN-ului, senescența, apoptoza, controlul ciclului mitotic, angiogeneza și tranzițiile de fază induse de stres [21]. Mutațiile genei TP53 afectează cel mai frecvent exonii 5-8 și apar la circa 30% din cazurile de cancer mamar. Conform datelor din sursele științifice internaționale, aproximativ 5% dintre pacientele cu cancer mamar care prezintă antecedente familiale pozitive au prezentat mutații în genele CHEK2 sau TP53, adesea în asociere cu mutații în genele BRCA1/BRCA2 [19,20].

O variație non-sinonimă importantă a genei TP53 este polimorfismul Pro72Leu/His/Arg (rs1042522) localizat într-un domeniu bogat în prolină. Acest polimorfism proteic, determinat de codonul 72 din exonul 4, codifică proteine p53 cu proprietăți fizico-chimice și funcționale diferite [21]. Studiile recente evidențiaz o asociere între polimorfismul SNP al codonului 72 al genei TP53 și susceptibilitatea la cancer mamar în populația indiană [22].

Varianta germinală p.R337H a fost identificată la femeile cu risc de CME într-un sistem de sănătate public din centrul Braziliei [26]. Modificarea proteică p. Arg181Cys se consideră a fi cea mai comună în populația musulmană din zona Ierusalimului și Hebronului cu risc de CME [24].

CDH1 reprezintă o genă tumorală supresoare localizată pe cromozomul 16q22.1, care codifică o proteină de 120 kDa numită E-caderină. Domeniul citoplasmatic al E-caderinei controlează funcții celulare esențiale, precum semnalizarea celulară, apoptoza și potențialul invaziv al celulelor tumorale [25].

E-caderina este o proteină transmembranară vitală pentru interacțiunea celulă-celulă dependentă de calciu, fiind compusă dintr-un domeniu transmembranar, un domeniu citoplasmatic și cinci domenii extracelulare [25]. În contextul CM, activitatea normală a E-caderinei acționează ca un factor de protecție împotriva metastazării. Cu toate acestea, mutațiile CDH1 sunt asociate cu o formă agresivă de cancer mamar, caracterizat prin invazie limfovasculară și metastaze ganglionare axilare. Acest lucru este deosebit de relevant în cazul carcinomului lobular invaziv, care reprezintă 5-15% din cazurile de CM. Persoanele purtătoare de mutații CDH1 se confruntă cu un risc pe parcursul vieții de 39% de a dezvolta cancer mamar, existând o asociere puternică cu carcinomul lobular [26,27].

PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) reprezintă o genă supresoare tumorală asociată cu cancerul mamar, localizată pe cromozomul 10q23. Aceasta este esențială pentru supraviețuirea și proliferarea celulară [28]. Inactivarea PTEN poate surveni prin mutații somatice, deleții genetice și modificări post-translaționale. Delețiile monoalelice sau bialelice și metilarea promotorului este frecventă în cazul PTEN. La circa 40-50% dintre cazurile de cancer mamar, apare pierderea heterozigoției genei PTEN [29,30].

La pacientele cu Sindrom Cowden, riscul pe parcursul vieții de a dezvolta cancer mamar variază între 25-50%. Mutațiile germinale PTEN sunt identificate la 80-90% dintre familiile cu Sindrom Cowden. Mai mult, aproximativ 75% dintre aceste paciente prezintă diverse leziuni mamare benigne, cum ar fi fibroadenoame, leziuni chistice și hiperplazie ductală [31].

Gena STK11 (Serin/treonin protein kinaza 11) reglează ciclul celular, promovează apoptoza și inhibă creșterea tumorală [37]. Purtătorii mutațiilor STK11 prezintă o probabilitate de 32-54% de a dezvolta cancer mamar, riscul crescând de la 8% la vârsta de 40 de ani, până la 32% la vârsta de 60 de ani [7]. Pentru pacientele diagnosticate cu Sindromul Peutz-Jeghers, probabilitatea pe parcursul vieții de a dezvolta CM variază între 24-54%, dezvoltându-se de obicei în jurul vârstei de 39 de ani [32].

Gena PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2) este localizată pe cromozomul 16p12.2 [33]. Mutațiile germinale bialelice PALB2 provoacă apariția anemiei Fanconi, în timp ce mutațiile germinale monoalelice PALB2 cresc riscul de cancer mamar, pancreatic și ovarian [34,35]. Noile investigații au evidențiat mutații germinale PALB2 în familiile cu cancer mamar, indicând că PALB2 ar putea servi drept un supresor tumoral pentru CME [40]. Prezența mutațiilor PALB2 crește riscul de cancer mamar de 2-3 ori [36].

Diverse studii au indicat un risc modest asociat cu mutațiile *PALB2*, prezentând un risc mai mic de un 1% din cazurile de cancer mamar și mai mic de 3% la persoanele cu antecedente ereditare de cancer mamar. Cercetări din Marea Britanie, Finlanda, Italia, Spania și Canada au raportat că mutațiile PALB2 sunt mai prevalente la pacientele cu cancer mamar și un istoric familial pozitiv [37].

Studii recente au identificat mutații specifice ale genei *PALB2* c.3114-1G>A (rs886039619) și c.1057 A>G ca fiind frecvente în cazurile de CME [37]. O mutație missens, c.1676 A>G (rs152451), a fost descrisă la 31,1% din 122 de paciente cu cancer mamar de origine multietnică din Malaezia. Acest grup includea: 82 de chinezoaice, 25 de malaeziene, 12 indience și 3 cazuri diverse [38]. Similar, un studiu privind gena *PALB2* în rândul populației din nordul Indiei a identificat mutația c.780delG la trei paciente cu risc ridicat de CME, cu o frecvență de 1,5%. În plus, o mutație nouă, c.725delT, a fost identificată la alte două paciente cu o frecvență de 1% [39].

CHEK2 (Genă supresoare tumorală) este localizată pe cromozomul 22q12.1 și codifică o proteină de 65 kDa, compusă din 543 de aminoacizi. Aceasta joacă un rol vital în repararea ADN-ului, reglarea ciclului celular și răspunsul apoptotic la leziunile ADN-ului [40]. Mutațiile în gena *CHEK2* sunt rare, însă persoanele purtătoare ale mutații ce determină o proteină trunchiantă (scurtată) sunt mai susceptibili la dezvoltarea cancerului mamar. Riscul este corelat cu istoricul familial, crescând semnificativ atunci când purtătorii au rude de gradul I și II ce au suferit de cancer mamar [41]. La purtătorii fără antecedente familiale agravate, riscul este de aproximativ 20%, în timp ce la purtătorii cu antecedente familiale agravate, riscul poate crește până la 44% [42]. Varianta cu scurtare proteică 1100delC (p. Thr367fs, rs555607708) crește riscul de cancer mamar de la 2 până la 3 ori în populația generală [41]. Această mutație, cunoscută sub numele de *CHEK2 PV* (variantă patogenă), este întâlnită la 0,2-1,6% din populațiile nordice și est-europene [41,42], iar în cazurile de CME, riscul este de 4,8 ori mai mare [42]. Mutația 1100delC în gena *CHEK2* a fost asociată în mod specific cu cancerul mamar ER-pozitiv [43]. La persoanele de origine cehă cu CME, a fost identificată o variantă recurentă a genei CHEK2, c.1009−118_1009-87delinsC, care perturbă funcționarea pre-ARNm și crește riscul de cancer mamar ereditar [43].

Gena BRIP1 (BRCA1-interacting protein 1) este un membru al familiei DEAH helicazei, fiind localizată pe cromozomul 17q23.2 și este formată din 20 de exoni care codifică o proteină cu o masă de 141 kDa și 1249 aminoacizi. Interacțiunea sa cu BRCA1 este reglementată de domeniul său N-terminal, având un rol important în îmbunătățirea proprietăților reparatorii ale ADN-ului și a funcțiilor de supresie tumorală.

Deficiența în *BRIP1* crește riscul de cancer mamar, fiind detectată și în cazul anemiei Fanconi. Mutațiile genei *BRIP1* contribuie la aproximativ 1% din toate cazurile de cancer mamar [44]. Există o corelație semnificativă între două polimorfisme comune, rs7220719 și rs11871753, și riscul de cancer mamar. Polimorfismul Pro919Ser (rs4986764) este într-o corelație strânsă cu riscul de cancer mamar la

nivel global [44,45]. Totuși, o meta-analiză sugerează că femeile asiatice fără mutații BRCA1/2 și cele cu istoric familial de cancer mamar ar putea fi mai puțin predispuse să dezvolte acest polimorfism [46].

Gena *ATM* (Ataxia-telangiectasia mutated) este localizată pe cromozomul 11q23 și codifică o proteină cu o masă de 350 kDa, formată din 3056 de aminoacizi, codificată de 66 de exoni [47]. Capătul N-terminal al proteinei *ATM* conține multiple regiuni repetitive alfa-helicoidale și o regiune critică pentru interacțiuni cu proteine și ADN-ul. *ATM* funcționează asemenea unui senzor intracelular, activându-se ca răspuns la rupturile dublu-catenare ale ADN-ului. Odată activat, inițiază fosforilarea diverselor proteine supresoare tumorale situate în lanț, inclusiv BRCA1, TP53, CHK2 și CHK1 [48].

Mutațiile genelor ATM majorează de 2-4 ori riscul de cancer mamar [47,48]. Moslemi și colaboratorii săi au descoperit că mutațiile missens ATM cresc riscul de cancer mamar de la 2,8 până la 3,04 ori [49].

Gena FGFR2 (Receptorul 2 al factorului de creștere a fibroblastelor) face parte din familia receptorilor tirozin kinazici cunoscuți sub denumirea de *FGFR.* Acești receptori sunt implicați în diverse căi de semnalizare care influențează procesele legate de cancer, cum ar fi proliferarea celulară, apoptoza și diferențierea [50]. Supraexpresia genei *FGFR2* este implicată în 10-15% din cazurile de cancer mamar [50,51].

Studiile de asociere la nivel de genom (GWAS) au identificat, de asemenea, polimorfisme nucleotidice unice (SNP-uri) în cadrul celui de-al doilea intron al genei FGFR2, care prezintă o asociere crescută cu riscul de cancer mamar [51]. Investigații suplimentare au relevat că SNP-urile din intronul 2 al genei FGFR2 pot altera legarea factorilor de transcripție Oct-1/Runx2 și C/EBPb, inducând modificări ale expresiei genei *FGFR2* în țesutul mamar. Două variante SNP intronice ale genei *FGFR2*, rs1219648 și rs2981582, ambele situate în intronul 2, au fost asociate cu cancerul mamar [52]. Un alt studiu a raportat că SNP-ul rs1219648 are un risc crescut de cancer mamar sporadic (CMS) în populația din nordul Indiei [53]. În plus, amplificarea regiunii cromozomiale a FGFR1 (8p11-12) a fost detectată la aproximativ 10% din cazurile de cancer mamar, în special cele din subtipul ER-pozitiv, constatându-se o influență negativă asupra supraviețuirii generale [53].

Gena LSP1 (Proteina 1 specifică limfocitelor) codifică o proteină ce conține 339 de aminoacizi, cu rol de conjugare cu F-actină, gena localizată pe cromozomul 11p15.5 [53]. Proteina *LSP1* contribuie în reglarea motilității neutrofilelor, a aderenței proteice matriciale de fibrinogen și a mișcării transendoteliale [53,54]. Mutații ale genei *LSP1* au fost identificate în diverse afecțiuni, inclusiv leucemii, limfoame, boala Hodgkin și cancerul mamar. Cea mai frecventă modificare a genei *LSP1* este polimorfismul rs3817198T>C, care a fost asociat pe larg cu un risc crescut de cancer mamar [54,55]. Aceste polimorfisme ale genei LSP1 au potențialul de a modifica expresia proteică, de a-i altera funcția și de a afecta căile de semnalizare în lanț, influențând în cele din urmă riscul de cancer mamar [65].

MAP3K1 (Mitogen-activated protein 3 kinase 1) este o serină/treonină kinază implicată în cascada de semnalizare MAPK. Gena *MAP3K1* localizată pe cromozomul 5q11.2 conține 20 de exoni și codifică o proteină cu 1512 reziduri, având o greutate moleculară de 196 kDa. Numeroase studii au demonstrat implicarea *MAP3K1* în procese biologice esențiale precum supraviețuirea celulară, apoptoza și motilitatea celulară, atât în celulele normale, cât și în celulele maligne [56]. Un polimorfism specific al genei MAP3K1, denumit rs889312 (rs889312 A>C), a fost asociat cu un risc crescut de apariție a metastazelor la distanță în cancerul mamar. Asociația bolii este deosebit de evidentă în populațiile din Asia de Est, Africa de Nord și Emisfera Nordică [57].

TGFB1 (Transforming Growth Factor Beta 1) face parte din familia factorilor de creștere pleiotropici, care reglează supraviețuirea, proliferarea, apoptoza și diferențierea celulară într-un mod specific fiecărui tip de celulă. Subfamilia de citokine TGF include TGFβ1, TGFβ2 și TGFβ3. Gena

TGFB1 este localizată pe cromozomul 19q13.1, conține 7 exoni și codifică o proteină de aproximativ 25 kDa [58].

Multiple studii au demonstrat că TGFB1 are un efect dual în carcinogeneză, acționând ca un supresor tumoral în stadiile incipiente și ca un promotor tumoral și propagator al metastazelor în stadiile avansate ale CM [59,60]. Mai multe polimorfisme (SNP-uri) din gena *TGFB1,* precum rs1800468, rs1800469, rs1800470 și rs1800471, au fost asociate cu susceptibilitatea crescută la CM în numeroase studii. Un polimorfism specific al genei *TGFB1*, reprezentat de o tranziție de la timină la citozină la nucleotidul 29 din secvența codificatoare, denumit rs1982073 (29 C>T, p. Pro10Leu), a fost corelat cu niveluri serice crescute de TGFB1 și cu o probabilitate sporită de a dezvolta CM [61,62].

*TOX3 (*High Mobility Group Box Family Member 3) este o genă localizată pe cromozomul 16q12.1 care codifică nucleoproteina TOX, o proteină cu 576 de aminoacizi și o masă moleculară de 63.3 kDa. Gena conține 7 exoni, iar proteina prezintă un semnal de localizare nucleară la capătul N-terminal, un domeniu HMG (high mobility group box) esențial pentru modificarea structurală a ADN-ului și o secvență poliglutaminică la capătul C-terminal [63].

Rapoarte clinice au indicat o supraviețuire generală mai scurtă la pacienții cu niveluri ridicate de expresie a ARNm-ului TOX3, stabilindu-se o corelație pozitivă între expresia crescută a ARNm-ului TOX3 și cancerul mamar metastatic [64]. Studiile realizate de Riaz și colaboratorii săi au asociat alelele de risc rs3803662 și rs12443621 cu o expresie mai scăzută a ARNm-ului TOX3, sugerând un potențial rol de supresor tumoral pentru gena *TOX3* [65]. Mai mult, locusuri de susceptibilitate din interiorul genei *TOX3* au fost corelate cu cancerul mamar ER-pozitiv, spre deosebire de cel ER-negativ [66]. S-a demonstrat că *TOX3* activează promotorii sensibili la ER și la proteina Bcl-2 și modulează expresia promotorului genei *BRCA1* [66,67]. Gena *TOX3* are un rol important în proliferarea, migrarea și supraviețuirea celulară ca răspuns la semnalele apoptotice [67]. Polimorfismul genetic rs3803662:C>T este cea mai comună variantă a genei *TOX3* asociată cu cancerul mamar, iar alela sa este legată de un prognostic nefavorabil, stadii avansate, o supraviețuire redusă și subtipuri moleculare luminale sau expresie ER-pozitivă [68].

RECQL este o genă membră a familiei de proteine helicaze RecQ, localizată pe cromozomul 12p12, care codifică o proteină cu 649 de aminoacizi [69]. Aceasta codifică o ADN-helicază și are o funcție crucială în menținerea integrității genomice. Prevalența mutațiilor RECQL la pacientele cu CME este de 2.0%, comparativ cu 0.54% în populația generală cu cancer mamar. Datele raportate indică faptul că o variantă "nonsense" a RECQL în poziția nucleotidică 225 din exonul 4 (c.225G>A (p.W75) a fost identificată în populația pakistaneză. O altă mutație, c.643 C>T (p.Arg215) a fost raportată la femeile canadiano-franceze, iar c.1667_1667+3delAGTA a fost descrisă la femeile poloneze [70]. În plus, au fost identificate 16 mutații (c.2 T>C, c.1805 C>T, c.1063 A>G, c.199G>A, c.1088 A>G, c.644G>A, c.631 A>G, c.1114G>A, c.1361G>A, c.1637 T>C, c.1090G>A, c.1123G>T, c.1211G>C, c.1382 A>G, c.700+1G>T, și c.1729 A>C) la pacientele de origine chineză [71].

Gena *MSH6* poate fi implicată în apariția sindromului Lynch (SL). Studiile sugerează că mutațiile genei MSH6 responsabile de apariția SL, sunt frecvente și la pacientele cu cancer mamar [72]. Au fost identificate mai multe mutații specifice ale genei *MSH6* și *CME:* mutația c.3013 C>T (p. Arg1005) a fost detectată în populația chineză [73]; mutația c.738-741delAAAA a fost descoperită în Spania [74]; mutația c.3312delT a fost identificată într-un studiu efectuat în Egipt [75]. Rezultatele studiilor clinice care investighează asocierea dintre sindromul Lynch și riscul de cancer mamar sunt uneori contradictorii. Astfel. unele studii demonstrează o creștere a riscului de 2 până la 3 ori, în timp ce altele nu au reușit să identifice un risc crescut [74].

Gena *NF1* codifică o proteină formată din 2.839 de aminoacizi, cu o masă moleculară de 319 kDa. Variantele patogene ale acestei gene sunt cauza neurofibromatozei de tip 1, o afecțiune cu transmitere

autosomal dominantă. Proteina NF1 inhibă creșterea tumorală prin reglarea activității Ras guanino-trifosfatazei, prevenind astfel activarea GTPazei și controlând proliferarea și diferențierea celulară [76].

Un studiu a constatat că femeile diagnosticate cu neurofibromatoza tip 1 au o probabilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta cancer mamar, în special înainte de vârsta de 50 de ani, în comparație cu populația generală [77].

NBN (Nibrina) este o proteină codificată de gena *NBS1* localizată pe cromozomul 8, cunoscută și sub denumirea de proteina P95 de reglare a ciclului celular. Aceasta face parte din complexul *MRN/NMR*, numit și complexul de reparare a rupturilor dublu-catenare ale ADN-ului, care reglează răspunsurile celulare la ruperea ADN-ului și menține stabilitatea cromozomială [78].

Femeile care prezintă modificări la nivelul genei NBN, pot avea un risc de 2 -3 ori mai mare de a dezvolta cancer mamar [79]. Mutații genetice: mutația c.657_661del5 este corelată cu un risc crescut de cancer mamar, în special la persoanele de descendență slavă și est-europeană; mutația c.-242-110delAGTA a fost descoperită ca fiind asociată cu un risc crescut de cancer mamar în rândul familiilor franco-canadiene [79].

Discuții

Cancerul mamar ereditar (CME) reprezintă circa 7-10% din totalul cazurilor de cancer mamar, fiind determinat de mutații germinale transmise ereditar, prezente în genele implicate în repararea ADN-ului, controlul ciclului celular și aportoză [9]. În pofida influenței factorilor hormonali și a stilului de viață, factorul genetic rămâne factorul de risc primar și cel mai influent în apariția cancerului mamar. Prima relatare despre CME datează din 1866, când Broca a raportat despre istoricul de cancer mamar în familia soției sale. Ulterior, în 1979, Lynch a introdus criteriile de definire a CME [71]. În prezent, nu există o definiție clară acceptată pentru cancerul de sân "ereditar". Cu toate acestea, există anumiți indicatori specifici ce sugerează prezența CME: cazuri de cancer mamar la rude apropiate, cu cel puțin un caz diagnosticat înainte de vârsta de 50 de ani; cazuri de cancer mamar la bărbați cu un istoric familial de cancer ovarian sau cancer mamar cu debut precoce la femei; ascendență evreiască Ashkenazi asociată cu cancer de sân, în special cancerul mamar triplu negativ (TNBC), diagnosticat înainte de 60 de ani; cazuri de cancer mamar în familie care includ cel puțin trei cazuri de cancer mamar și/sau ovarian.

Studiul prezentat accentuează rolul major al factorului genetic în apariția CME, concentrându-se pe genele cu risc înalt, moderat și scăzut. Analiza a inclus 168 de studii din baze de date majore, fiind selectate 79 de studii veridice. Identificarea a 19 de gene-cheie asociate cu CME și clasificarea lor pe baza riscului de CM subliniază complexitatea factorilor genetici implicați în riscul de cancer mamar. Studiul a identificat, de asemenea, 10 sindroame genetice semnificative asociate cu CME, inclusiv sindromul de cancer mamar și ovarian ereditar (HBOC), sindromul Li-Fraumeni și sindromul Cowden.

Rezultatele sugerează importanța testării genetice în practica clinică, în special pentru persoanele cu anamneza ereditară agravată de cancer mamar. Testarea genetică pentru CME are un impact semnificativ asupra depistării precoce și radicabilitatea tratamentului. Agregarea cazurilor de cancer mamar cu un istoric familial, constitue un criteriu fundamental de orientare către consiliere genetică, testare moleculară și terapie țintită.

Concluzii

Cancerul mamar continuă a fi o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Pentru a îmbunătăți eforturile de prevenție și tratament, strategiile viitoare de evaluare a riscului ar putea integra pe larg analiza genetică. O astfel de abordare comprehensivă este esențială pentru a înțelege cauzele CM, a facilita diagnosticul și a personaliza tratamentele.

Explorarea întregului pasaj genetic permite o înțelegere holistică a progresiei bolii, oferind noi direcții pentru dezvoltarea de markeri diagnostici și terapii țintite în cancerul mamar. Cercetări

suplimentare sunt necesare pentru a identifica genele predispuse la cancerul mamar, utilizând metode precum secvențierea întregului genom (Whole-genome sequencing) și studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) ce probabil ar duce la dezvoltarea unor medicamente personalizate în tratamentul cancerului mamar.

Bibliografie

1. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf
2. Iranzo J, Martincorena I, Koonin EV. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. Proc. Natl. Acad. Sci. 115, (2018).
3. Zhu K, et al. Oncogenes and tumor suppressor genes: comparative genomics and network perspectives. BMC Genomics. 2015;16:S8.
4. Vaghari-Tabari M, et al. Signaling, metabolism, and cancer: an important relationship for therapeutic intervention. J Cell Physiol. 2021;236:5512–32.
5. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer. Acta Oncol. 2019;58:135–46.
6. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to breast Cancer classification and diagnosis. Front Pharmacol. 2021;11:632079.
7. Shen L, Zhang S, Wang K, Wang X. Familial breast Cancer: Disease related gene mutations and screening strategies for Chinese Population. Front Oncol 11, (2021).
8. Zheng G, et al. Familial associations of female breast cancer with other cancers. Int J Cancer. 2017;141:2253–9.
9. Couch FJ, et al. Associations between Cancer Predisposition Testing panel genes and breast Cancer. JAMA Oncol. 2017;3:1190–6.
10. Sheikh A, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:2177–85.
11. Skol AD, Sasaki MM, Onel K. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance. Breast Cancer Res. 2016;18:99.
12. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. Integr Cancer Sci Ther 4, (2017).
13. Chatterjee G, Jimenez-Sainz J, Presti T, Nguyen T, Jensen RB. Distinct binding of BRCA2 BRC repeats to RAD51 generates differential DNA damage sensitivity. Nucleic Acids Res. 2016;44:5256–70.
14. John AO et al. The BRCA mutation spectrum among breast and ovarian cancers in India: highlighting the need to screen BRCA1 185delAG among South indians. Eur J Hum Genet 1–8 (2024).
15. Yu S, et al. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in the Eastern Chinese population. Cancer Pathog Ther. 2024; S2949713224000260. https://doi.org/10.1016/j.cpt.2024.04.002.
16. Duarte CAB et al. Hereditary breast cancer next-generation sequencing (NGS) panel evaluation in the south region of Brazil: a novel BRCA2 candidate pathogenic variant is reported. medRxiv (2024).
17. Zhang J, et al. Comprehensive analysis of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in a large cohort of 5931 Chinese women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016;158:455–62.

18. Meng H, et al. BRCA1 c.5470_5477del, a founder mutation in Chinese Han breast cancer patients. Int J Cancer. 2020;146:3044–52.
19. Huszno J, Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. Oncol Lett. 2018;16:34–40.
20. Sullivan KD, Galbraith MD, Andrysik Z, Espinosa JM. Mechanisms of transcriptional regulation by p53. Cell Death Differ. 2018;25:133–43.
21. Akhter N, et al. Impact of p53 arg72pro SNP on breast Cancer risk in north Indian population. Curr Genomics. 2018;19:395–410.
22. Giacomazzi J, et al. Prevalence of the TP53 p. R337H mutation in breast cancer patients in Brazil. PLoS ONE. 2014;9:e99893.
23. Corrêa TS et al. TP53 p. R337H Germline Variant among Women at Risk of Hereditary Breast Cancer in a Public Health System of Midwest Brazil. Genes 15, (2024).
24. Arnon J, et al. Clinical and genetic characteristics of carriers of the TP53 c.541C > T, p.Arg181Cys pathogenic variant causing hereditary cancer in patients of arab-muslim descent. Fam Cancer. 2024. https://doi.org/10.1007/s10689-024-00391-2.
25. Mendonsa AM, Na T-Y, Gumbiner B. M. E-cadherin in contact inhibition and cancer. Oncogene. 2018;37:4769–80.
26. Sagara Y, et al. Surgical options and locoregional recurrence in patients diagnosed with invasive lobular carcinoma of the breast. Ann Surg Oncol. 2015;22:4280–6.
27. Rakha EA, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. Eur J Cancer. 2008;44:73–83.
28. Masson GR, Williams RL. Structural mechanisms of PTEN regulation. Cold Spring Harb Perspect Med 10, (2020).
29. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite KA, Eng C. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. Hum Mol Genet. 2007;16:1058–71.
30. Bazzichetto C, et al. PTEN as a prognostic/predictive biomarker in cancer: an unfulfilled promise? Cancers. 2019;11:435.
31. Song D-D, et al. Single nucleotide polymorphisms rs701848 and rs2735343 in PTEN increases cancer risks in an Asian population. Oncotarget. 2017;8:96290.
32. Dorling L, et al. Breast cancer risks associated with missense variants in breast cancer susceptibility genes. Genome Med. 2022;14:51.
33. Wu S, et al. Molecular mechanisms of PALB2 function and its role in breast cancer management. Front Oncol. 2020;10:301.
34. Takeuchi S, Doi M, Ikari N, Yamamoto M, Furukawa T. Mutations in BRCA1, BRCA2, and PALB2, and a panel of 50 cancer-associated genes in pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci Rep. 2018;8:8105.
35. Antoniou AC, et al. Breast-Cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2016;371:497–506.
36. kConFab, et al. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2020;12:R109.
37. Hu Z-Y, et al. Germline PALB2 mutations in cancers and its distinction from somatic PALB2 mutations in breast cancers. Front Genet. 2020;11:829.
38. Phuah SY, et al. Prevalence of PALB2 mutations in breast cancer patients in multi-ethnic Asian population in Malaysia and Singapore. PLoS ONE. 2018;8:e73638.

39. Kumar HV, Elancheran M, Dhamotharan SR, Indrani JC. Novel PALB2 deleterious mutations in breast cancer patients from South Indian population. Gene Rep. 2019;17:100492.

40. Badgujar NV, Tarapara BV, Shah FD. Computational analysis of high-risk SNPs in human CHK2 gene responsible for hereditary breast cancer: a functional and structural impact. PLoS ONE. 2019;14:e0220711.

41. Apostolou P, Papasotiriou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. Breast Cancer Targets Ther. 2017;9:331–5.

42. Valentini V, et al. Gender-specific genetic predisposition to breast cancer: BRCA genes and beyond. Cancers. 2024;16:579.

43. Zemankova P, et al. A deep intronic recurrent CHEK2 variant c. 1009 – 118_1009-87delinsC affects pre-mRNA splicing and contributes to hereditary breast cancer predisposition. Breast. 2024;75:103721.

44. Rizeq B, Sif S, Nasrallah GK, Ouhtit A. Novel role of BRCA1 interacting C-terminal helicase 1 (BRIP1) in breast tumour cell invasion. J Cell Mol Med. 2020;24:11477–88.

45. Li X, et al. Two tSNPs in BRIP1 are associated with breast cancer during TDT analysis. Mol Genet Genomic Med. 2021;9:e1578.

46. Moslemi M, et al. The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2021;21:27.

47. Harkness E et al. Breast cancer risk genes: association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med (2020).

48. Graffeo R, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. Breast. 2022;65:32–40.

49. Easton DF, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-Cancer risk. N Engl J Med. 2015;372:2243–57.

50. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. Cytokine Growth Factor Rev. 2015;16:179–86.

51. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2020;10:116–29.

52. Fanale D, et al. Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. Oncogene. 2012;31:2121–8.

53. Siddiqui S, et al. A study on genetic variants of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) and the risk of breast cancer from North India. PLoS ONE. 2014;9:e110426.

54. Tang J, et al. The LSP1 rs3817198 T > C polymorphism contributes to increased breast cancer risk: a meta-analysis of twelve studies. Oncotarget. 2016;7:63960.

55. Lanigan F, O'connor D, Martin F, Gallagher WM. Molecular links between mammary gland development and breast cancer. Cell Mol Life Sci CMLS. 2017;64:3159–84.

56. Gorodnova TV, et al. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women. Cancer Genet Cytogenet. 2010;199:69–72.

57. Pham TT, Angus SP, Johnson GL. MAP3K1: genomic alterations in Cancer and function in promoting cell survival or apoptosis. Genes Cancer. 2013;4:419–26.

58. Shan J, et al. Genome-Wide Association Studies (GWAS) breast cancer susceptibility loci in arabs: susceptibility and prognostic implications in tunisians. Breast Cancer Res Treat. 2022;135:715–24

59. Amani D, Khalilnezhad A, Ghaderi A, Niikawa N, Yoshiura K. Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) polymorphisms and breast cancer risk. Tumor Biol. 2014;35:4757–64.

60. Neel J-C, Humbert L, Lebrun J-J. The dual role of TGFβ in human cancer: from tumor suppression to cancer metastasis. Int. Sch. Res. Not. 2016, (2016).
61. Parvani JG, Taylor MA, Schiemann WP. Noncanonical TGF-β signaling during Mammary Tumorigenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2016;16:127–46.
62. Heldin C-H, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF-β signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial–mesenchymal transition. Curr Opin Cell Biol. 2019;21:166–76.
63. Vitiello GAF, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) polymorphisms and haplotype structures have dual roles in breast cancer pathogenesis. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144:645–55.
64. Liang C, Huang S, Zhao Y, Chen S, Li Y. TOX as a potential target for immunotherapy in lymphocytic malignancies. Biomark Res. 2021;9:20.
65. Jiang C, et al. The breast cancer susceptibility-related polymorphisms at the TOX3/LOC643714 locus associated with lung cancer risk in a Han Chinese population. Oncotarget. 2016;7:59742.
66. Riaz M, et al. Correlation of breast cancer susceptibility loci with patient characteristics, metastasis-free survival, and mRNA expression of the nearest genes. Breast Cancer Res Treat. 2017;133:843–51.
67. Tajbakhsh A, et al. Significant association of TOX3/LOC643714 locus-rs3803662 and breast cancer risk in a cohort of Iranian population. Mol Biol Rep. 2019;46:805–11.
68. Liao J, Chen Y, Zhu J, Wang Q, Mo Z. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 and risk of breast cancer in south China. Int J Biol Markers. 2018;33:492–9.
69. Seksenyan A, et al. TOX3 is expressed in mammary ER + epithelial cells and regulates ER target genes in luminal breast cancer. BMC Cancer. 2015;15:22.
70. Rashid MU, et al. Prevalence of RECQL germline variants in Pakistani early-onset and familial breast cancer patients. Hered Cancer Clin Pract. 2020;18:25.
71. Nguyen-Dumont T, et al. FANCM and RECQL genetic variants and breast cancer susceptibility: relevance to South Poland and West Ukraine. BMC Med Genet. 2018;19:12.
72. Hu J, Shen Y, Zhang K, Chen Y. Germline RECQL gene mutations in Chinese patients with breast cancer. Front Med. 2024;11:1366769.
73. Tedaldi G, et al. Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer. Oncotarget. 2017;8:47064.
74. Kwong A, Ho CY, Au C-H, Ma ES. Double heterozygosity for germline mutations in Chinese breast Cancer patients. Cancers. 2024;16:2547.
75. Molina-Zayas M, et al. Identification of hereditary breast and ovarian cancer germline variants in Granada (Spain): NGS perspective. Mol Genet Genomics. 2022;297:859–71.
76. Roberts ME, et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. Genet Med. 2018;20:1167–74.
77. Suarez-Kelly LP, et al. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. Hered Cancer Clin Pract. 2019;17:12.
78. Ulusal S, et al. Genetic analyses of the NF1 gene in Turkish neurofibromatosis type I patients and definition of three novel variants. Balk J Med Genet. 2017;20:13–20
79. Nithya P, ChandraSekar A. NBN Gene Analysis and it's impact on breast Cancer. J Med Syst. 2019;43:270.

ROLUL MACROFAGELOR CD68+ ÎN MICROAMBIANȚA TUMORALĂ A CANCERULUI MAMAR: O NOUĂ ȚINTĂ PENTRU TERAPII PERSONALIZATE

https://doi.org/10.67266/onco25.42

Brînza Dumitru[1,2], MD,

[1] Școala Doctorală în Științe Medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
[2] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Context: Microambianța tumorală (TME) joacă un rol esențial în progresia cancerului mamar (CM). Macrofagele asociate tumorii (TAMs), identificate prin markerul pan-macrofagic CD68, reprezintă o componentă celulară dominantă în TME, având funcții predominant pro-tumorale. Prezența comorbidităților, precum diabetul zaharat de tip 2 (DZT2), poate modula TME, însă impactul său specific asupra infiltratului macrofagic rămâne insuficient elucidat.

Scop: Acest studiu își propune să cuantifice densitatea și distribuția macrofagelor CD68+ în carcinomul mamar, să coreleze prezența acestora cu parametrii clinico-patologici de agresivitate și să evalueze influența DZT2 asupra acestor interacțiuni, argumentând potențialul CD68 ca țintă terapeutică.

Materiale și Metode: A fost realizat un studiu retrospectiv pe o cohortă de paciente cu carcinom mamar invaziv de tip ductal NST, împărțite în două loturi: fără DZT2 (n=43) și cu DZT2 asociat (n=29). Un grup de control a inclus țesut mamar normal (n=30). Densitatea macrofagelor CD68+ a fost evaluată prin imunohistochimie în compartimentele intratumoral (CD68it) și peritumoral (CD68pt) și corelată cu parametrii tumorali (grad histologic, stadiu pT/pN, Ki67).

Rezultate: Densitatea macrofagelor CD68+ a fost semnificativ mai mare în țesutul tumoral comparativ cu cel normal. Pacientele cu DZT2 au prezentat o infiltrare macrofagică semnificativ mai accentuată în zona peritumorală (p=0.05) comparativ cu pacientele non-diabetice. În ambele grupuri, o densitate crescută a CD68+ a corelat cu markeri de prognostic negativ. La pacientele cu DZT2, densitatea CD68it a fost direct asociată cu metastazarea ganglionară (pN) (rs=0.42, p=0.01), subliniind un rol pro-metastatic exacerbat în context diabetic.

Concluzii: Infiltratul macrofagic CD68+ reprezintă un factor de prognostic negativ robust în cancerul mamar, iar densitatea sa este amplificată de prezența DZT2. Aceste celule joacă un rol activ în promovarea agresivității tumorale și a metastazării. Prin urmare, TAMs CD68+ constituie o țintă terapeutică extrem de promițătoare, iar strategiile care vizează depleția sau reprogramarea acestora ar putea oferi beneficii clinice substanțiale, în special pentru pacientele cu cancer mamar și comorbidități metabolice.

Cuvinte cheie: cancer mamar, CD68, diabet zaharat tip 2, macrofage asociate tumorii, terapie țintită.

Abstract: The role of CD68^{+} macrophages in the tumor microenvironment of breast cancer: a new target for personalized therapies

Background: The tumor microenvironment (TME) plays a crucial role in breast cancer (BC) progression. Tumor-associated macrophages (TAMs), identified by the pan-macrophage marker CD68, are a dominant cellular component in the TME, exhibiting predominantly pro-tumoral functions. Comorbidities such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) can modulate the TME, but its specific impact on the macrophage infiltrate remains poorly understood.

Objective: This study aims to quantify the density and distribution of CD68+ macrophages in breast carcinoma, correlate their presence with clinicopathological parameters of aggressiveness, and evaluate the influence of T2DM on these interactions, thereby arguing for the potential of CD68 as a therapeutic target.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on a cohort of patients with invasive ductal carcinoma NST, divided into two groups: without T2DM (n=43) and with associated T2DM (n=29). A control group included normal breast tissue (n=30). The density of CD68+ macrophages was assessed by immunohistochemistry in the intratumoral (CD68it) and peritumoral (CD68pt) compartments and correlated with tumor parameters (histological grade, pT/pN stage, Ki67).

Results: The density of CD68+ macrophages were significantly higher in tumor tissue compared to normal tissue. Patients with T2DM showed a significantly more pronounced macrophage infiltration in the peritumoral area (p=0.05) compared to non-diabetic patients. In both groups, a high density of CD68+ correlated with negative prognostic markers. In T2DM patients, CD68it density was directly associated with lymph node metastasis (pN) (rs=0.42, p=0.01), highlighting an exacerbated pro-metastatic role in the diabetic context.

Conclusions: The CD68+ macrophage infiltrate is a robust negative prognostic factor in breast cancer, and its density is amplified by the presence of T2DM. These cells play an active role in promoting tumor aggressiveness and metastasis. Therefore, CD68+ TAMs represent a highly promising therapeutic target, and strategies aimed at their depletion or reprogramming could offer substantial clinical benefits, especially for patients with breast cancer and metabolic comorbidities.

Keywords: breast cancer, cd68, type 2 diabetes mellitus, tumor-associated macrophages, targeted therapy.

Introducere

Cancerul mamar (CM) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, fiind cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la femei.(1) Heterogenitatea sa clinică și biologică impune o continuă căutare de noi biomarcheri cu valoare prognostică și ținte terapeutice care să permită o stratificare mai precisă a riscului și o personalizare a tratamentului. În ultimele decenii, paradigma

cercetării în oncologie s-a deplasat de la un model centrat exclusiv pe celula tumorală către o viziune integrativă, care recunoaște rolul fundamental al microambianței tumorale (TME).(2,3) TME este un ecosistem complex, alcătuit din celule imune, fibroblaste, celule endoteliale și matrice extracelulară, care interacționează dinamic cu celulele neoplazice, influențând decisiv inițierea, progresia, metastazarea și răspunsul la terapie.(4,5)

Macrofagele asociate tumorii (TAMs) reprezintă una dintre cele mai abundente și funcțional-semnificative populații de celule imune.(6,7) Identificate în principal prin expresia marcherului pan-macrofagic CD68, TAMs demonstrează o plasticitate remarcabilă, putând adopta fenotipuri distincte în funcție de semnalele primite din TME.(8–10) Deși există un spectru de stări funcționale, acestea sunt conceptualizate în principal în două fenotipuri polarizate: M1, cu rol pro-inflamator și antitumoral, și M2, cu rol anti-inflamator, pro-angiogenic și imunosupresor.(2,11) În majoritatea tumorilor solide, inclusiv în cancerul mamar, TME favorizează polarizarea TAMs către un fenotip asemănător M2, care contribuie activ la toate etapele carcinogenezei. (12)

Complexitatea interacțiunilor din TME este amplificată de prezența unor comorbidități sistemice, precum diabetul zaharat de tip 2 (DZT2). Această afecțiune metabolică, a cărei prevalență este în continuă creștere, nu este doar un factor de risc pentru dezvoltarea CM, ci acționează ca un modulator activ al biologiei tumorale.(13) Starea de inflamație cronică de grad scăzut, hiperglicemia și rezistența la insulină, caracteristice DZT2, pot altera profund funcționalitatea celulelor imune, inclusiv a macrofagelor.(14)

Pe baza acestor premise, ipoteza centrală a acestui studiu este că densitatea infiltratului macrofagic CD68+ reprezintă un factor de prognostic negativ în cancerul mamar, iar acest efect este exacerbat de prezența DZT2. În consecință, TAMs CD68+ constituie o țintă terapeutică promițătoare, în special pentru pacientele care prezintă această comorbiditate.

Obiectivele lucrării de față sunt:

(1) cuantificarea și compararea densității macrofagelor CD68+ în carcinomul mamar la pacientele cu și fără DZT2;

(2) corelarea densității infiltratului CD68+ cu parametrii clinico-patologici de agresivitate;

(3) discutarea mecanismelor moleculare subiacente și a implicațiilor terapeutice care decurg din aceste observații.

Materiale și Metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza materialului postoperaor arhivat provenit de la paciente diagnosticate la IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova. Au fost constituite trei cohorte de studiu: un lot de 43 de paciente cu carcinom mamar invaziv de tip ductal (NST) fără DZT2 asociat, un al doilea lot de 29 de paciente cu același diagnostic histologic dar cu DZT2 confirmat, și un grup de control format din 30 de probe de țesut mamar normal, prelevate de la femei decedate accidental. Criteriile de includere au vizat diagnosticul confirmat de carcinom mamar NST și, pentru lotul corespunzător, diagnosticul confirmat de DZT2.

Prelucrarea histologică și imunohistochimică (IHC)

Probele tisulare, fixate în soluție de formalină tamponată 10%, au fost procesate standard. Secțiunile de 3-5 microni au fost supuse colorației cu Hematoxilină-Eozină (HE) pentru evaluarea morfologică și imunohistochimiei (IHC) pentru detectarea markerilor specifici. Reacția IHC a fost realizată automatizat (Dako Autostainer Link 48).

Analiza cantitativă și statistică

Evaluarea infiltratului macrofagic CD68+ a fost realizată prin numărarea celulelor pozitive în cel puțin 10 câmpuri microscopice la mărirea 40x, în zonele cu cea mai mare densitate celulară ("hot spots"). Cuantificarea a fost efectuată separat pentru două compartimente distincte: intratumoral (CD68it), reprezentând macrofagele în contact direct cu celulele canceroase, și peritumoral (CD68pt), reprezentând macrofagele din stroma adiacentă celulelor tumorale. Datele au fost colectate și analizate utilizând software-ul SPSS (versiunea 23.0). Pentru compararea densităților între grupuri a fost utilizat testul non-parametric Mann-Whitney U, iar pentru evaluarea asocierilor dintre densitatea macrofagelor și variabilele clinico-patologice a fost folosit coeficientul de corelație Spearman. Un prag de semnificație statistică a fost stabilit la $p \leq 0.05$.

Rezultate

Densitatea și distribuția infiltratului macrofagic CD68+Analiza cantitativă a relevat diferențe semnificative în densitatea macrofagelor CD68+ între cele trei cohorte. În țesutul mamar normal (grupul de control), macrofagele au fost prezente în densități redusa, localizate predominant în stroma periductală, cu o medie de 29.5±10.3 celule/câmp. În contrast, țesutul tumoral a prezentat o infiltrare macrofagică semnificativă, dar cu o distribuție distinctă în funcție de prezența DZT2.

Punctul central al rezultatelor constă în impactul DZT2 asupra densității TAMs. Pacientele cu DZT2 au demonstrat o densitate semnificativ mai mare a macrofagelor CD68+ în compartimentul peritumoral (media 16.3±16.1) comparativ cu pacientele non-diabetice (media 12.4±12.2), diferența fiind statistic semnificativă (p=0.05). Deși s-a observat o tendință de creștere și în compartimentul intratumoral la pacientele diabetice (media 10.61 vs. 9.5), această diferență nu a atins pragul de semnificație statistică. Aceste date, sumarizate în Tabelul 1, sugerează că starea metabolică asociată cu DZT2 promovează o acumulare accentuată de macrofage în microambianța tumorală, în special în stroma adiacentă tumorii.

Tabelul 1. Caracterizarea cantitativă a infiltratului macrofagic CD68+ în țesutul mamar.

Grup de Studiu	**Localizare**	**Densitate Medie ± DS (celule/câmp)**	**Mediană**	**Valoare *p* (vs. Control)**	**Valoare *p* (CM cu DZT2 vs. CM fără DZT2)**
Control (n=30)	Periductal	29.5±10.3	29	-	-
CM fără DZT2 (n=43)	Intratumoral	9.5±7.5	6	<0.001	>0.05
	Peritumoral	12.4±12.2	11	<0.001	>0.05
CM cu DZT2 (n=29)	Intratumoral	10.61±9.85	9	<0.001	>0.05
	Peritumoral	16.3±16.1	13	<0.001	**0.05**

Notă: DS = Deviație Standard. CM = Cancer Mamar. DZT2 = Diabet Zaharat Tip 2. Valorile p au fost calculate folosind testul Mann-Whitney U.

Corelația infiltratului CD68+ cu parametrii de agresivitate tumorală

Analiza corelațională a evidențiat o legătură directă între densitatea macrofagelor CD68+ și caracteristicile de prognostic negativ, însă cu particularități distincte în funcție de prezența DZT2.

În CM **fără DZT2**, o densitate crescută a TAMs a fost puternic asociată cu o biologie tumorală agresivă. În compartimentul peritumoral, densitatea CD68pt a corelat pozitiv și semnificativ cu activitatea mitotică (rs=0.44, p=0.01), dimensiunea tumorii (pT) (rs=0.33, p=0.04) și indicele de proliferare Ki67 (rs=0.31, p=0.05). Similar, în compartimentul intratumoral, densitatea CD68it a corelat cu activitatea mitotică (rs=0.33, p=0.04) și dimensiunea tumorii (pT) (rs=0.51, p=0.001). Aceste rezultate indică faptul că, într-un context metabolic normal, TAMs contribuie la creșterea și proliferarea tumorii primare.

În CM **cu DZT2**, profilul corelațional s-a modificat, sugerând o schimbare a funcției predominante a TAMs. Cea mai notabilă constatare a fost apariția unei corelații pozitive, puternice și statistic semnificative între densitatea macrofagelor intratumorale (CD68it) și statusul ganglionar (pN) (rs=0.42, p=0.01). Această asociere, absentă la pacientele non-diabetice, sugerează că, în contextul metabolic alterat de DZT2, TAMs joacă un rol crucial în promovarea invaziei limfatice și a metastazării.

Discuții

Interpretarea infiltratului CD68+ ca factor de prognostic negativ

Rezultatele acestui studiu, care demonstrează o asociere directă între densitatea macrofagelor CD68+ și markerii de agresivitate tumorală, sunt în deplină concordanță cu un literatură științifică. Numeroase studii au stabilit că o infiltrare masivă a TAMs în TME este un factor de prognostic negativ independent în diverse tipuri de cancer, inclusiv în cancerul mamar. (15–18) Prezența acestor celule indică un microambient imunosupresiv, care favorizează creșterea tumorală, angiogeneza și metastazarea. Datele cerecetarii adaugă o nuanță importantă, demonstrând că atât compartimentul intratumoral, cât și cel peritumoral sunt relevante din punct de vedere prognostic. În timp ce unele studii au sugerat roluri distincte pentru macrofage în funcție de localizarea lor – cele din tumore fiind mai implicate în angiogeneză, iar cele stromale în modularea tubulară (17,19)– rezultatele noastre indică o interdependență funcțională. Corelația pozitivă dintre densitatea CD68it și CD68pt (r=0.40, p=0.02) la pacientele non-diabetice sugerează că stroma peritumorală funcționează ca un rezervor din care macrofagele sunt recrutate în interiorul tumorii, susținând necesitatea unei evaluări comprehensive a ambelor compartimente pentru o stratificare corectă a riscului.

Facilitarea invaziei și metastazării: Corelația directă între densitatea CD68it și metastazarea limfonodulara (pN) la pacientele cu DZT2, observată în studiul nostru, indică un rol activ al TAMs în procesul metastatic. Mecanistic, TAMs facilitează invazia prin remodelarea matricei extracelulare (ECM) prin secreția de proteaze, cum ar fi MMPs, care degradează barierele tisulare.(20) Un mecanism molecular specific a fost descris recent: TAMs secretă chemochina CCL18, care se leagă de receptorul său, PITPNM3, exprimat pe celulele de cancer mamar. Această legătură declanșează o cascadă de semnalizare intracelulară care duce la clusterizarea integrinelor pe suprafața celulei tumorale, crescând dramatic aderența acesteia la componentele ECM, precum fibronectina. Acest proces de "ancorare" este un pas fundamental care precede migrarea și invazia celulelor canceroase.(21) Acest mecanism oferă o explicație moleculară plauzibilă pentru observația noastră clinică, legând direct prezența macrofagelor intratumorale de potențialul metastatic crescut în contextul diabetic.

Inducerea imunosupresiei: Unul dintre cele mai importante roluri ale TAMs de fenotip M2 este suprimarea activă a răspunsului imun antitumoral. Acestea secretă citokine imunosupresoare, precum interleukina-10 (IL-10) și factorul de creștere transformant beta (TGF-β), care inhibă proliferarea și funcția citotoxică a limfocitelor T CD8+.(2,7) Acest mecanism explică paradoxul aparent prin care un TME cu un infiltrat imun numeric "bogat" (densitate mare de celule CD68+) este, de fapt, profund imunosupresat și asociat cu un prognostic nefavorabil.

Rolul DZT2 în amplificarea funcției pro-tumorale a TAMs

Datele noastre demonstrează ca creșterea semnificativă a densității TAMs la pacientele diabetice poate fi atribuită inflamației cronice a țesutului adipos, manifestată prin formarea de CLS-B.(22)

Mai mult decât atât, mediul metabolic specific DZT2 – caracterizat prin hiperglicemie, hiperinsulinemie și niveluri crescute de leptină – acționează ca un puternic stimul pentru polarizarea macrofagelor către fenotipul M2. (2,14) Glicoliza crescută în TAMs, stimulată de mediul tumoral, duce la acumularea de metaboliți care favorizează expresia genelor specifice M2.(2) Astfel, DZT2 nu doar că sporește numărul de macrofage din TME, ci le și "educă" să devină mai agresive în susținerea progresiei tumorale, ceea ce se reflectă în studiul nostru prin corelația unică dintre CD68it și metastazarea limfonodulare (pN) la acest grup de paciente.

TAMs CD68+ ca țintă terapeutică inovatoare

Având în vedere rolul lor central și pleiotropic în carcinogeneză, TAMs au devenit o țintă terapeutică extrem de atractivă. Mai multe strategii, aflate în diverse stadii de dezvoltare preclinică și clinică, vizează neutralizarea funcțiilor lor pro-tumorale (Tabelul 2).

Tabelul 2. Strategii terapeutice care vizează macrofagele asociate tumorii (TAMs) în cancerul mamar.

Strategie terapeutică	**Țintă moleculară**	**Mecanism de acțiune**	**Exemple de agenți (Stadiu)**
Inhibarea recrutării/Depleție	Axa CSF1/CSF1R	Blochează semnalul de supraviețuire și diferențiere pentru monocite/macrofage, reducând densitatea TAMs în tumoră.	Pexidartinib, Vimseltinib (Aprobați pentru alte indicații), BLZ945 (Preclinic) (23,24)
Reprogramarea fenotipului	Căi de semnalizare (TLRs, STATs)	Schimbă polarizarea TAMs de la M2 (pro-tumoral) la M1 (anti-tumoral), restaurând funcțiile imuno-stimulatorii.	Agoniști TLR (ex. Imiquimod), Inhibitori de STAT3 (Preclinic) (25)
Creșterea fagocitozei	Axa CD47-SIRPα	Blochează semnalul "don't eat me" de pe celulele tumorale, permițând macrofagelor să le recunoască și să le fagociteze.	Magrolimab (Hu5F9-G4), CC-90002 (Clinic) (25,26)
Țintire directă (Conceptual)	CD68	Livrarea unui agent citotoxic direct către macrofagele CD68+ prin intermediul unui ADC, ducând la depleția lor selectivă.	Conjugate Anticorp-Medicament (ADC) anti-CD68 (Teoretic/Preclinic incipient) (27,28)

O strategie principală este inhibarea recrutării TAMs prin blocarea axei de semnalizare a factorului de stimulare a coloniilor 1 (CSF1) și a receptorului său (CSF1R), care este esențială pentru diferențierea și supraviețuirea monocitelor și macrofagelor.(24,26,29) Inhibitorii de CSF1R, cum ar fi pexidartinib

sau vimseltinib, au demonstrat în studii preclinice și clinice capacitatea de a reduce drastic densitatea TAMs în TME, ceea ce duce la inhibarea creșterii tumorale și la creșterea infiltrării de limfocite T CD8+ citotoxice (23,24,30,31).

O altă abordare vizează creșterea capacității fagocitare a TAMs prin blocarea semnalelor pro-fagocitare. Axa CD47-SIRPα reprezintă un punct de control major al imunității înnăscute. CD47, supraexprimat pe multe celule canceroase, se leagă de receptorul SIRPα de pe macrofage, transmițând un semnal inhibitor care previne fagocitoza.(32,33) Anticorpii monoclonali anti-CD47 (ex. magrolimab) blochează această interacțiune, permițând macrofagelor să recunoască și să elimine celulele tumorale.(34,35) Această strategie are un potențial sinergic deosebit în combinație cu anticorpi specifici tumorii, cum ar fi trastuzumab, deoarece poate amplifica fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (ADCP).(36)

Având în vedere că pacientele cu DZT2 prezintă o încărcătură tumorală de TAMs deosebit de mare, strategiile de depleție (inhibitori CSF1R) sau de dezinhibare a fagocitozei (anti-CD47) ar putea fi deosebit de eficiente în acest subgrup. Aceste terapii ar putea reseta fundamental peisajul imun supresiv, transformând pacientele cu DZT2 în candidate ideale pentru trialuri clinice care investighează aceste clase de medicamente.

În perspectivă, țintirea directă a proteinei CD68 ar putea reprezenta o strategie viitoare. Tehnologia conjugatelor anticorp-medicament (ADC), care a revoluționat tratamentul CM prin țintirea antigenelor de pe celulele tumorale (ex. HER2, Trop-2), ar putea fi adaptată (36–40). Un ADC anti-CD68 ar putea livra selectiv un agent citotoxic puternic către TAMs, ducând la depleția lor precisă în TME, cu o toxicitate sistemică redusă.

Concluzii

Acest studiu demonstrează că infiltratul macrofagic CD68+ este un component critic al microambianței tumorale în cancerul mamar, acționând ca un factor de prognostic negativ robust. Densitatea crescută a acestor celule este direct corelată cu o biologie tumorală mai agresivă, incluzând un grad histologic înalt, o rată de proliferare crescută și, în special în contextul diabetului zaharat de tip 2, un potențial metastatic accentuat. Prezența DZT2 nu doar că amplifică densitatea TAMs, ci pare să le specializeze funcțional către un fenotip pro-metastatic, subliniind interacțiunea complexă dintre metabolismul sistemic și imunitatea locală. Rolul pleiotropic al TAMs CD68+ în promovarea angiogenezei, invaziei și imunosupresiei le consacră ca o țintă terapeutică de mare interes. Strategiile emergente, care vizează inhibarea recrutării, reprogramarea fenotipică sau dezinhibarea funcției lor fagocitare, deschid noi orizonturi pentru tratamentul personalizat al cancerului mamar. Aceste abordări au potențialul de a remodela TME dintr-un mediu permisiv într-unul ostil tumorii, oferind speranțe pentru îmbunătățirea răspunsului la terapiile convenționale și imune, în special la pacientele vulnerabile cu comorbidități metabolice.

Referințe:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.

2. Day NE. Overdiagnosis and breast cancer screening. Breast Cancer Research. 30 august 2005; 7(5):228.

3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 4 martie 2011;144(5):646-74.

4. Yang X, Chen MW, Terry S, Vacherot F, Bemis DL, Capodice J, et al. Erratum: Complex regulation of human androgen receptor expression by Wnt signaling in prostate cancer cells. Oncogene. iulie 2006;25(30):4256-4256.

5. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [citat 11 septembrie 2025]. Disponibil la: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.23.7370

6. Mahmoud SMA, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AHS, et al. Tumor-Infiltrating CD8+ Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. JCO. 20 mai 2011;29(15):1949-55.

7. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Annals of Oncology. 1 februarie 2015;26(2):259-71.

8. Alhanafy S, Hany H, Nasef K, El-Salkh I, El-Hawary AK. Immunohistochemical Expression of CD47 and CD68 in Breast Carcinoma and Their Prognostic Value. Asian Pac J Cancer Prev. 2024;25(7):2515-27.

9. Stavrou M, Constantinidou A. Tumor associated macrophages in breast cancer progression: implications and clinical relevance. Front Immunol. 9 iulie 2024;15:1441820.

10. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. Cellular Immunology. 1 mai 2017;315:18-26.

11. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. iulie 2008;454(7203):428-35.

12. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 1 noiembrie 2019 [citat 11 septembrie 2025];157. Disponibil la: https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31230-6/fulltext

13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.

14. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 1 mai 2004;27(5):1047-53.

15. Rastad H, Samimisedeh P, Alan MS, Afshar EJ, Ghalami J, Hashemnejad M, et al. The role of lncRNA CERS6-AS1 in cancer and its molecular mechanisms: A systematic review and meta-analysis. Pathology - Research and Practice. 1 ianuarie 2023;241:154245.

16. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 1 aprilie 2015;3(4):275-85.

17. Alhanafy S, Hany H, Nasef K, El-Salkh I, El-Hawary AK. Immunohistochemical Expression of CD47 and CD68 in Breast Carcinoma and Their Prognostic Value. Asian Pac J Cancer Prev. 2024;25(7):2515-27.

18. Ni C, Yang L, Xu Q, Yuan H, Wang W, Xia W, et al. CD68- and CD163-positive tumor infiltrating macrophages in non-metastatic breast cancer: a retrospective study and meta-analysis. J Cancer. 2019;10(19):4463-72.

19. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. februarie 2011;11(2):98-107.

20. The role of tumor-associated macrophages in breast carcinoma invasion and metastasis - PMC [Internet]. [citat 11 septembrie 2025]. Disponibil la: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4525881/

21. Chen J, Yao Y, Gong C, Yu F, Su S, Chen J, et al. CCL18 from Tumor-Associated Macrophages Promotes Breast Cancer Metastasis via PITPNM3. Cancer Cell. 12 aprilie 2011;19(4):541-55.

22. Strachan DC, Ruffell B, Oei Y, Bissell MJ, Coussens LM, Pryer N, et al. CSF1R inhibition delays cervical and mammary tumor growth in murine models by attenuating the turnover of tumor-associated macrophages and enhancing infiltration by CD8+ T cells. Oncoimmunology. 1 decembrie 2013;2(12):e26968.

23. Gelderblom H, Razak AA, Taylor MH, Bauer TM, Wilky B, Martin-Broto J, et al. CSF1R Inhibition in Patients with Advanced Solid Tumors or Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Phase I Study of Vimseltinib. Clin Cancer Res. 13 septembrie 2024;30(18):3996-4004.

24. Strachan DC, Ruffell B, Oei Y, Bissell MJ, Coussens LM, Pryer N, et al. CSF1R inhibition delays cervical and mammary tumor growth in murine models by attenuating the turnover of tumor-associated macrophages and enhancing infiltration by CD8+ T cells. Oncoimmunology. 1 decembrie 2013;2(12):e26968.

25. Zhan C, Jin Y, Xu X, Shao J, Jin C. Antitumor therapy for breast cancer: Focus on tumor-associated macrophages and nanosized drug delivery systems. Cancer Med. 16 februarie 2023;12(10):11049-72.

26. Kaur S, Elkahloun AG, Singh SP, Chen QR, Meerzaman DM, Song T, et al. A function-blocking CD47 antibody suppresses stem cell and EGF signaling in triple-negative breast cancer. Oncotarget. 31 ianuarie 2016;7(9):10133-52.

27. Li N, Yang L, Zhao Z, Du T, Liang G, Li N, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer: current evidence and future directions. Exp Hematol Oncol. 20 martie 2025;14(1):41.

28. Monteiro MR, Nunes NCC, Junior AA da S, Fêde AB de S, Bretas G de O, Souza C de P, et al. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: A Comprehensive Review of How to Selectively Deliver Payloads. Breast Cancer (Dove Med Press). 2024;16:51-70.

29. Upton R, Banuelos A, Feng D, Biswas T, Kao K, McKenna K, et al. Combining CD47 blockade with trastuzumab eliminates HER2-positive breast cancer cells and overcomes trastuzumab tolerance. Proc Natl Acad Sci U S A. 20 iulie 2021;118(29):e2026849118.

30. Li MY, Ye W, Luo KW. Immunotherapies Targeting Tumor-Associated Macrophages (TAMs) in Cancer. Pharmaceutics. 27 iunie 2024;16(7):865.

31. Zhan C, Jin Y, Xu X, Shao J, Jin C. Antitumor therapy for breast cancer: Focus on tumor-associated macrophages and nanosized drug delivery systems. Cancer Med. 16 februarie 2023;12(10):11049-72.

32. Yuan J, He H, Chen C, Wu J, Rao J, Yan H. Combined high expression of CD47 and CD68 is a novel prognostic factor for breast cancer patients. Cancer Cell Int. 11 septembrie 2019;19:238.

33. Kaur S, Reginauld B, Razjooyan S, Phi T, Singh SP, Meyer TJ, et al. Effects of a humanized CD47 antibody and recombinant SIRPα proteins on triple negative breast carcinoma stem cells. Front Cell Dev Biol. 2024;12:1356421.

34. Kaur S, Elkahloun AG, Singh SP, Chen QR, Meerzaman DM, Song T, et al. A function-blocking CD47 antibody suppresses stem cell and EGF signaling in triple-negative breast cancer. Oncotarget. 31 ianuarie 2016;7(9):10133-52.

35. Li N, Yang L, Zhao Z, Du T, Liang G, Li N, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer: current evidence and future directions. Exp Hematol Oncol. 20 martie 2025;14(1):41.

36. Monteiro MR, Nunes NCC, Junior AA da S, Fêde AB de S, Bretas G de O, Souza C de P, et al. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: A Comprehensive Review of How to Selectively Deliver Payloads. Breast Cancer (Dove Med Press). 2024;16:51-70.

37. Maldonado M del M, Schlom J, Hamilton DH. Blockade of tumor-derived colony-stimulating factor 1 (CSF1) promotes an immune-permissive tumor microenvironment. Cancer Immunol Immunother. 28 iulie 2023;72(10):3349-62.

38. Chen Y, Klingen TA, Aas H, Wik E, Akslen LA. CD47 and CD68 expression in breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes, blood vessel invasion, detection mode, and prognosis. J Pathol Clin Res. mai 2023;9(3):151-64.

39. Chen C, Wang R, Chen X, Hou Y, Jiang J. Targeting CD47 as a Novel Immunotherapy for Breast Cancer. Front Oncol. 4 iulie 2022;12:924740.

40. Abelman RO, Medford A, Spring L, Bardia A. Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Spotlight on HER2. Cancer J. 1 decembrie 2022;28(6):423-8.

CANCERUL MAMAR – CELE MAI IMPORTANTE CERCETĂRI PREZENTATE LA ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY) 2025

https://doi.org/10.67266/onco25.43

Bulat Iurie[1]**,** dr. hab. șt.med., profesor cercetător,

[1] IMSP Institutul Oncologic

Rezumat: Aici sunt prezentate rezultatele studiilor clinice de fază 3 SERENA-6 (cancer mamar avansat cu receptor hormonal pozitiv/HER2 negativ), DESTINY-Breast09 (cancer mamar avansat sau metastatic HER2-pozitiv), ASCENT-04/KEYNOTE-D19 (cancer mamar triplu negativ PD-L1-pozitiv), VERITAC-2 (cancer mamar avansat cu mutație *ESR1*, ER-pozitiv/HER2-negativ), neoCARHP (cancer de sân HER2-pozitiv în stadiu incipient) raportate la ASCO2025 și o analiză a actualizării ghidului ASCO de practică clinică, care descrie un rol mai limitat al biopsiei ganglionului limfatic santinelă în cancerul de sân în stadiu incipient, publicat în Journal of Clinical Oncology în aprilie 2025.

Cuvinte cheie: cancer mamar cu receptor hormonal pozitiv/HER2-negativ, cancer mamar HER2-pozitiv, cancer mamar triplu negativ, mutație *ESR1*, hormonoterapie, imunoterapie, chimioterapie, ganglionul limfatic santinelă.

Abstract: Breast cancer – the most important research presented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025

Here are the results of the phase 3 clinical trials SERENA-6 (hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer), DESTINY-Breast09 (HER2-positive advanced or metastatic breast cancer), ASCENT-04/KEYNOTE-D19 (PD-L1-positive triple-negative breast cancer), VERITAC-2 (ESR1-mutated, ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer), neoCARHP (HER2-positive breast cancer in early-stage) reported at ASCO2025 and an analysis of the ASCO clinical practice guideline update describing a more limited role of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer, published in the Journal of Clinical Oncology in April 2025.

Keywords: hormone receptor positive/HER2-negative breast cancer, HER2-positive breast cancer, triple negative breast cancer, ESR1 mutation, hormone therapy, immunotherapy, chemotherapy, sentinel lymph node.

În acest articol este prezentată analiza succintă a celor mai importante cercetări dedicate tratamentului cancerului mamar și unele comentarii prezentate la Conferința anuală ASCO 2025.

SERENA-6: Trecerea la camizestrant, ghidată de ctADN, înainte de progresia clinică, îmbunătățește rezultatele în cancerul de sân avansat cu mutație *ESR1*, HR-pozitiv/HER2-negativ (Nicholas Turner, Erica Mayer, Yeon Hee Park et al., Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent *ESR1* mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA4)).

Studiul a inclus 315 paciente cu cancer mamar avansat HR-pozitiv/HER2-negativ, care primiseră cel puțin 6 luni de terapie de primă linie cu un inhibitor CDK4/6 și la care s-a constatat o mutație *ESR1* în timpul supravegherii ctADN. La prima analiză intermediară, supraviețuirea medie fără progresie (PFS) a crescut de la 9,2 luni în brațul, care a continuat terapia inițială la 16,0 luni în brațul care a trecut la camizestrant plus inhibitorul CDK4/6. Această diferență se exprimă printr-o reducere relativă de 56% a

riscului de progresie a bolii sau de deces (HR 0,44, CI 95% [0,31, 0,60]; $P < 0,00001$), îndeplinind criteriul principal de evaluare al studiului (Figura 1).

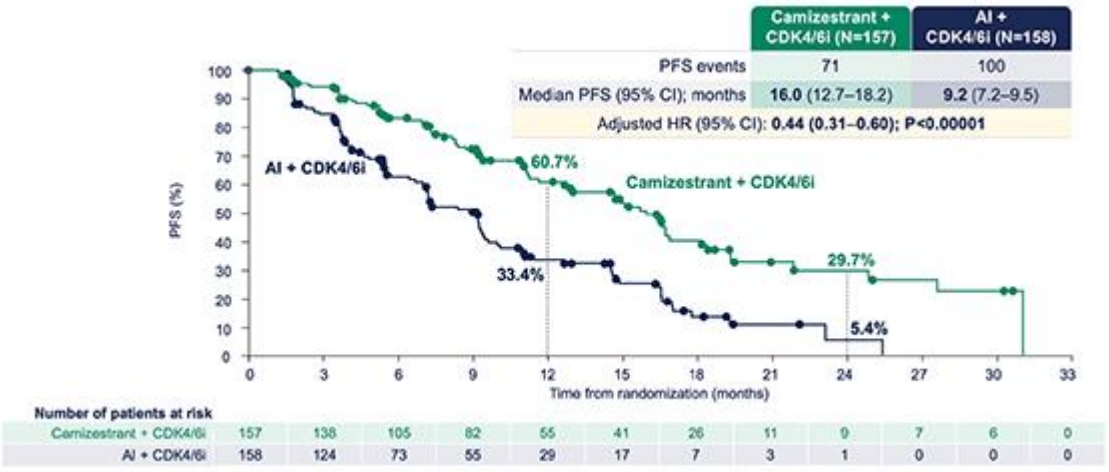


Figura 1. Criteriu principal de evaluare SERENA-6: PFS evaluată de investigator

Abrevieri: IA, inhibitor de aromatază; PFS, supraviețuire fără progresia bolii.

Nicholas C. Turner, MD, PhD, de la Spitalul Royal Marsden din Regatul Unit, a prezentat concluziile SERENA-6. „Pacienții cu cancer mamar avansat au o nevoie urgentă de noi tratamente care să întârzie progresia bolii în cadrul terapiilor endocrine de primă linie". „Rezultatele studiului SERENA-6 arată că trecerea de la un inhibitor de aromatază (IA) la camizestrant în combinație cu oricare dintre cei 3 inhibitori CDK4/6 după apariția unei mutații *ESR1* întârzie progresia bolii și extinde beneficiile tratamentului de primă linie, reprezentând o potențială nouă strategie de tratament." O mare parte din cazurile de cancer la sân – aproximativ 70% – sunt HR-pozitive/HER2-negative [1]. Tratamentul standard de primă linie implică un inhibitor CDK4/6 în combinație cu un inhibitor al estrogenului (IA), care suprimă sinteza lui. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu IA, aproximativ 40 % dintre paciente dezvoltă mutații dobândite în cadrul *ESR1*, gena care codifică ERα, ceea ce duce la activarea ERα independentă de estrogen și, în cele din urmă, la progresia bolii [2-4]. Camizestrant este un degradant selectiv al receptorilor de estrogen de generație următoare, aflat în stadiu experimental, conceput pentru a degrada atât ERα de tip sălbatic, cât și pe cel mutat, abordând un mecanism cheie al rezistenței la tratament. Apariția mutațiilor de rezistență este cunoscută de mult timp ca precedând detectarea clinică a bolii progresive cu luni, într-o varietate de tumori maligne.

SERENA-6 se bazează pe studiul PADA-1 anterior, care a arătat că trecerea de la IA de primă linie plus palbociclib la fulvestrant plus palbociclib la detectarea mutațiilor *ESR1* la nivelul ctADN-ului, dar înainte de progresia bolii detectabilă clinic, a îmbunătățit semnificativ PFS [5]. Înainte de repartizarea aleatorie, peste 3.000 de paciente cu cancer mamar avansat HR-pozitiv/HER2-negativ, care primiseră cel puțin 6 luni de inhibitor (IA) (anastrozol sau letrozol) plus un inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib sau abemaciclib) ca tratament inițial, au fost evaluate pentru mutații *ESR1* utilizând ctADN la fiecare 2 până la 3 luni, în același timp cu care se prezentau pentru imagistică de rutină. Odată ce un număr suficient de paciente au fost testate pozitiv pentru mutații *ESR1* în absența progresiei clinice, acestea au fost repartizate aleatoriu pentru a continua regimul actual sau pentru a trece de la IA la camizestrant, menținând în același timp același inhibitor CDK4/6. Pacienții au fost stratificați înainte de repartizarea aleatorie în funcție de mai mulți factori, inclusiv boala viscerală, momentul detectării mutației *ESR1*, durata terapiei de primă linie și inhibitorul specific CDK4/6 primit. Dintre cei 315 pacienți înrolați, aproximativ 62% urmaseră regimul inițial de IA plus inhibitori CDK4/6 timp de ≥ 18

luni, aproximativ 76% primind palbociclib ca inhibitor CDK4/6. Îmbunătățirea PFS observată la nivelul populației generale odată cu schimbarea timpurie a tratamentului s-a manifestat în toate subgrupurile cheie de pacienți. Trecerea la regimul cu camizestrant a crescut, de asemenea, PFS2, definită ca timpul de la repartizarea aleatorie până la progresia bolii în terapia de linia a doua, deși acest lucru nu a îndeplinit pragul de semnificație statistică la analiza intermediară (HR 0,52, CI 95% [0,33, 0,81]; *P* = 0,0038). La 12 luni după repartizarea aleatorie, 85,4% dintre pacienții din brațul cu camizestrant nu au prezentat progresia bolii în terapia de linia a doua, comparativ cu 74,4% dintre pacienții din brațul cu IA. Datele nu sunt încă suficient de mature pentru a determina dacă îmbunătățirile PFS se vor traduce într-un beneficiu al OS. Un alt criteriu de evaluare cheie de interes în studiul SERENA-6 a fost timpul până la deteriorarea calității vieții pacientului în timpul tratamentului, care a apărut 16,6 luni mai târziu la pacienții care au trecut la regimul cu camizestrant, comparativ cu cei care au continuat regimul cu IA (Figura 2).

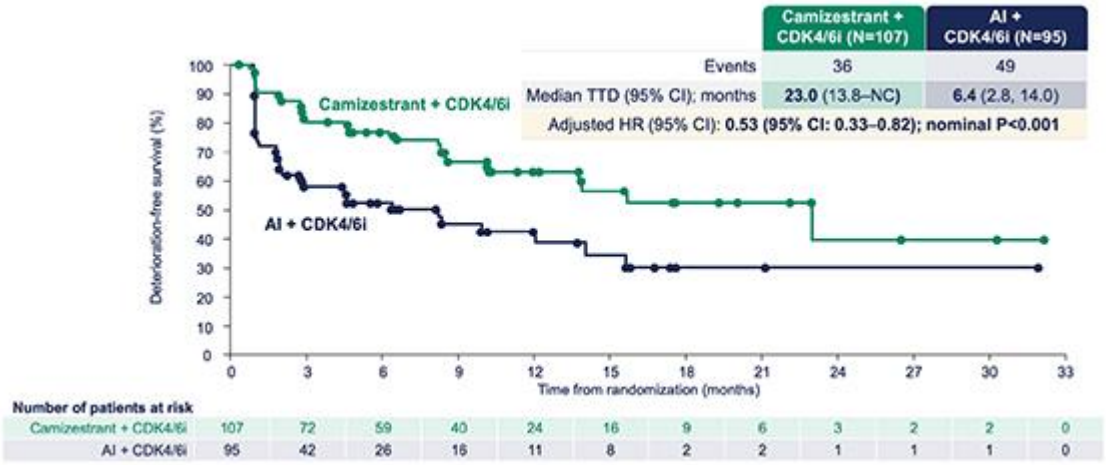


Figura 2. Criteriu de evaluare exploratoriu SERENA-6: Timpul până la deteriorarea stării generale de sănătate/calității vieții

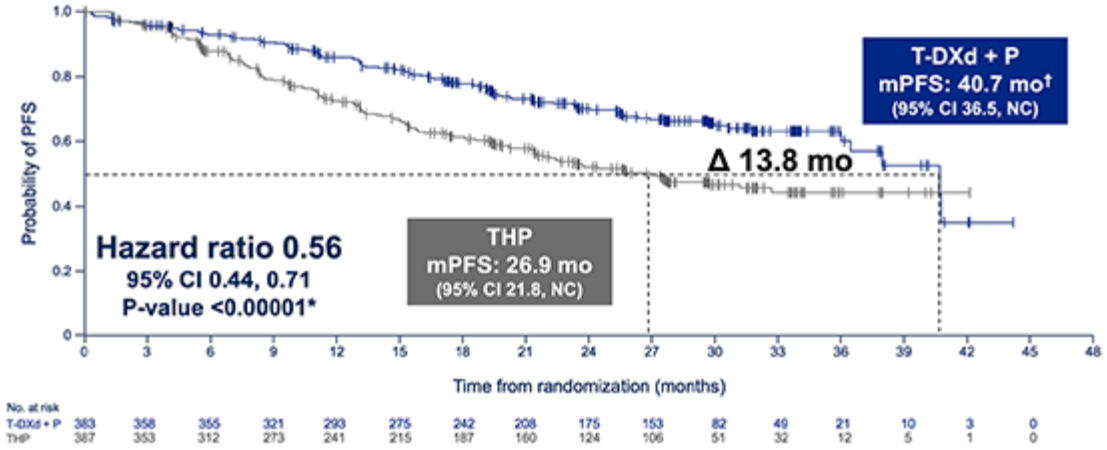
Abrevieri: AI, inhibitor de aromatază; CDK4/6i, inhibitor CDK4/6; *ESR1* m, mutație *ESR1* ; NC, necalculabil; PFS2, a doua supraviețuire fără progresia bolii; TTD, timp până la deteriorare.

Camizestrantul a fost în general bine tolerat, doar 1,3% dintre pacienți întrerupând administrarea agentului din cauza evenimentelor adverse. Evenimentele adverse de gradul ≥ 3 au apărut mai frecvent în brațul tratat cu camizestrant comparativ cu brațul tratat cu IA (60,0% vs 45,8%), dar acest lucru a fost în concordanță cu o expunere la tratament mai lungă în brațul experimental, cu aproximativ 4 luni. Evenimentele adverse grave au apărut la rate similare în brațele respective (10,3% vs 12,3%). Fotopsia, un efect secundar unic al camizestrantului, a apărut la 20% dintre pacienți.

DESTINY-Breast09: Trastuzumab Deruxtecan Plus Pertuzumab stabilește un nou standard de primă linie în cancerul de sân metastatic HER2-pozitiv (Sara Tolaney, Zefei Jiang, Qingyuan Zhang et al., Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2–positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA1008)).

DESTINY-Breast09 este primul studiu clinic din ultimii zece ani, care demonstrează o îmbunătățire semnificativă clinic a rezultatelor pentru un grup larg de paciente cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv, ca tratament de primă linie. Tratamentul inițial cu trastuzumab deruxtecan (T-DXd) plus

pertuzumab a determinat o îmbunătățire de 13,8 luni a PFS comparativ cu regimul standard format din un taxan plus trastuzumab și pertuzumab (THP). Rezultatele inițiale ale studiului clinic de fază 3 DESTINY-Breast09 au arătat, că tratamentul de primă linie cu T-DXd plus pertuzumab prelungește supraviețuirea fără progresie (PFS) cu mai mult de 1 an în comparație cu THP - standardul actual de îngrijire, stabilit în studiul CLEOPATRA din 2012 [6]. Aceste constatări nu numai că au îndeplinit criteriul principal de evaluare a studiului la analiza intermediară, dar poziționează și T-DXd plus pertuzumab ca un nou standard de tratament. După o perioadă mediană de urmărire de 29,0 luni, mediana PFS evaluată central, în regim orb și independent, a atins 40,7 luni cu T-DXd plus pertuzumab față de 26,9 luni cu THP - o îmbunătățire semnificativă clinic de 13,8 luni (Figura). Această diferență între brațe se traduce printr-o reducere cu 44% a riscului de progresie a bolii sau de deces în cazul schemei terapeutice cu T-DXd plus pertuzumab (HR 0,56, CI 95% [0,44, 0,71]; *P* < 0,00001).



Figură. Criteriu principal de evaluare în DESTINY-BREAST09: PFS conform BICR.

Abrevieri: BICR, evaluare centrală independentă, orb; mo, luni; mPFS, supraviețuire mediană fără progresia bolii; NC, necalculabil; P, pertuzumab; PFS, supraviețuire fără progresia bolii; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; THP, taxani/trastuzumab/pertuzumab.*Test log-rank stratificat. O valoare P de <0,00043 a fost necesară pentru superioritatea analizei intermediare. † Estimarea mediană a PFS pentru T-DXd + P este probabil să se modifice la analiza actualizată.

Sara M. Tolaney, doctor în medicină, de la Institutul de Cancer Dana-Farber și Spitalul Brigham and Women's, a prezentat rezultatele studiului DESTINY-Breast09. „Având în vedere aproape dublarea duratei de control al bolii prin utilizarea T-DXd plus pertuzumab comparativ cu standardul actual, THP, există planuri de a colabora cu autoritățile sanitare și de a urma procesul de aprobare reglementată. Aceasta ar reprezenta o schimbare de paradigmă, deoarece THP a fost o abordare terapeutică standard timp de peste un deceniu …”. Beneficiul PFS produs de T-DXd plus pertuzumab a putut fi observat la toate subgrupurile de pacienți. Îmbunătățirile suplimentare cu T-DXd plus pertuzumab față de THP au inclus o rată generală de răspuns mai mare (85,1% vs 78,6%), o rată completă de răspuns mai mare (15,1% vs 8,5%) și o durată mediană a răspunsului mai lungă (39,2 vs 26,4 luni). Nu au apărut noi semnale de siguranță în cazul administrării T-DXd plus pertuzumab în tratamentul de primă linie. De asemenea, profilul de siguranță pentru combinație nu a diferit semnificativ de cel al THP, pe baza ratelor similare de evenimente adverse de gradul 3 sau superior apărute în timpul tratamentului (54,9% vs 52,4%) și evenimente adverse grave apărute în timpul tratamentului (27,0% vs 25,1%). O diferență între grupuri a apărut, de asemenea, în ceea ce privește boala pulmonară interstițială (BPI), un eveniment advers de interes special asociat cu T-DXd. BPI asociată medicamentului a apărut la 12,1% dintre pacienții, care au primit T-DXd plus pertuzumab, comparativ cu 1,0% la pacienții, care au primit THP.

Claudine Isaacs, doctor în medicină, de la Centrul Oncologic Lombardi din cadrul Universității Georgetown, a discutat implicațiile clinice ale descoperirilor studiului DESTINY-Breast09. „Acestea sunt date incredibil de impresionante. Nu există nicio îndoială că T-DXd este un medicament extrem de puternic și a revoluționat modul în care tratăm pacienții cu cancer de sân HER2-pozitiv.” Ea a explicat că, de obicei, pacientele beneficiază de o calitate a vieții excepțională în urma schemei CLEOPATRA, deoarece primesc chimioterapie doar 4 până la 6 luni, apoi trec la tratament de întreținere cu trastuzumab plus pertuzumab. În studiul DESTINY-Breast09, pacientele au continuat să primească T-DXd continuu plus pertuzumab timp de o medie de aproximativ 3,5 ani. De asemenea, ea a subliniat că DESTINY-Breast03 a stabilit o PFS medie de 28,8 luni numai cu T-DXd în linia a doua [7].

T-DXd, un conjugat puternic de anticorp-medicament, care vizează HER2, și-a creat o prezență solidă în tratamentul cancerului de sân metastatic cu niveluri variabile de expresie a HER2. Cu toate acestea, toate indicațiile pentru T-DXd necesită ca pacientele să fi primit anterior un anumit tip de tratament sistemic în contextul metastatic sau adjuvant înainte de a fi eligibile pentru T-DXd. Există de mult timp interes pentru mutarea T-DXd în tratamentul de primă linie în cazul metastazelor pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului, iar DESTINY-Breast09 a fost conceput pentru a testa acest lucru.

Studiul a cuprins un efort global, înscriind 1.157 de pacienți din 283 de centre din întreaga lume. Persoanele eligibile aveau boală HER2-pozitivă confirmată, nu au fost tratate anterior cu chimioterapie sau terapie direcționată HER2 în contextul metastatic și nu au utilizat mai mult de o linie anterioară de terapie endocrină în contextul metastatic. După stratificarea în funcție de boală de novo versus boală recurentă, statusul receptorilor hormonali și statusul mutației *PIK3CA*, pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 1:1:1 pentru a primi doar T-DXd, T-DXd plus pertuzumab sau THP.

Tratamentul de primă linie Sacituzumab Govitecan + Pembro îmbunătățește semnificativ PFS față de chimioterapie + Pembro la pacienții cu cancer mamar triplu negativ avansat cu nivelul PD-L1 pozitiv. (Sara Tolaney, Evandro de Azambuja, Kevin Kalinsky et al. Sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) + pembro in previously untreated PD-L1–positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA109)).

„Rezultatele studiului ASCENT-04 susțin SG/pembro ca un potențial nou standard de îngrijire pentru pacienții cu TNBC PD-L1-pozitiv, netratat anterior, avansat local, inoperabil sau metastatic”, a declarat autoarea studiului, Sara M. Tolaney, MD, MPH, de la Institutul de Cancer Dana-Farber. Sonya A. Reid, MD, MPH, de la Centrul de Cancer Vanderbilt-Ingram, comentatoare a studiului, a fost de acord. Constatările „evidențiază potențialul utilizării mai timpurii a SG combinat cu pembro în tratamentul de primă linie la pacienții cu TNBC metastatic PD-L1-pozitiv”.

Există o necesitate de terapii mai eficiente pentru pacienții cu TNBC metastatic. Deși adăugarea de pembro la chimioterapie îmbunătățește rezultatele în comparație cu chimioterapia singură la pacienții cu TNBC PD-L1-pozitiv netratat anterior, aproximativ jumătate dintre pacienții cu TNBC nu primesc o terapie de linia a doua [8, 9]. În mod încurajator, în studiul ASCENT, conjugatul SG, anticorp-medicament direcționat către TROP2, a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea generală (OS) față de chimioterapie la pacienții cu TNBC tratat anterior [10]. SG este aprobat de FDA din SUA pentru pacienții cu TNBC inoperabil, avansat local sau metastatic care au primit 2 sau mai multe terapii anterioare, inclusiv cel puțin 1 pentru boala metastatică [11].

Un total de 443 de pacienți au fost repartizați aleatoriu la una dintre următoarele scheme de tratament: cicluri de 21 de zile cu 10 mg/kg de SG intravenos în zilele 1 și 8 plus 200 mg de pembro în ziua 1 (221 de pacienți) sau chimioterapie (paclitaxel, nab-paclitaxel sau gemcitabină/carboplatină) plus 200 mg de pembro în ziua 1 la fiecare 21 de zile (222 de pacienți). Pacienții au fost stratificați în funcție de boala metastatică de novo, recurența în decurs de 6 până la 12 luni sau recurența după mai mult de

12 luni; locația geografică; și expunerea anterioară la terapie anti-PD-L1 sau anti-PD-1. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii (confirmată printr-o evaluare centrală independentă, oarbă) sau până la apariția toxicității. Pacienții din brațul de chimioterapie au putut alege să treacă la monoterapie cu SG de linia a doua, care a fost furnizată în cadrul studiului clinic. După o perioadă mediană de urmărire de 14,0 luni, studiul și-a atins criteriul principal de evaluare, demonstrând o îmbunătățire semnificativă a PFS mediane cu SG/pembro versus chimioterapie/pembro (11,2 vs 7,8 luni; HR 0,65, CI 95% [0,51, 0,84]; $P < 0,001$). În analizele pe subgrupuri, beneficiul PFS cu SG/pembro a fost observat în majoritatea grupurilor prespecificate. Datele privind OS erau incomplete la momentul analizei, iar 43% dintre pacienții din brațul de control trecuseră la monoterapie cu SG până la momentul limită de colectare a datelor. Însă cercetătorii au observat o tendință a OS îmbunătățită cu SG/Pembro comparativ cu chimioterapie/Pembro (HR 0,89, CI 95%, [0,62, 1,29]). SG/pembro a demonstrat și îmbunătățiri numerice față de chimioterapie/pembro în ceea ce privește alte rezultate, inclusiv durata mediană a răspunsului (16,5 vs 9,2 luni) și rata de răspuns obiectiv (60% vs 53%).

Rezultatele privind siguranța au fost în concordanță cu profilurile de toxicitate cunoscute ale fiecărui medicament și nu au fost raportate noi semnale. Deși SG/pembro a fost asociat cu rate mai mari de evenimente adverse grave legate de tratament comparativ cu chimioterapie/pembro (28% vs 19%), ratele altor rezultate privind siguranța au fost mai mici cu SG/pembro comparativ cu chimioterapie/pembro, inclusiv evenimente adverse apărute în timpul tratamentului, care au dus la întreruperea lui (12% vs 31%) și evenimente adverse apărute în timpul tratamentului care au dus la reducerea dozei (35% vs 44%).

VERITAC-2: Vepdegestrantul oferă o supraviețuire fără progresie (PFS) semnificativ mai lungă decât fulvestrantul în cancerul de sân avansat cu mutație *ESR1*, ER-pozitiv/HER2-negativ. (Erika Hamilton, Michelino De Laurentiis, Komal Jhaveri et al. Vepdegestrant, a PROTAC estrogen receptor (ER) degrader, vs fulvestrant in ER-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative advanced breast cancer: Results of the global, randomized, phase 3 VERITAC-2 study. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA1000)).

Vepdegestrantul este un compus oral inovator care utilizează tehnologia PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera) pentru a viza receptorul de estrogen (RE) pentru distrugere. În studiul randomizat de fază 3 VERITAC-2, tratamentul oral o dată pe zi cu vepdegestrant a dus la o îmbunătățire statistic și clinic semnificativă a PFS - criteriul principal de evaluare - comparativ cu fulvestrant administrat intramuscular lunar la pacientele cu cancer mamar avansat ER-pozitiv/HER2-negativ care prezintă mutații *ESR1*. În acest subgrup de 270 de paciente, PFS mediană a atins 5,0 luni cu vepdegestrant, comparativ cu 2,1 luni cu fulvestrant, ceea ce se traduce printr-o reducere relativă de 43% a riscului de progresie a bolii sau deces (Figura 1; HR 0,57, CI 95% [0,42, 0,77]; $P = 0,0001$).

„În prezent, opțiunile de tratament pentru pacienții cu mutații *ESR1* în acest context al bolii sunt limitate, existând o singură terapie aprobată disponibilă. Aceste date din studiul VERITAC-2 susțin potențialul clinic al monoterapiei cu vepdegestrant la această populație de pacienți”, a remarcat Erika P. Hamilton, MD, de la Institutul de Cercetare Sarah Cannon, care a prezentat rezultatele VERITAC-2.

Spre deosebire de fulvestrant, degradant selectiv al reticulului endoplasmatic (SERD) ce se leagă de proteina RE și o vizează indirect pentru distrugere de către proteazom, vepdegestrantul se leagă simultan de RE și de ubiquitin ligaza E3, care apoi marchează direct RE pentru degradarea proteazomală. Acest mecanism mai eficient ar putea explica rezultatele superioare în boala cu mutație *ESR1* .

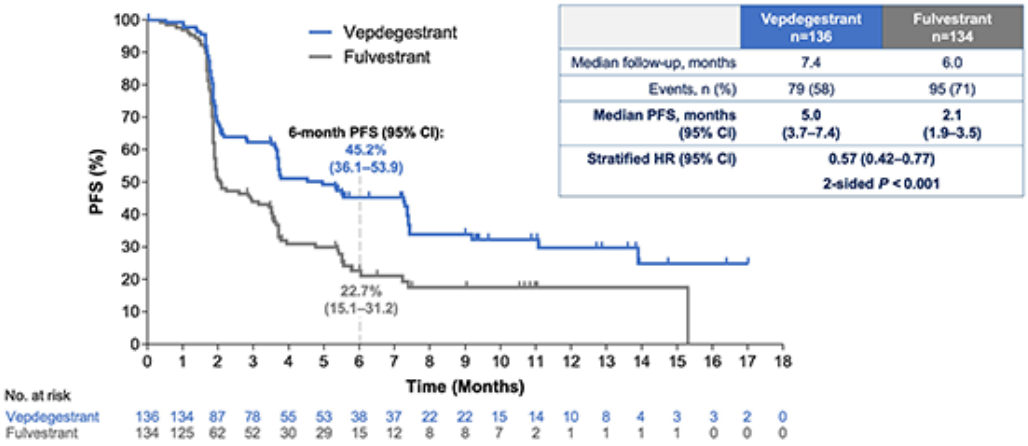
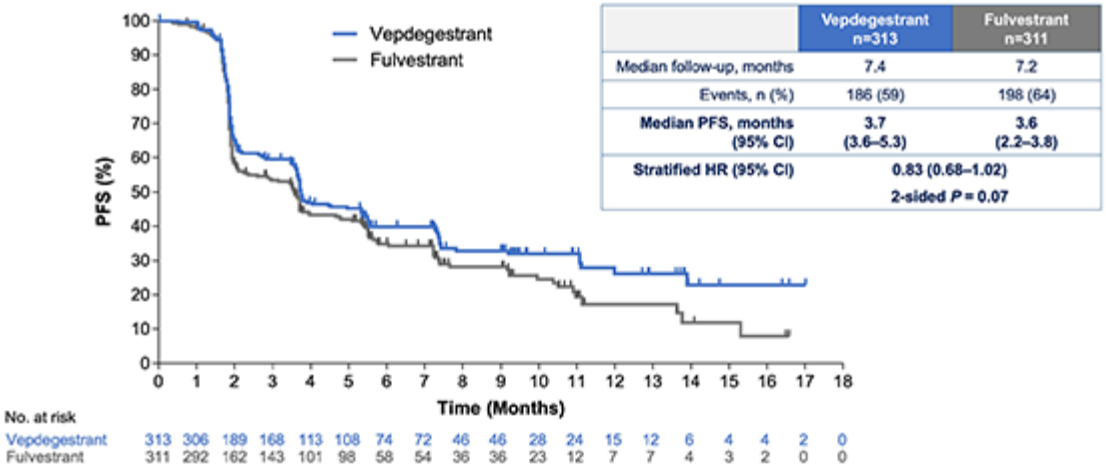


Figura 1. Criteriu principal de evaluare VERITAC-2: PFS conform BICR la pacienții cu m*ESR1*

Abrevieri: BICR, evaluare centrală independentă, orb; *ESR1* m, mutație *ESR1* ; PFS, supraviețuire fără progresia bolii.

„Vepdegestrant este primul și singurul PROTAC evaluat într-un studiu clinic de fază 3 până în prezent, precum și primul degradant PROTAC ER evaluat la pacienții cu cancer de sân”, a declarat Dr. Hamilton. Doctorul William Gradishar, de la Facultatea de Medicină Feinberg a Universității Northwestern, care a discutat despre studiu, a explicat că vepdegestrantul este una dintre numeroasele terapii endocrine experimentale care se apropie de finalul dezvoltării clinice pentru cancerul de sân avansat ER-pozitiv/HER2-negativ. „Atracția vepdegestrantului constă în capacitatea sa de a oferi activitate antitumorală cu o toxicitate mai mică, permițându-ne să amânăm sau chiar să evităm trecerea la chimioterapie”, a spus el. Rezistența la terapia endocrină este adesea determinată de mutațiile *ESR1* dobândite, care apar la aproximativ 40% până la 50% dintre pacienți după expunerea anterioară la inhibitori CDK4/6 plus terapie endocrină, a explicat Dr. Hamilton.

Studiul VERITAC-2 a inclus paciente cu cancer mamar avansat ER-pozitiv/HER2-negativ, tratate anterior cu un inhibitor CDK4/6 plus terapie endocrină. Pacientele ar fi putut primi o linie suplimentară de terapie endocrină, dar au fost excluse dacă au fost tratate anterior cu un SERD în orice context sau cu chimioterapie în contextul avansat. Înainte de repartizarea aleatorie, pacienții au fost stratificați în funcție de prezența unei mutații *ESR1* și de prezența bolii viscerale. Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie (PFS) printr-o evaluare centrală independentă, orb, care a fost evaluată inițial la pacienții cu mutații *ESR1* și apoi la toți pacienții dacă ipotezele statistice au fost îndeplinite. Dincolo de criteriul principal de evaluare a PFS, vepdegestrantul a îmbunătățit anumite criterii de evaluare secundare în populația cu mutații *ESR1*. Vepdegestrantul a crescut semnificativ rata de răspuns obiectiv față de fulvestrant (18,6% vs 4,0%; $P = 0,001$), precum și rata beneficiului clinic atunci când s-a luat în considerare boala stabilă (42,1% vs 20,2%; $P < 0,001$). Supraviețuirea generală, un criteriu de evaluare secundar cheie, rămâne imatură, fiind surprinse doar aproximativ 20% din evenimentele vizate. În mod notabil, în populația generală de 624 de pacienți din studiul VERITAC-2, rezultatele PFS nu au diferit semnificativ între grupuri. PFS mediană a fost de 3,7 luni cu vepdegestrant și de 3,6 luni cu fulvestrant (HR 0,83, CI 95% [0,68, 1,02]; $P = 0,07$), nereușind să atingă criteriul de evaluare principal (Figura 2).



	Vepdegestrant n=313	Fulvestrant n=311
Median follow-up, months	7.4	7.2
Events, n (%)	186 (59)	198 (64)
Median PFS, months (95% CI)	3.7 (3.6–5.3)	3.6 (2.2–3.8)
Stratified HR (95% CI)	0.83 (0.68–1.02)	
	2-sided *P* = 0.07	

Figura 2. Criteriu principal de evaluare VERITAC-2: PFS conform BICR la toți pacienții

Abrevieri: BICR, evaluare centrală independentă, orb; PFS, supraviețuire fără progresia bolii.

Dr. Hamilton a remarcat, că aceste descoperiri sunt în concordanță cu datele din alte studii comparative recente care au comparat noile SERD cu monoterapia endocrină standard, cum ar fi EMBER-3 și acelERA [12, 13]. Vepdegestrantul a fost relativ bine tolerat de pacienți. Cele mai frecvente evenimente adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) asociate cu PROTAC, comparativ cu fulvestrant, au inclus oboseală (27% vs 16%), creșterea alanin aminotransferazei (14% vs 10%), creșterea aspartat aminotransferazei (14% vs 10%) și greață (13% vs 9%).

Omiterea carboplatinei din terapia neoadjuvantă combinată ar putea fi sigură și eficientă pentru cancerul de sân HER2-pozitiv, în stadiu incipient. (Hong-Fei Gao, Wei Li, Zhiyong Wu et al. De-escalated neoadjuvant taxane plus trastuzumab and pertuzumab with or without carboplatin in HER2-positive early breast cancer (neoCARHP): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA500)).

„neoCARHP este un studiu important deoarece abordează o întrebare despre care discutăm de mult timp, și anume dacă carboplatina adaugă sau nu beneficii tratamentului bazat pe taxani și pe țintirea HER2”, a declarat Sara A. Hurvitz, MD, FACP, comentatoare a studiului, de la Centrul de Cancer Fred Hutchinson din cadrul Centrului Medical al Universității din Washington.

Tratamentul neoadjuvant, compus din chimioterapie și terapie țintită, a devenit intervenția principală pentru pacientele diagnosticate cu cancer de sân în stadiu incipient, cu supraexprimare a HER2 [14]. Mai multe studii clinice, inclusiv NeoSphere și PEONY, au demonstrat, că blocarea dublă a HER2 cu terapiile țintite trastuzumab și pertuzumab, utilizate în combinație cu chimioterapia cu taxani, este o strategie neoadjuvantă importantă pentru aceste paciente [15-17]. Studiile clinice KRISTINE, TRYPHAENA și TRAIN-2 au oferit dovezi suplimentare pentru includerea carboplatinei în combinația triplă de chimioterapie cu taxani, trastuzumab și pertuzumab [15, 18, 19]. Cu toate acestea, terapia cu carboplatină crește riscul de toxicitate, inclusiv mielosupresie și tulburări gastrointestinale. Aceste reacții adverse și alte reacții asociate cu chimioterapia cu platină fac mai probabile întreruperea tratamentului, amânarea lui și reducerea dozei [20]. În mod special, studiul de fază 3 BCIRG-007 a selectat aleatoriu paciente cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv pentru a primi trastuzumab plus docetaxel, cu sau fără carboplatină [21]. Investigatorii nu au descoperit niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea sau un răspuns îmbunătățit la tratament prin includerea carboplatinei.

„Întrebarea fără răspuns era simplă: Putem menține aceleași rate de răspuns patologic complet dacă eliminăm carboplatina din regim?”, a declarat prezentatorul Kun Wang, MD, PhD, de la Spitalul Popular Provincial Guangdong din China, și autorul principal al studiului.

Studiul neoCARHP este un studiu clinic de fază 3, deschis, cu evaluare a non-inferiorității, care a comparat rezultatele privind eficacitatea și siguranța taxanului neoadjuvant, trastuzumabului și pertuzumabului administrate cu carboplatină (TCbHP) și fără carboplatină (THP) la paciente cu cancer de sân HER2-pozitiv, în stadiu incipient. Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns patologic complet (pCR), evaluată în populația modificată cu intenție de tratament (774 de paciente; 387 în brațul THP și 387 în brațul TCbHP). Analizele de eficacitate au constatat o pCR de 64,1% cu THP față de 65,9% cu TCbHP (diferență absolută -1,8%, IC 95% [-8,5, 5,0]; HR 0,93, CI 95% [0,69, 1,25]; *P* = 0,0089).

„Studiul nostru a arătat că chimioterapia cu taxani, trastuzumab și pertuzumab pot oferi aceleași rate de răspuns patologic și general ca și chimioterapia obișnuită cu taxani, trastuzumab și pertuzumab plus carboplatină, iar aceste constatări s-au menținut în fiecare subgrup pe care l-am examinat, inclusiv statusul receptorilor hormonali, dimensiunea tumorii și afectarea ganglionilor", a spus dr. Wang. Dr. Hurvitz a avertizat că, deși aceste descoperiri par a fi „gata de a fi lansate", oncologii nu ar dori să implementeze acest regim de terapie neoadjuvantă de dezescaladare la fiecare pacientă cu cancer de sân HER2-pozitiv. De exemplu, a spus ea, majoritatea pacienților din neoCARHP aveau tumori mai mici (adică T1 sau T2) și doar aproximativ un sfert dintre pacienți aveau boală în stadiul III. Pe de altă parte, Dr. Wang a remarcat, că pacienții cu o povară mai mică a bolii - de exemplu, cei cu tumori T1-T2 și N0-N2 - sunt candidați majori pentru acest tratament de dezescaladare.

Actualizarea ghidului ASCO solicită omiterea SLNB la anumite paciente cu cancer de sân în stadiu incipient. (Park KU, Somerfield MR, Anne N, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. Published online ahead of print April 10, 2025).

ASCO a publicat o actualizare a ghidului de practică clinică privind rolul SLNB în cancerul de sân în stadiu incipient [22]. Actualizarea include recomandări bazate pe rezultatele studiilor publicate după ultimul ghid publicat în 2017, inclusiv date din 9 studii randomizate, care au comparat SLNB singur cu SLNB cu ALND completă și 2 studii care au comparat SLNB cu nicio intervenție chirurgicală axilară [23]. „Acum câteva decenii, am simțit că trebuie să știm dacă vreunul dintre ganglionii limfatici din axilă era implicat în cancer și, pentru a face acest lucru, am crezut că trebuie să efectuăm o intervenție chirurgicală agresivă pentru a îndepărta cel puțin 10 ganglioni limfatici", a declarat Mylin A. Torres, medic copreședinte al ghidului, de la Institutul de Cancer Winship, Universitatea Emory. „Ne-am dat seama rapid că nu a fost fără efect, cu rate ridicate de limfedem, dureri de brațe și probleme de mobilitate a umerilor care afectează calitatea vieții multor femei, uneori fără motiv, atunci când ganglionii au fost descoperiți ca fiind negativi." „Am constatat, că dezescaladarea intervenției chirurgicale la nivelul axilei a diminuat ratele de limfedem și a îmbunătățit calitatea generală a vieții, dar nu a afectat și nu a diminuat ratele de vindecare sau de recurență", a spus dr. Torres. Actualizarea ghidului de practică clinică recomandă medicilor să nu prescrie blandarea liniei limfatice de rutină la anumite paciente aflate la postmenopauză, cu vârsta de 50 de ani sau peste, care prezintă rezultate negative la ecografia axilară preoperatorie pentru cancer mamar mic (≤ 2 cm), cu receptori hormonali pozitivi, HER2-negativ și care urmează terapie de conservare a sânului. Această recomandare se bazează pe rezultatele a 2 studii clinice: SOUND și INSEMA [24, 25]. Studiul de fază 3 SOUND a comparat dacă omiterea chirurgiei axilare a fost non-inferioară SLNB la pacientele cu cancer mamar mic care au avut rezultate negative la ecografia axilară preoperatorie. Supraviețuirea fără boală la distanță de cinci ani a fost similară între cele 2 grupuri. Studiul de fază 3 INSEMA a evaluat dacă omiterea chirurgiei axilare a fost non-inferioară SLNB la pacientele cu cancer mamar invaziv, fără ganglioni limfatici clinic, de ≤ 5 cm, care erau programate să fie supuse unei intervenții chirurgicale conservatoare a sânului. Evaluarea supraviețuirii fără boală invazivă a arătat, că omiterea chirurgiei axilare a fost non-inferioară SLNB.

Cu toate acestea, actualizarea a precizat, că medicii nu ar trebui să modifice recomandările privind radioterapia sau terapia sistemică deoarece este omisă SLNB. Potrivit Dr. Park, un alt aspect dificil al omiterii SLNB este faptul că investigațiile inițiale în SOUND și INSEMA au inclus ecografie axilară, ceea ce nu este o practică universală [24, 25]. Alte recomandări importante din actualizare includ omiterea ALND la pacientele cu cancer mamar invaziv, fără ganglioni limfatici clinic afectați, de ≤ 5 cm, care au suferit mastectomie, au 1 până la 2 ganglioni santinelă pozitivi și sunt supuse postmastectomiei și iradierii ganglionare regionale [22]. Această recomandare a fost susținută parțial de datele din studiul SENOMAC, care nu a arătat nicio îmbunătățire a supraviețuirii la 5 ani la pacientele care au suferit ALND [26, 27].

Referințe:

1. National Cancer Institute. Cancer stat facts: female breast cancer subtypes. Accessed April 22, 2025.

2. Bhave MA, Quintanilha JCF, Tukachinsky H, et al. Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice [published correction appears in Breast Cancer Res Treat. 2024 Oct;207(3):611-614. doi: 10.1007/s10549-024-07427-2.]. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;207(3):599-609.

3. Chaudhary N, Chibly AM, Collier A, et al. CDK4/6i-treated HR+/HER2- breast cancer tumors show higher ESR1 mutation prevalence and more altered genomic landscape. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):15.

4. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2023 Aug 10;41(23):3962. doi: 10.1200/JCO.23.01239.]. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-3256.

5. Bidard F-C, Hardy-Bessard A-C, Dalenc F, et al; PADA-1 investigators. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1367-1377.Referințe:

6. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119.

7. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-117.

8. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217-226.

9. Punie K, Kurian AW, Ntalla I, et al. Unmet need for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer: a real-world study of patients diagnosed from 2011 to 2022 in the United States. *Oncologist*. 2025;30(3):oyaf034.

10. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression. *J Clin Oncol*. 2024;42(15):1738-1744.

11. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants regular approval to sacituzumab govitecan for triple-negative breast cancer. April 8, 2021. Accessed May 16, 2025.

12. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, et al; EMBER-3 Study Group. Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2025;392(12):1189-1202.

13. Martín M, Lim E, Chavez-MacGregor M, et al; acelERA Breast Cancer Study Investigators. Giredestrant for estrogen receptor-positive, HER2-negative, previously treated advanced breast cancer: results from the randomized, phase II acelERA breast cancer study. *J Clin Oncol*. 2024;42(18):2149-2160.

14. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2022;62(suppl 1):S12-S16.

15. Wu S, Bian L, Wang H, et al. De-escalation of neoadjuvant taxane and carboplatin therapy in HER2-positive breast cancer with dual HER2 blockade: a multicenter real-world experience in China. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):214.

16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.

17. Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):e193692.

18. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-126.

19. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-1640.

20. Forster M, Deal AM, Page A, et al. Dose delay, dose reduction, and early treatment discontinuation in Black and White women receiving chemotherapy for nonmetastatic breast cancer. *Oncologist*. 2024;29(10):e1246-e1259.

21. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):149-156.

22. Park KU, Somerfield MR, Anne N, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. Published online ahead of print April 10, 2025.

23. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):561-564.

24. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1557-1564.

25. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Axillary surgery in breast cancer - primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med*. Published online December 12, 2024.

26. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med*. 2024;390(13):1163-1175.

27. de Boniface J, Appelgren M, Szulkin R, et al. Completion axillary lymph node dissection for the identification of pN2-3 status as an indication for adjuvant CDK4/6 inhibitor treatment: a post-hoc analysis of the randomised, phase 3 SENOMAC trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(9):1222-1230.

CHIMIOTERAPIA IN COMBINARE CU BLOCAREA DUBLA ANTIHER2 IN CALITATE DE TRATAMENT NEOADJUVANT AL PACIENTELOR CU CANCER MAMAR LOCAL-AVANSAT HER2 POZITIV ÎN CONDIȚII REALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA: EXPERIENȚA DE 5 ANI

https://doi.org/10.67266/onco25.44

Popa Cătălina[1], MD, **Robu Alexei**[1], MD, **Marciuc Lidia**[1], MD, **Locoman Iacob**[1], MD, **Munteanu Angela**[1], dr. șt. med., **Burduja Angela**[1], MD, **Sidorova Svetlana**[1], MD, **Rogojinaru Mariana**[1], MD, **Lungu Viorica**[1], MD, **Ursachi Tatiana**[1], MD, **Feghiu Elena**[1], MD, **Corj Liliana**[1], MD, **Zabunov Alexandru**[1], dr. șt. med., **Clecicov Marta**[1], MD, **Sergheeva Natalia**[1], MD, **Rurac Irina**[1], MD, **Sușcenco Natalia**[1], MD, **Clipca Ivana**[1], dr. șt. med., **Monul Victoria**[1], dr. șt. med., **Bulat Iurie**[1], dr. hab. șt.med., prof.univ.

[1]IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere: Chimioterapia neoadjuvantă cu blocadă dublă antiHER2 urmată de terapia adjuvantă antiHER2 cu sau fără hormonoterapie reprezintă un standard al tratamentului pacientelor cu cancer mamar local-avansat HER2 pozitiv. Se prezintă rezultatele acestei experiențe a IMSP IO pe o perioadă de 5 ani fără administrarea postoperatorie de pertuzumab.

Materiale și metode: În perioada anilor 2020-2025 pacientele cu cancer mamar local-avansat HER2 pozitiv au administrat aleatoriu terapie neoadjuvantă: 1) 4 AC (EC) urmate de 4 Paclitaxel (Pac) + 4 Pertuzumab (Per) + 4 Trastuzumab (T), 2) 6 Docetaxel (D) + 6 Per + 6 T. După terapia neoadjuvantă, pacientele au fost supuse intervenției chirurgicale și ulterior au continuat cu T până la finalizarea tratamentului de 1 an. Acestea au primit tratament adjuvant suplimentar (radioterapie, tratament hormonal pentru pacientele cu receptori de estrogen pozitivi) conform protocolului clinic național respectiv.

Rezultate: Analizate 340 paciente cu cancer mamar local-avansat HER2 pozitiv. Pacientele au fost repartizate în 2 grupuri în dependentă de schema de tratament administrată: 4AC + 4 Pac (D) + 4P + 4T sau 6 D (Pac) + 6 Per + 6 T. În primul grup au fost incluse 284 paciente: cu st. I – 2, cu st. II – 190, cu st. III – 92. Repartizarea conform subtipului biologic: luminal HER2+ - 171 și nonluminal HER2+ - 85 paciente. Gradul de patomorfoză medicală (PTM) evaluat în primul grup: luminal - PTM III - 33,32%, PTM IV - 49,69%; nonluminal - PTM III 38,92% și PTM IV 46,88%, respectiv. În grupul doi au fost analizate 56 de paciente: cu st. II - 37 și cu st. III - 19, respectiv. 33 paciente au fost cu subtip luminal și 23 paciente cu subtip nonluminal. PTM evaluată: cu subtip luminal - PTM III - 39,39%, PTM IV 39,39% și cu subtip nonluminal - PTM III - 17,39%, PTM IV - 65,2%. Suportarea tratamentului a fost satisfăcătoare, fără reacții adverse severe. Avansarea procesului pe fon de tratament neoadjuvant a fost depistată în 3,16% cazuri și în 13,73 % cazuri în timpul tratamentului adjuvant. Perioada medie de supraveghere a constituit 12,56 luni.

Concluzii: Chimioterapia neoadjuvantă cu antracicline + taxani în asociere cu blocarea dublă HER2 sau doar cu taxani + blocada dublă antiHer2neu în condiții reale asigură PTM de grad III/IV în cca 80% cazuri la pacientele cu cancer mamar local-avansat HER2 pozitiv în condiții reale, ceea ce corespunde datelor din literatură. Durata supravegherii medii a pacientelor din ambele grupuri nu permite la moment evaluarea definitivă a influenței omiterii Per în adjuvanță asupra rezultatelor la distanță.

Cuvinte cheie: cancer mamar local avansat, cancer mamar HER2-pozitiv, chimioterapie neoadjuvantă, blocare dublă antiHER2, răspuns patologic complet.

Abstract: Chemotherapy in combination with double antiHER2 blockade as neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive locally advanced breast cancer in real conditions in the Republic of Moldova: the 5-year experience.

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy with double antiHER2 blockade followed by adjuvant antiHER2 therapy with or without hormone therapy is a standard of care for patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. The results of this 5-year IMSP IO experience without postoperative pertuzumab are presented.

Materials and Methods: During the period 2020–2025, patients with locally advanced HER2-positive breast cancer were randomly assigned to receive neoadjuvant therapy as follows: (1) 4 AC (EC) followed by 4 Paclitaxel (Pac) + 4 Pertuzumab (Per) + 4 Trastuzumab (T); 2) 6 Docetaxel (D) + 6 Per + 6 T. After completing neoadjuvant therapy, patients underwent surgery and subsequently continued Trastuzumab until completing one year of treatment. They also received additional adjuvant therapy (radiotherapy and hormonal therapy for patients with estrogen receptor positivity) according to the respective national clinical protocol.

Results: 340 patients with HER2-positive locally advanced breast cancer were analyzed. The patients were divided into 2 groups depending on the administered treatment scheme: 4AC + 4 Pac (D) + 4P + 4T or 6 D (Pac) + 6 Per + 6 T. In the first group 284 patients were included: with st. I – 2, with st. II – 190, with st. III – 92. Distribution according to biological subtype: luminal HER2+ - 171 and nonluminal HER2+ - 85 patients. The degree of medical pathomorphosis (PTM) evaluated in the first group: luminal - PTM III - 33.32%, PTM IV - 49.69%; nonluminal - PTM III 38.92% and PTM IV 46.88%, respectively. In the second group, 56 patients were analyzed: with st. II - 37 and with st. III - 19, respectively. 33 patients were with luminal subtype and 23 patients with nonluminal subtype. PTM evaluated: with luminal subtype - PTM III - 39.39%, PTM IV 39.39% and with nonluminal subtype - PTM III - 17.39%, PTM IV - 65.2%. Treatment tolerance was satisfactory, with no severe adverse reactions. Progression of the process against the background of neoadjuvant treatment was detected in 3.16% of cases and in 13.73% of cases during adjuvant treatment. The average period of supervision was 12.56 months.

Conclusions: Neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines + taxanes in combination with double HER2 blockade or only with taxanes + double antiHer2neu blockade in real conditions ensures grade III/IV PTM in about 80% of cases in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer in real conditions, which corresponds to the literature data. The duration of the average follow-up of the patients in both groups does not allow at the moment the definitive assessment of the influence of omitting Per in the adjuvant on the long-term results.

Keywords: locally advanced breast cancer, HER2-positive breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, dual antiHER2 blockade, pathologic complete response.

Introducere

Factorul de creștere epidermală umană de tip 2 (HER2) este o proteină ce influențează creșterea și divizarea celulară. În unele tipuri de cancer a fost identificată supraexpresia unei cantități mai mari de proteină HER2 și acestea au fost numite cancere HER2 pozitive.

Folosirea terapiei target anti-Her2/neu a schimbat mult prognosticul pentru pacientele cu cancer mamar HER2-pozitiv.

Trastuzumabul în combinare cu chimioterapia a fost asociat cu rate îmbunătățite de răspuns patologic complet și supraviețuire bună pe termen lung. Cu toate acestea, o treime din pacientele care nu ating un răspuns patologic complet, recidivează in următorii 3 ani.

Blocarea dubla anti-HER2 cu pertuzumab și trastuzumab s-a dovedit mai eficientă decât trastuzumab în monoterapie în tratamentul cancerului mamar HER2-pozitiv deoarece oferă o blocare a semnalului mai amplă decât cea, care poate fi obținută cu oricare dintre anticorpii administrați individual.

O serie de studii clinice au cercetat eficacitatea blocadei duble in combinare cu chimioterapia cu scop neoadjuvant pe parcursul anilor.

Unul din studii a fost Neoshpere. Cercetarea este bazată pe eficacitatea și siguranța pertuzumabului și trastuzumabului neoadjuvant la femeile cu cancer mamar HER2-pozitiv local avansat, forma edeminfiltrativă sau în stadiile inițiale. În acest studiu multicentric, deschis, de fază 2, femeile netratate anterior cu cancer mamar HER2-pozitiv au fost alocate aleatoriu (1:1:1:1) centralizat și stratificat în funcție de cancer mamar operabil, local avansat și edem-inflamator, precum și în funcție de expresia receptorilor hormonali pentru a primi patru cicluri neoadjuvante de: grupul A - trastuzumab în doză de încărcare de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg la fiecare 3 săptămâni plus docetaxel 75 mg/m², crescând, dacă este tolerat, la 100 mg/m² la fiecare 3 săptămâni sau grupul B - pertuzumab în doză de încărcare 840 mg, urmată de 420 mg la fiecare 3 săptămâni și trastuzumab plus docetaxel sau pertuzumab și trastuzumab – grupul C, sau pertuzumab plus docetaxel - grupul D. Criteriul principal de evaluare, examinat în populația cu intenție de tratament, a fost răspunsul patologic complet la nivelul glandei mamare și ganglionii limfatici axilari (pCR - ypT0/is ypN0). Combinarea din grupul B versus grupul A, a demonstrat o rată de răspuns complet de 39,3% vs 21,5% respectiv [1]. În studiul NeoSphere, s-a demonstrat, că combinarea pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel îmbunătățește semnificativ rata de răspuns patologic complet la nivelul glandei mamare, respectiv și la nivelul glandei mamare și ganglionilor limfatici axilari, atunci când este utilizată în tratament neoadjuvant, comparativ cu trastuzumab și docetaxel. Acest studiul, primul studiu de faza II, a demonstrat rate mari de supraviețuire fără progresia bolii după o perioadă de urmărire de 5 ani, sugerând, că adăugarea de pertuzumab neoadjuvant este potențial benefică în ceea ce privește rezultatele pe termen lung.

Alt studiu de fază II, care a studiat eficacitatea, cat și reacțiile adverse și anume siguranța cardiacă este studiul TRYPHAENA, în cadrul căruia a fost cercetată combinarea pertuzumab plus trastuzumab cu scheme standard de chimioterapie neoadjuvantă, care conțin antracicline și fără antracicline, la pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv. În acest studiu multicentric, deschis, de fază II, pacientele cu cancer mamar operabil, local avansat sau forma edem-inflamatorie au fost randomizate în proporție de 1:1:1 pentru a primi șase cicluri neoadjuvante la fiecare 3 săptămâni: Brațul A - 5-fluorouracil, epirubicină, ciclofosfamidă [FEC] + trastuzumab + pertuzumab × 3 → docetaxel [T] + trastuzumab + pertuzumab × 3; Brațul B - FEC × 3 → docetaxel + trastuzumab + Pertuzumab × 3; Brațul C - T + carboplatină + Trastuzumab [TCH] + Pertuzumab × 6. Răspunsul patologic complet (pCR) a fost evaluat la momentul intervenției chirurgicale, iar terapia adjuvantă a fost administrată pentru a finaliza 1 an de tratament cu trastuzumab. Conform datelor studiului pCR (ypT0/is) a fost raportată pentru 61.6% din brațul A, 57.3% din brațul B, și 66.2% din brațul C de pacienți. Tratamentul target anti-HER2 cu trastuzumab, a fost asociat cu reacții adverse de origine cardiacă, în special atunci când este combinat cu chimioterapie, care conține antracicline la doze mai mari. Studiul de fază II a avut ca scop evaluarea siguranței generale și toxicității cardiace a pertuzumab plus trastuzumab în combinație atât cu scheme terapeutice, care conțin antracicline, cât și fără antracicline, în tratamentul neoadjuvant al cancerului mamar precoce HER2-pozitiv. În studiul TRYPHAENA, pertuzumab neoadjuvant plus

trastuzumab plus chimioterapie a fost în general bine tolerat, la pacientele cu cancer mamar HER2-pozitiv, operabil, local avansat sau forma edem-inflamatorie, cu rate scăzute de disfuncție sistolică ventriculară stângă (DSVS; criteriu principal de evaluare). În timpul tratamentului neoadjuvant, două paciente (2,7%; Brațul B) au prezentat disfuncție sistolică ventriculară stângă (DSVS) simptomatică, iar 11 paciente (Brațul A: 4 [5,6%]; Brațul B: 4 [5,3%]; Brațul C: 3 [3,9%]) au prezentat scăderi ale fracției de ejecție a ventriculului stâng de ≥10 puncte procentuale față de valoarea inițială la <50%. Diareea a fost cel mai frecvent eveniment advers. În concluzie, combinarea de pertuzumab cu trastuzumab și chimioterapie standard a dus la rate scăzute de disfuncție simptomatică [2].

Alt studiu clinic este TRAIN-2, un studiu multicentric, deschis, randomizat, de fază 3, în care s-a cercetat dacă adăugarea de antracicline ar îmbunătăți răspunsul patologic complet în comparație cu un regim carboplatină + taxan, atunci când este administrată în combinare cu agenții, care vizează HER2, trastuzumab și pertuzumab. Pacienții au fost repartizați aleatoriu utilizând un software central de randomizare (raport 1:1) stratificați în funcție de stadiul tumorii, stadiul ganglionar, statusul receptorilor de estrogen și vârstă, pentru a primi 5-fluorouracil (500 mg/m2), epirubicină (90 mg/m2) și ciclofosfamidă (500 mg/m2) la fiecare 3 săptămâni timp de trei cicluri, urmate de paclitaxel (80 mg/m2 în zilele 1 și 8) și carboplatină AUC 6 mg/ml pe minut în ziua 1 sau opțional, conform preferințelor spitalului, AUC 3 mg/ml pe minut în zilele 1 și 8 la fiecare 3 săptămâni timp de 6 cicluri sau pentru a primi 9 cicluri de paclitaxel și carboplatină în aceeași doză și schemă ca în grupul cu antracicline. Pacienții din ambele grupuri de studiu au primit trastuzumab 6 mg/kg, doză de încărcare 8 mg/kg, și pertuzumab 420 mg, doză de încărcare 840 mg, concomitent cu toate ciclurile de chimioterapie. Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți, care au obținut un răspuns patologic complet la nivelul glandei mamare și axilei (ypT0/is ypN0). Siguranța a fost analizată la pacienții, care au primit cel puțin un ciclu de tratament în funcție de tratamentul efectiv primit. Un răspuns patologic complet a fost înregistrat în 67 % de cazuri din grupul tratat cu antracicline și 68% în grupul fără antracicline. Reacții adverse grave au fost raportate la 28% din grupul cu antracicline și la 22% din grupul fără antracicline. Cele mai frecvente evenimente adverse, indiferent de cauză, au fost neutropenia de gradul 3 sau mai gravă - 60% de cazuri din grupul tratat cu antracicline față de 54% din grupul fără antracicline, diareea de gradul 3 sau mai gravă - 12% față de 18%, respectiv, și neuropatia periferică de gradul 2 sau mai gravă 30% față de 31%, fără diferențe substanțiale între grupuri. Neutropenia febrilă de gradul 3 sau mai gravă a fost mai frecventă în grupul tratat cu antracicline decât în grupul fără antracicline 10% față de trei 1%. Disfuncția sistolică ventriculară stângă simptomatică a fost rară în ambele grupuri 1% față de 0 % din al 2-lea grup. Un pacient din grupul tratat cu antracicline a decedat din cauza unei embolii pulmonare, care a fost posibil legată de tratament.

Conform rezultatelor, având în vedere proporția mare de răspunsuri patologice complete înregistrate în ambele grupuri și faptul că neutropenia febrilă a fost mai frecventă în grupul tratat cu antracicline, omiterea antraciclinelor din schemele de tratament neoadjuvant ar putea fi o abordare preferată în prezența blocării duble a receptorilor HER2 la pacientele cu cancer mamar HER2-pozitiv în stadiu incipient. Este necesară o urmărire pe termen lung pentru a confirma aceste rezultate [3].

Încă un studiu de fază II, deschis, multicentric, multinațional, este BERENICE efectuat cu privire la siguranța cardiacă la pacientele cu funcție cardiacă normală. În perioada neoadjuvantă, pacientele din cohorta A au primit patru cicluri de doxorubicină și ciclofosfamidă dose-dense, apoi 12 doze de paclitaxel standard plus patru cicluri standard de trastuzumab și pertuzumab. Pacienții din cohorta B au administrat patru cicluri standard de fluorouracil/epirubicină/ciclofosfamidă, apoi patru cicluri de docetaxel cu patru cicluri standard de trastuzumab și pertuzumab. Criteriul principal de evaluare a fost siguranța cardiacă în timpul tratamentului neoadjuvant, evaluată prin incidența insuficienței cardiace de clasa III/IV conform New York Heart Association și a scăderii fracției de ejecție a ventriculului stâng (≥10 puncte procentuale față de valoarea inițială și până la o valoare <50%). Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost

răspunsul complet patologic (pCR, ypT0/is ypN0). Populațiile de siguranță au fost de 199 și, respectiv, 198 de pacienți în cohortele A și B. Trei pacienți [1,5%; interval de încredere 95% (IC) 0,31% până la 4,34%] din cohorta A au prezentat patru evenimente de insuficiență cardiacă clasa III/IV conform clasificării New York Heart Association. Treisprezece pacienți (6,5%; IÎ 95% 3,5% până la 10,9%) din cohorta A și patru (2,0%; IÎ 95% 0,6% până la 5,1%) din cohorta B au prezentat cel puțin o scădere a fracției de ejecție a ventriculului stâng. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță. Ratele pCR au fost de 61,8% și, respectiv, 60,7% în cohortele A și B. Cele mai mari rate pCR au fost înregistrate în subtipul PAM50 îmbogățit cu HER2 (75,0% și, respectiv, 73,7%).

Ca concluzie, tratamentul cu pertuzumab, trastuzumab și scheme terapeutice comune, care conțin antracicline pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului mamar în stadiile incipiente au rezultat în profiluri de siguranță cardiacă și generală, precum și în rate de răspuns patologic complet, în concordanță cu studiile anterioare, unde a fost cercetat pertuzumabul [4].

În condiții reale în Republica Moldova, luând in considerare aprovizionarea insuficientă cu pertuzumab, s-a decis de a administra pacientelor cu cancer de glandă mamară HER2 pozitiv în stadiile incipiente, local-avansate sau în formele edem-inflamatorii, tratament specific sub formă de blocada dublă - trastuzumab + pertuzumab - în asociere cu chimioterapia doar in scop neoadjuvant preoperatoriu, ulterior (postneoadjuvant) continuând doar cu trastuzumab până la 18 administrări.

Materiale și Metode

În condițiile Institutului Oncologic din Republica Moldova, se efectuează o cercetare, concepută pentru a evalua gradul de patomorfoză (răspunsul patologic complet (pCR)) al pacientelor cu cancer mamar primar HER2-pozitiv tratate cu scop neoadjuvant cu combinarea de chimioterapie sistemică plus blocadă dublă pertuzumab și trastuzumab. La fel au fost evaluate efectul clinic, tolerabilitatea și identificate cele mai des întâlnite reacții adverse, rezultatele intermediare la distanță - supraviețuirea fără boală și supraviețuirea generală.

Toate pacientele supravegheate din 01.03.2020 pana în 30.06.2025 au fost diagnosticate cu cancer mamar HER2-pozitiv (statusul HER2 pozitiv identificat prin imunohistochimie (IHC 3+), prin hibridizare fluorescentă in situ (FISH) sau CISH în caz de tumori cu IHC 2+ echivoc), cu stadializări cuprinse între: operabile (T2-3, N0-1, M0), local avansate (T2-3, N2-3,M0 sau T4a-c, orice N, M0) sau forme edem-inflamatorii (T4d, orice N, M0) cu tumori mai mari de 2 cm în diametru, cu vârsta cuprinsă între 28 ani și 77 ani și care nu au administrat nici o terapie anticanceroasă anterioară. La fel în criteriile de includere a pacientelor pentru administrarea de blocadă dublă au fost: statusul de performanță inițial conform Grupului de Oncologie Cooperatistă Estică (ECOG) de 0 sau 1, fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) de la 55%, evaluată prin ecocardiografie.

Pacientele au administrat aleatoriu pe parcursul anilor studiați terapie neoadjuvantă după următoarele scheme: 1) 4 AC (EC), fiecare 3 săptămâni urmate de 4 Paclitaxel (Pac), fiecare 3 săptămâni + 4 Pertuzumab (Per) 840 mg doza inițială, urmată de 420 mg următoarele 3 cure, fiecare 3 săptămâni + 4 Trastuzumab (T) 8 mg/kg doza inițială, ulterior 6 mg/kg fiecare 3 săptămâni; 2) 6 Docetaxel (D), fiecare 3 săptămâni + 6 Per 840 mg → 420 mg, fiecare 3 săptămâni + 6 T 8 mg/kg → 6 mg/kg, fiecare 3 săptămâni. După terapia neoadjuvantă, pacientele au fost supuse intervenției chirurgicale și au continuat cu T până la finalizarea tratamentului de 1 an. Acestea au primit tratament adjuvant suplimentar (radioterapie, tratament hormonal pentru pacientele cu receptori de estrogen pozitivi) conform PCN.

Evaluarea pacientelor s-a efectuat după fiecare curs de tratament prin examinare clinică a glandelor mamare, imagistic prin tomografie computerizată cu contrast sau rezonanță magnetică, cu contrast după finalizarea ciclului 4 sau 6 (în funcție de schema neoadjuvantă aplicată), înainte de intervenția

chirurgicală. FEVS a fost monitorizat prin ecocardiografie o dată la 3 luni. Criteriul principal de evaluare a fost pCR la nivelul glandei mamare, definit ca absența celulelor neoplazice invazive la examinarea microscopică a tumorii primare la momentul intervenției chirurgicale.

Rezultate

Au fost analizate rezultatele tratamentului a 340 paciente cu cancer de glandă mamară HER2 pozitiv, în stadiile incipiente, local-avansate sau cu forme edem-inflamatorii, care au administrat tratament specific sub formă de blocada dublă (Per + T) în combinare cu 2 protocoale de chimioterapie in scop neoadjuvant, care pot fi repartizate in dependență de schema de chimioterapie utilizată: 284 paciente au fost tratate cu 4 cure AC + 4 cure Pac + Per + T și 56 paciente 6 cure D + Per + T.

Vârsta medie a pacientelor care au administrat 4+4 cure este 54,1 ani, limita inferioară de vârsta este 27 ani, cea superioară 83 ani. Majoritatea femeilor s-au aflat în perioada de menopauză 52,56% (Figura 1).

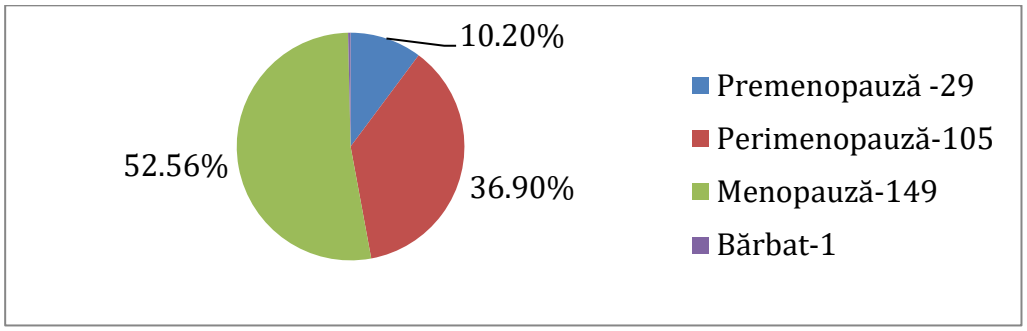


Figura 1. Repartizarea pacientelor după statutul hormonal.

Conform analizei reprezentate în Figura 2 au predominat pacientele cu stadiul clinic inițial IIB - 152 paciente (53,52%).

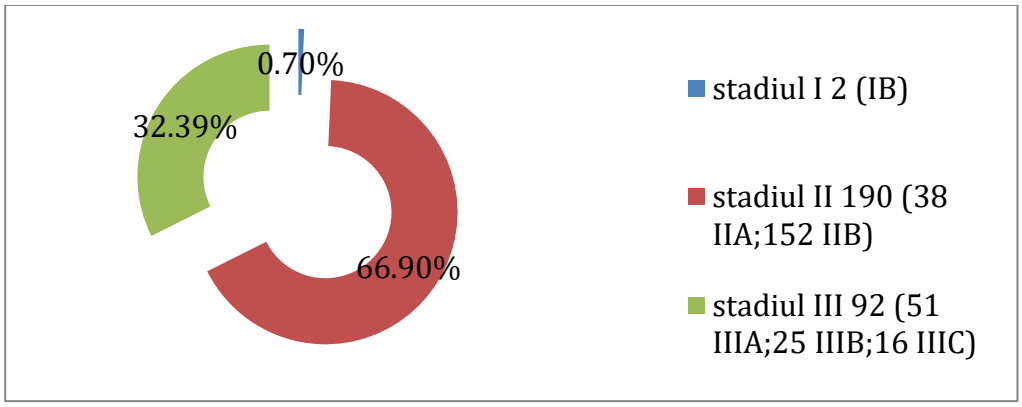


Figura 2. Repartizarea după stadiile clinice.

Din 284 paciente 171 au fost cu subtip luminal HER2+ 81% (139) confirmate prin IHC3+ și 19% (32) ISH+.

113 paciente din 284 au fost cu subtip nonluminal confirmat 75,2% (85) confirmate prin IHC 3+ și 24,77% (28) confirmate prin ISH+. Pacientele din ambele subtipuri au fost repartizate în dependență de valoarea Ki67 din rezultatul IHC (Tabelul 1) la fel și după gradul de diferențiere a tumorii, dacă a fost specificat (Tabelul 2).

Tabelul 1. Repartizarea în dependență de ki67 pentru ambele subtipuri.

	Subtip luminal, n=171	Subtip nonluminal, n=113
Ki67 <20%	15,20% (26)	15,92% (18)

KI67 20-30%	50,87% (87)	59,55% (56)
Ki67 >30%	33,91% (58)	34,51% (39)

Tabelul 2. Repartizarea după gradul de diferențiere a tumorii.

Gradul de diferențiere (dacă este specificat)	Subtip luminal %	Subtip nonluminal %
G1	4,6% (8)	-
G2	45,02% (77)	40,7% (46)
G3	36,84%(63)	29,20% (33)
Gx	14,93% (24)	30% (34)

Pacientele au administrat tratament neoadjuvant in majoritatea cazurilor în volum deplin. Repartizarea conform numărului mediu de cure administrate:

Nr. mediu cure cu antracicline – 3,43

Nr. mediu cure cu taxani – 3.71

Nr. mediu cure cu Pertuzumab – 3.89

Nr. mediu cure cu Trastuzumab – 4.12

Eficacitatea clinică nemijlocită a tratamentului neoadjuvant este prezentată în Tabelul 3.

Tabelul 3. Eficacitatea clinică prin examinarea glandelor mamare după tratament neoadjuvant.

Răspunsul clinic	S. luminal n=171	S. nonluminal n=113
RC	21% (36)	27,43% (31)
RP	68,42% (117)	56,6% (64)
SB	7% (12)	13,27% (15)
PB	3,5% (6)	2,6% (3)

În 89,42% din cazuri în subtipul luminal B și în 84,03% în caz de subtip nonluminal a fost apreciat răspuns clinic complet sau parțial.

Din 284 de paciente analizate au fost supuse la mastectomii radicale - 232 (81,69%); operații econome 22 (7,7%); continua tratamentul neoadjuvant 17 paciente, din care 12 sunt programate la intervenția chirurgicala; 1 pacienta a refuzat tratamentul chirurgical. Răspunsul morfopatologic postoperator pentru ambele subtipuri a fost analizat în funcție de gradul de diferențiere a tumorii (Tabelele 4, 6) și în funcție de indicele de proliferare Ki67 (Tabelele 5, 7).

Tabelul 4. Răspunsul morfopatologic pentru pacientele cu subtip luminal B în dependență de gradul de diferențiere

N=171	**PTM II**	**PTM III**	**PTM IV**
G3 n=62	12 (19,35 %)	23 (37,09%)	27 (43,54%)
G2 n=77	10 (12,98%)	22 (28,57%)	45 (58,44%)
G1 n=8	2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)
Gx n=24	5 (20,83%)	11 (45,83%)	8 (33,33%)

Tabelul 5. Răspunsul morfopatologic în funcție de Ki67 pentru pacientele cu subtip luminal.

Ki67	**PTM II**	**PTM III**	**PTM IV**
<20 n=26	2 (7,6%)	9 (34,61%)	15 (57,69%)
20-30 n=87	20 (22,98%)	30 (34,48%)	37 (42,52%)
<30 n=58	7 (12%)	18 (31,03%)	33 (56,8%)

Tabelul 6. Răspunsul morfopatologic pentru subtip nonluminal in funcție de gradul de diferențiere.

N=113	**PTM II**	**PTM III**	**PTM IV**
G3 n=33	4 (3,5%)	10 (8,84%)	19 (16,81%)
G2 n=46	6 (5,3%)	18 (15,92%)	22 (19,46%)
G1 n=0	-	-	-
Gx n=34	6 (5,3%)	16 (14,15%)	12 (10,61%)

Tabelul 7. Răspunsul morfopatologic în dependență de Ki67 pentru subtip nonluminal

Ki67	**PTM II**	**PTM III**	**PTM IV**
<20 n=18	5 (4,42%)	5(4,42%)	8 (7,07%)
20-30 n=56	6 (5,3%)	23 (20,35%)	27 (23,89%)
<30 n=39	5 (4,42%)	16(14,15%)	18(15,92%)

Conform analizei efectuate în cazul subtipului luminal se constată răspuns PTM de grad III și IV în 83,01% cazuri (PTM III - 33,32%, PTM IV 49,69%) (Figura 3).

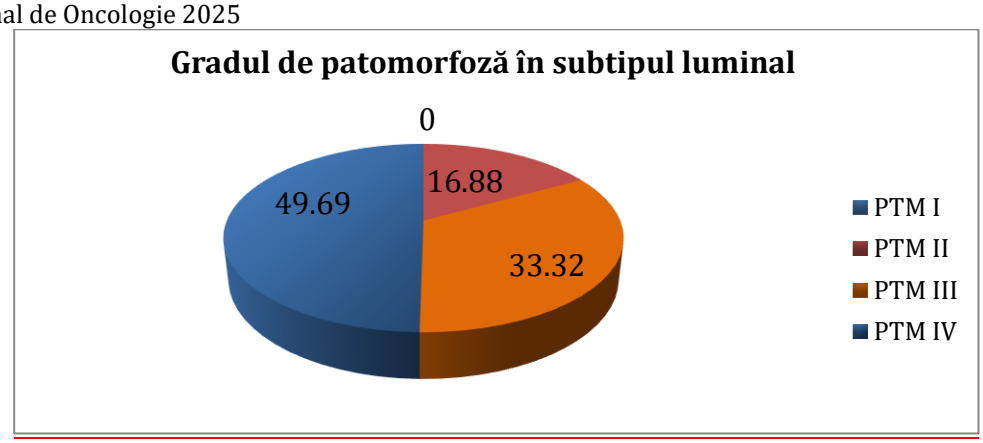


Figura 3. Gradul de PTM la pacientele cu subtip luminal.

În cazurile cu subtip nonluminal gradul de PTM III și IV a alcătuit 85,8% (PTM III 38,92%; PTM IV 46,88%) (Figura 4).

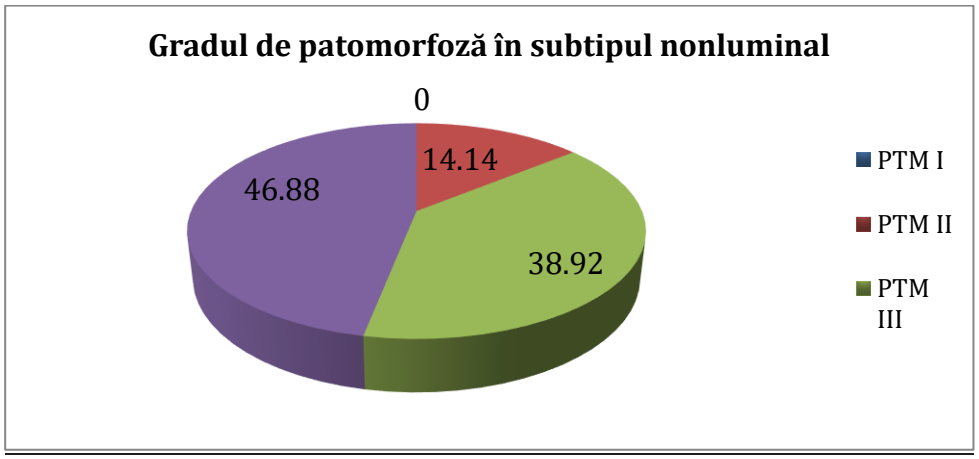


Figura 4. Gradul de PTM înregistrat în subtipul nonluminal.

În perioada postoperatorie pacientele au continuat să administreze trastuzumab adjuvant. Din totalul de paciente 19 au administrat pana la 4 cure, 36 - de la 6 la 9 cure adjuvante, 229 paciente de la 9 la 14 cure, finisând tratamentul planificat. În paralel au administrat hormonoterapie cu tamoxifen 60 de paciente și 104 cu inhibitori de aromatază.

Tratamentul neoadjuvant a fost suportat cu o serie de reacții adverse conform CTCAE. Toxicitatea hematologica a fost înregistrată la 195 (68,66%) paciente inclusiv: anemie gr. 1 12 (4,22%), anemie gr. 2 29 (10,21%), leucopenie gr. II-III 34 (11,97%) și neutropenie gr.II-III 5 (1,76%) cazuri.

Toxicitate gastrointestinala - greata, voma, diaree- a fost în 87 (30,63%) cazuri, mărirea transaminazelor (ALT, AST) - în 16 (5,6%) cazuri.

Toxicitatea cardiaca confirmată prin EcoCG (micșorarea FEVS sub 50%) a fost stabilită la o singură pacientă.

Nici o pacientă nu a întrerupt tratamentul pe motiv de toxicitate.

Avansarea procesului a fost constatata pe fon de tratament neoadjuvant la 9 (3,16%) paciente, pe fon de tratament adjuvant la 39 (13,73%) paciente și dupa finisarea tratamentului adjuvant în termenii de până la 2,5 luni în 15 (5,2%) cazuri. Perioada medie de supraveghere a pacienților de la momentul inițierii tratamentului adjuvant este de 12,56 luni.

Cu schema de tratament 6 Doc + Per + T fost tratate 56 de paciente. Vârsta medie a alcătuit 50,5 ani, limita inferioară 28 ani, limita superioară 71 ani. Din numărul total 7 (12,5%) paciente au fost în

premenopauză, 15 (26,78%) în perimenopauză și 33 (58,92%) în menopauză, plus 1 (1,78%) bărbat. Au predominat pacientele în stadiul clinic IIB (Figura 5).

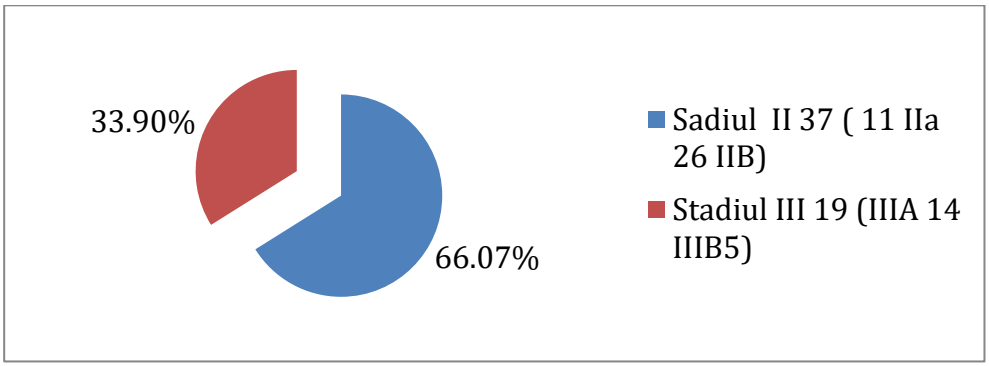


Figura 5. Repartizarea pacienților după stadiul clinic.

Din 56 de paciente 33 au avut subtip luminal HER2+ și 23 subtip nonluminal. Repartizarea conform gradului de diferențiere a tumorii este prezentată în Tabelul 7 și conform indicelui Ki67 în Tabelul 8.

Tabelul 7. Repartizarea in funcție de gradul de diferențiere.

	Subtip luminal, N=33	Subtip nonluminal, n=23
Ki67 <20%	4 (12,12%)	4 (17,39%)
KI67 20-30%	22 (66,6%)	11 (47,82%)
Ki67 >30%	7 (21,21%)	8 (34,78%)

Tabelul 8. Repartizarea în funcție de indicele de proliferare Ki67.

Gradul de diferențiere (dacă este specificat)	Subtip luminal %	Subtip nonluminal %
G1	2 (6,06%)	-
G2	21 (63,63%)	11 (47,82%)
G3	8 (24,24%)	9 (39,13%)
Gx	2 (6,06%)	3 (13,043%)

Răspunsul clinic după finisarea tratamentului neoadjuvant este prezentat în Tabelul 9.

Tabelul 9. Eficacitatea clinică nemijlocită a tratamentului neoadjuvant.

	S. luminal n=33	S. nonluminal n=23
RC	14 (42,42%)	9 (39,13%)
RP	17 (51,51%)	14 (60,86%)
SB	2 (6,06%)	-
PB	-	-

În mediu pacientele au administrat în perioada neoadjuvantă 5,87 cure cu Doc, 6 cure cu Per și 6 cure cu T, urmate de intervenția chirurgicală, care a variat de la mastectomie 41 (73,21%) cazuri, la operații econome – 6 (10,71%) cazuri. La momentul analizei actuale 9 paciente sunt în tratament, dintre care 2 sunt programate la intervenție chirurgicală. Răspunsul PTM este prezentat în dependență de Ki67 pentru ambele subtipuri (Tabelele 10 și 11).

Tabelul 10. Răspunsul PTM în funcție de Ki67 pentru pacientele cu subtip Luminal

Ki67	PTM I	PTM II	PTM III	PTM IV
<20 n=4	-	1 (25%)	2 50%)	1 (25%)
20-30 n=22	2 (9,09%)	4(18,18%)	7 (31,8%)	9 (40,9%)
<30 n=7	-	-	4 (57%)	3(42,85%)

Tabelul 11. Răspunsul PTM în dependență de Ki67 pentru subtip nonluminal.

Ki67	PTM II	PTM III	PTM IV
<20 n=3	1 (25%)	-	3 (75%)
20-30 n=11	-	4 (36,36%)	7 (63,63%)
>39 n=8	-	3 (37,5%)	5 (62,5%)

În caz de subtip luminal răspunsul PTM de grad III-IV a constituit 78,78% (PTM III - 39,39%, PTM IV - 39,39%) și în subtipul nonluminal 82,59% (PTM III - 17,39%, PTM IV - 65,2%).

Tratamentul adjuvant a continuat cu administrări de trastuzumab o dată la 3 săptămâni. Au finisat 14 administrări 28 (50%) de paciente; au efectuat 9 - 13 administrări 12 (21,42%); 5 - 9 administrări - 7 (12,5%) paciente. Hormonoterapia cu tamoxifen a fost inițiată la 9 (16,07%) paciente, cu inhibitori de aromatază la 14 (25%) paciente.

Suportabilitatea a fost în general satisfăcătoare, fără date de toxicitate pronunțată (Figura 6).

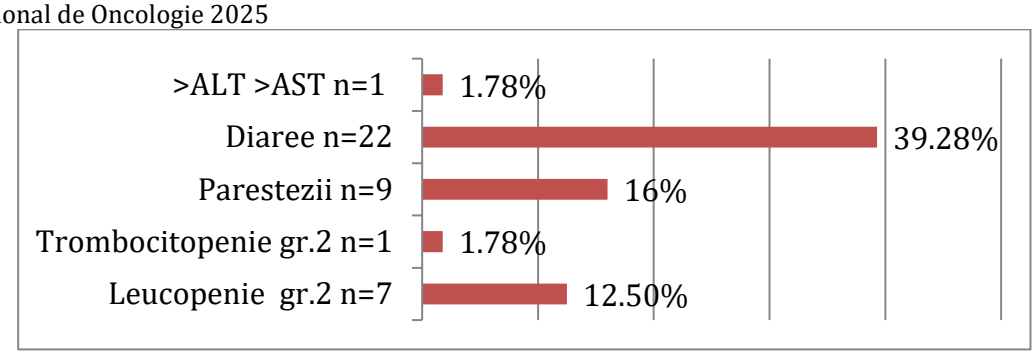


Figura 6. Reacțiile adverse întâlnite conform CTCAE.

Perioada medie de supraveghere a pacientelor este de 12 luni. Date de progresare la momentul efectuării analizei nu sunt înregistrate.

Concluzii

Chimioterapia neoadjuvantă cu antracicline + taxani în asociere cu blocarea dublă HER2 sau doar cu taxani + blocada dublă antiHer2neu în condiții reale asigură PTM de grad III/IV în cca 80% cazuri la pacientele cu cancer mamar local-avansat HER2 pozitiv în condiții reale, ceea ce corespunde datelor din literatură.

Pacientele au fost supravegheate în mediu - 12,56 luni, avansarea procesului pe fon de tratament neoadjuvant a fost depistată în 3,16% și în 13,73 % cazuri în timpul tratamentului adjuvant.

Suportarea tratamentului administrat a fost satisfăcătoare. Nu au fost înregistrate cazuri de întrerupere a tratamentului pe motiv de toxicitate

Durata supravegherii medii a pacientelor din ambele grupuri nu permite la moment evaluarea definitivă a influenței omiterii Per în adjuvanță asupra rezultatelor la distanță.

Bibliografie:

1. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:25–32.

2.Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) Ann Oncol. 2013;24:2278–2284.

3. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:1630–1640.

4. Swain SM, Ewer MS, Viale G et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018;29:646–653.

CANCERUL MAMAR ȘI VINDECAREA EMOȚIONALĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.45

Coșciug Natalia[1], dr. în psihologie, **Gutium Rodica**[1], psiholog, **Cara Olga**[1], MD, **Prodan Liliana**[1], MD, **Crupenencov Evghenia**[1], psiholog

[1]IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Cancerul mamar, este un diagnostic dur, care schimbă dramatic imaginea obișnuită a lumii și provoacă reacția unui stres acut. Pacientele în astfel de situație se simt tulburat și nesigur și își pierd încrederea în stereotipurile decizionale obișnuite.

În urma realizării studiului a fost demonstrat, că particularitățile individual-psihologice ale pacientelor (tipul temperamentului, tipul caracterului), diferite evenimente din viața lor personală, orientările valorice influențează nemijlocit asupra caracterului obiectivului la intervenția reconstructivă. La rândul său, caracterul obiectivului și comportamentul specific în fiecare din grupurile analizate (pacientele cu un obiectiv stabil negativ, stabil pozitiv și obiectiv instabil la operația reconstructivă) sunt determinate de indicii introversiune/extraversiune și tipul controlului subiectiv, fapt ce permite de a elabora recomandări concrete, atât în abordarea psihoterapică, cât și în comunicarea medicilor și a membrilor familiei cu acest grup de paciente.

În situația când se ține cont de particularitățile individuale ale pacientelor procesul terapeutic se desfășoară mai ușor și cu mai mult succes. Se creează o atmosferă de încredere, pacientele devin mai deschise în dialog, își încredințează sentimentele medicilor și psihologului, devin mai sincere în comunicare cu membrii familiei.

Cuvinte-cheie: caracterul obiectivului, intervenția reconstructivă, comportamentul specific, suportul psihologic

Abstract: Breast cancer and emotional healing

Breast cancer is a harsh diagnosis that dramatically changes the usual image of the world and triggers an acute stress reaction. Patients in such situations feel disturbed and insecure, losing confidence in their usual decision-making patterns.

The study demonstrated that the individual-psychological characteristics of patients (temperament type, character type), various events in their personal lives, and their value orientations directly influence the nature of their objective regarding reconstructive surgery. In turn, the nature of the objective and the specific behavior in each of the analyzed groups (patients with a stable negative objective, stable positive objective, and unstable objective toward reconstructive surgery) are determined by the indices of introversion/extraversion and the type of subjective control. This allows for the development of concrete recommendations, both for psychotherapeutic approaches and for communication between doctors, family members, and this group of patients.

When the individual characteristics of patients are taken into account, the therapeutic process unfolds more smoothly and with greater success. An atmosphere of trust is created, patients become more open in dialogue, share their feelings with doctors and psychologists, and become more sincere with family members.

Keywords: nature of the objective, reconstructive intervention, specific behavior, psychological support.

Introducere. Cancerul mamar, un diagnostic ce prezintă pericol direct pentru viață, iar tratamentul chirurgical, necesar în astfel de cazuri schimbă corpul și aspectul exterior al pacientelor, ce deseori este greu de acceptat. Această povară dublă are ca urmare tulburări psiho-emoționale, durere, suferință, suspiciuni, se schimbă autoaprecierea și deseori apare tendința de autoizolare. Care sunt posibilitățile de adaptare a pacientelor în astfel de situație? Se acceptă sau nu se acceptă noul ”eu” al pacientelor, care sunt condițiile, care influențează acest proces de acceptare și de cât timp este nevoie?

Pentru a răspunde la aceste întrebări a fost planificat și realizat studiul dat.

Materiale și metode. În studiu au participat 50 paciente cu cancer mamar după intervenții chirurgicale radicale, care se aflau la diferite etape de tratament specific sau la etapa de reabilitare.

La etapa inițială a studiului a fost realizat diagnosticul statutului psihic prin intermediul interviului clinic și a unui set de teste psihologice, special selectate.

Cu ajutorul unui chestionar elaborat a fost determinat caracterul obiectivului la operația reconstructivă, prezent la paciente.

În scopul identificării factorilor de ordin psihologic, care influențează formarea, caracterul și stabilitatea orientării la intervenția reconstructivă au fost aplicate două teste psihologice – Metoda diagnosticării nivelului controlului subiectiv (G.Rotter) și Chestionarul de Personalitate Eysenck.

Rezultate. La etapa inițială a fost realizat diagnosticul statutului psihic, tulburările emoționale înregistrate au fost clasificate în trei grupuri: ușoare, moderate ți severe. De asemenea au fost examinate orientările valorice, planurile personale, caracterul situației familiale.

Pentru fiecare pacient a fost elaborat un program individual de suport psihologic și tratament psihoterapic, care se realiza sub cele mai diverse forme.

Cu ajutorul unui chestionar, special elaborat, toți pacienții au fost repartizați în trei grupuri în funcție de caracterul obiectivului referitor la intervenția reconstructivă: obiectivul stabil negativ, stabil pozitiv și obiectivul instabil, când pacienta n-a luat o decizie definitivă. Corecția obiectivelor neadecvate se realiza în comun cu medicii, care informau pacienții privind riscurile existente ai intervenției reconstructive. În afară de aceasta pacienții erau informați în privința posibilităților și particularităților operațiilor reconstructive.

Pe tot parcursul cercetării, pacienții beneficiau de asistență psihologică sistematică. Datorită suportului psihologic prezent pe tot parcursul realizării studiului a fost posibilă identificarea noului ”eu” al pacientelor. Au fost analizate particularitățile individuale, tipul de caracter, atitudinea față de boală și tratamente, planurile personale, factorii din mediul social al pacientelor.

În cazul prezenței unor simptome clinice (durere, parestezii, limitarea mișcărilor ale membrului superior, limfedem al brațului din partea operației) pacientele efectuau cure de tratament de reabilitare medicală.

Pacientele cu cancer mamar, în situația care schimbă dramatic imaginea obișnuită a lumii și provoacă reacția unui stres acut se simt tulburat și nesigur, pierd încrederea în stereotipurile decizionale obișnuite. Prezența unei anxietăți generale și nivelul scăzut al internalității generale, determinat de situația bolii și a unui viitor instabil, nu permite pacientelor să se bazeze în totalitate pe modalitățile anterioare a stabilirii contactului cu lumea din jur. În același timp, în fiecare din grupurile analizate caracterul obiectivului la intervenția reconstructivă și comportamentul specific sunt determinate de caracteristicile individual-psihologice, și anume indicii de introversiune/ extraversiune și tipul controlului subiectiv, fapt, ce permite de a elabora recomandări concrete în abordarea psihoterapică, cât și în comunicarea medicilor și a membrilor familiei cu acest grup de pacienți.

Grupul de pacienți cu un obiectiv stabil negativ la intervenția reconstructivă.

Este cel mai numeros și cel mai stabil din punct de vedere psihologic. Sistemul nervos destul de echilibrat, particularitățile individuale, prezența unui sistem sigur de protecție psihologică au determinat

o adaptare destul de eficientă în condițiile unei noi realități. Succesul obținut este și rezultatul eforturilor depuse de echipa psihologilor în scopul corecției statutului psihic și a medicilor din secția Reabilitare medicală în scopul profilaxiei sau a tratamentului sindromului postmastectomie.

Pacientele se bazează pe resursele proprii, își modifică comportamentul, reevaluează valorile, se poate de spus își ”reconstruiesc” personalitatea. Ca urmare, se înlătură intențiile la ceea ce nu poate fi atins, se elaborează noi stereotipuri de comportament, care permit de realizat ceea ce poate fi realizat și satisfăcut ceea ce poate fi satisfăcut. În așa condiții devine prioritară sănătatea și bunăstarea somatică și se formează un obiectiv negativ referitor la intervenția reconstructivă. Mecanismul de protecție psihologică creat îi ajută să depășească identitatea sexuală afectată. În majoritatea cazurilor au opinii și obiective proprii referitor la boală și tratamente, sunt orientate mai mult la concepții și scheme proprii, decât la fapte și posibilități, pe care le oferă lumea exterioară. Acest fapt determină deciziile luate și acțiunile întreprinse. Se consideră responsabile de propria sănătate, pot controla relațiile cu alte persoane. După reevaluarea valorilor sănătatea și bunăstarea somatică devin prioritare, în conformitate cu această prioritate întreprind decizii și își planifică acțiunile. Aflându-se în situații concrete de interacțiune cu personalul medical și membrii familiei sunt orientate de a ține sub control situația, demonstrează o anumită încredere în sine și comportament bine determinat, fără a ezita asupra deciziei luate. Sunt ghidate de concepții proprii și acționează în conformitate cu sistemul personal de orientări valorice.

Din conversație cu pacienta T:

”Principalul este să termin tratamentul și să închid tema. Mă aranjează exoproteza, este ceea ce îmi trebuie acum. I-am spus soțului, că este viața mea, va fi așa cum am decis”.

Aceste trăsături individuale determină și tipul suportului psihologic, care poate fi recomandat.

Intervenția psihologică trebuie realizată atent, fără a insista. Delicatețea, discreția, stabilitatea sunt o prioritate. Pacientele au nevoie ca spațiul lor personal să fie respectat, acolo unde ele se simt în siguranță. În același timp, este important de a dezvolta o atitudine mai liniștită și mai tolerantă față de alte opinii, uneori și o conștientizare mai adâncă de propria dependență de alții.

Se recomandă psihoterapia rațional-comportamentală în scopul informării și demonstrării unor strategii noi de comportament în situații noi apărute, când schemele vechi și stereotipurile obișnuite devin inadaptabile. În acest sens este important de a acorda o atenție deosebită posibilităților ce vin din exterior și experiențelor, acumulate de alte persoane.

Grupul de pacienți cu un obiectiv stabil pozitiv la intervenția reconstructivă.

Pacientele din acest grup se bazează atât pe resursele proprii, cât și pe posibilitățile prezente, pe circumstanțe externe. Sunt orientate la identificarea dorințelor și intereselor real existente. Sunt deschise în dialog, luând decizii sunt orientate atât la cunoștințele și aspirațiile proprii, cât și la informația ce vine din exterior. Preiau inițiativa, simțind nesiguranță și confruntându-se cu propria confuzie nu renunță, continuă să caute și să analizeze informația suplimentară în scopul lărgirii cunoștințelor și folosindu-le în luarea deciziilor. Sunt orientate la colaborare, discută cu medicii referitor la posibilitățile existente.

Valoarea ”atracția fizică”, fiind una din cele prioritare și sentimentul pronunțat de inferioritate, determină formarea unui obiectiv stabilpozitiv la intervenția reconstructivă. În urma tratamentului realizat pacientele și-au pierdut încrederea în propriul corp și vindecarea feminității poate fi realizată prin intervenția reconstructivă. În acest sens, în lipsa unor contraindicații, ele trebuie ajutate și susținute în realizarea propriului obiectiv, atât de sistemul medical, cât și de familie. Reconstrucția glandei mamare cu condiția lipsei unor contraindicații medicale, este o alegere conștientă a pacientelor din acest grup în scopul depășirii sentimentului de inferioritate și restabilirii identității sexuale.

Câteva exemple din discuții cu pacienții. Pacienta P. ”Dorința la operația reconstructivă rămâne. Dacă aș putea, aș face. Mă împiedică dificultățile financiare și poziția familiei.”, pacienta M. ”Operația ar schimba cardinal viața mea”.

Este nevoie de ținut cont de faptul, ca așteptările pacientelor în urma intervenției reconstructive să fie reale și să corespundă posibilităților existente. În acest sens, este nevoie de o informație suplimentară la posibilitățile acestor operații, avantajele și riscurile existente.

Psihoterapia acestui grup de bolnave trebuie să includă tehnici și elemente din diferite tipuri de psihoterapie, inclusiv psihoterapia corporală și terapia prin artă. Emoțiile acestor paciente sunt intensive și vii, exteriorizarea lor poate fi realizată atât verbal, cât și non-verbal. Retrăirile pot fi expuse prin emoționalitate psihomotorie și intelectuală, se recomandă de aplicat terapia prin artă.

Pacientele cu un obiectiv instabil la intervenția reconstructivă.

În acest grup intensitatea tulburărilor emoționale este mai pronunțată decât în alte grupuri, se determină o instabilitate emoțională și un tip extern al controlului subiectiv. Tipul slab al sistemului nervos și epuizarea rapidă, predispoziția la fobii și responsabilitatea exagerată determină faptul, că orice decizie, inclusiv și la intervenția reconstructivă, este luată cu greu, pacientele des stau la îndoială și așteaptă recomandări concrete de la medici și familie. Greu se orientează în împrejurări stresante, sunt nehotărâte, nu-și pot identifica necesitățile și dorințele. Nu-și pot asuma responsabilitatea și lua o decizie concretă. Se bazează puțin pe propriile cunoștințe. Întâmpină dificultăți în analiza și asimilarea informației noi, așteaptă de la cei din jur recomandări și decizii concrete. Au nevoie de un timp mult mai îndelungat pentru a lua o decizie concretă și a finaliza psihologic situația. Situațiile neîncheiate psihologic reîntorc pacienta în trecut și provoacă suferință emoțională.

Din discuție cu pacienta T: ” Des îmi aduc aminte cum arătam în trecut, privesc hainele pe care acum nu pot să le îmbrac”.

În acest sens familiarizarea cu experiența altor persoane, care s-au confruntat cu situații similare, este absolut necesară, având ca scop identificarea și lărgirea posibilităților pacientelor în crearea unor stereotipuri adaptive de comportament.

Datele obținute demonstrează, că colaborarea cu echipa psihologică și însoțirea specialiștilor (psihologii, medicii) e necesară pe tot parcursul tratamentului. Dar și ulterior, după externare, este nevoie de asistență psihologică specializată în scopul restabilirii statutului social și profesional. Pacientele din acest grup au nevoie și de un suport moral semnificativ din partea membrilor familiei.

În acest grup deciziile pacientelor deseori sunt determinate de obiectivele, pe care le au membrii familiei.

În discuție pacienta G. zice următoarele: ”La început vroiam să-mi restabilesc sânul, acum – nu știu, numai dacă va insista soțul”. În așa situații conlucrarea familiei cu psihologul este recomandată.

Datorită suportului psihologic și tratamentului psihoterapic acordat, la rând cu curele de reabilitare medicală, desfășurate pe parcursul realizării studiului, a fost obținut, în majoritatea cazurilor, un echilibru emoțional semnificativ.Tulburări emoționale severe nu au fost depistate.

Discuții. Dialogul și susținerea din partea echipei psihologice erauprezente permanent. Datorită creării unei atmosfere favorabile, pacientele au avut posibilitate și timp suficient de a se orienta în propriile necesități și dorințe pentru a realiza o alegere conștientă în privința unei intervenții reconstructive, dar și să se familiarizeze cu o realitate nouă, să se accepte, ținând cont de experiența trăită.

Acest lucru poate fi realizat cu succes doar în cazul, când în centrul atenției rămâne pacientul cu sistemul său de priorități, când nu există confruntare cu valorile personale, când mediul social nu încearcă și nu impune obiectivele și valorile proprii. Invers, se creează așa condiții, care contribuie la identificarea necesităților personale ale pacientului, dorințelor și aspirațiilor proprii.

Prezentăm un caz care confirmă acest argument, nerespectarea lui având consecințe absolut nedorite.

La insistența familiei pacienta B. a realizat intervenția reconstructivă, paralel cu mastectomiaradicală. În discuție pacienta a menționat următoarele: “Eu nu mă gândeam la operația reconstructivă, defectul cosmetic pentru mine nu era o prioritate. M-a orientat soțul și medicii, au spus, că totul va fi bine. Da, este frumos, nu mă doare nimic. Dar eu cred că ușor aș trăi și fără reconstrucție, nu știu de ce, dar parcă nu vreau, mă încurcă. Chiar mă gândesc să-l scot. Nu pot să mă obișnuiesc”.

După cum vedem, graba și obiectivele străine impuse provoacă dificultăți emoționale și nu vindecă feminitatea afectată. Insistența din partea persoanelor apropiate și a personalului medical poate provoca o instabilitate emoțională și poate avea o influență nedorită asupra sistemului de protecție psihologică creat.

În urma studiului efectuat au fost stabilite tipurile de psihoterapie considerabile în cazul diverselor obiective ce se referă la intervenția reconstructivă.

De asemenea, a fost identificată poziția cea mai favorabilă și adecvată a personalului medical și a familiei în crearea condițiilor necesare pentru adaptare eficientă al noului ”eu” al pacientelor în fiecare din grupurile analizate.

A fost constatat, că caracterul obiectivului la operația reconstructivă în unele cazuri se modifică, este un proces, care poate fi controlat, abordarea trebuie să fie absolut și strict individuală. Au fost elaborate recomandări concrete a poziției personalului medical și a familiei în această situație.

În situația în care nu există confruntare cu bolnavul, când nu se impun valori și priorități străine, se crează un mediu favorabil, în care orice decizie, luată de paciente, se integrează în mod armonios în propria viață, în noul ”eu”, în acceptarea bolii și a consecințelor. Ca rezultat al acestor acțiuni procesul de transformare se termină, realitatea precedentă rămâne în trecut. Apare posibilitatea de a identifica ceea, ce ajută pacientele să supraviețuiască, să-și satisfacă necesitățile psihologice și să-și construiască un nou stil de viață într-un mod sănătos și pozitiv, ținând cont de experiența trecută.

Concluzii:

1. Pacienții oncologici, în situația care schimbă dramatic imaginea obișnuită a lumii și provoacă reacția unui stres acut, se simt tulburat și nesigur, își pierd încrederea în stereotipurile decizionale obișnuite.
2. Particularitățile individual-psihologice ale pacienților (tipul temperamentului, tipul caracterului), diferite evenimente din viața lor personală, orientările valorice influențează nemijlocit asupra caracterului primar al obiectivului la intervenția reconstructivă.
3. La pacientele cu cancer mamar în fiecare din grupurile analizate caracterul obiectivului și comportamentul specific sunt determinate de particularitățile individuale, și, anume, indicii de introversiune/extraversiune și tipul controlului subiectiv, fapt ce permite de a elabora recomandări concrete, atât în abordarea psihoterapică, cât și în comunicarea medicilor și a membrilor familiei cu acest grup de pacienți.
4. Pacientele cu un obiectiv stabil negativ la intervenția reconstructivă sunt emoțional mai stabili comparativ cu alte grupuri. Mai repede se orientează în împrejurări stresante, după reevaluarea valorilor sănătatea și bunăstarea somatică devin prioritare, în conformitate cu această prioritate întreprind decizii și își planifică acțiunile. Pacientele orientate la reconstrucție de la bun început au ca prioritate atracția fizică, au făcut o alegere conștientă și au luat o decizie clară. Pacientele cu un obiectiv instabil au nevoie de suport, susținere și un timp mai îndelungat pentru a lua o decizie și psihologic a finaliza situația. Însoțirea specialiștilor (psihologii, medicii) este absolut necesară pe tot parcursul tratamentului.
5. A fost constatat, că caracterul obiectivului la intervenția reconstructivă poate să se modifice și să se schimbe, nu este o construcție rigidă în caracteristica personalității. Pacientele care participă în grupuri de susținere, solicită și acceptă suportul psihologic în funcție de situația socială concretă își schimbă atitudinea față de intervenția reconstructivă.

6. În situația când se ține cont de particularitățile individuale ale pacientelor procesul terapeutic se desfășoară mai ușor și cu mai mult succes. Se creează o atmosferă de încredere, pacientele devin mai deschise în dialog, își încredințează sentimentele medicilor și psihologului, devin sincere cu membrii familiei.

Bibliografie:

1. Ashton MC, et al. Psychological Intervention and Breast Cancer: A Meta-Analysis. ClinPsycholPsychother. 2024;31(2):350–64. doi:10.1007/s12609-024-00559-w

2. Bergerot CD, et al. Psychological issues faced by survivors of breast cancer. Ann Palliat Med. 2024;13(2):127501. https://apm.amegroups.org/article/view/127501/html

3. Durosini I, Triberti S, Guiddi P, Pravettoni G. The role of emotion-related abilities in the quality of life among breast cancer survivors. Support Care Cancer. 2022;30:8739–48. doi:10.1007/s00520-022-07269-3

4. Fu W, et al. The impact of psychosocial intervention on survival in cancer: A meta-analysis. Ann Palliat Med. 2016;5(4):267–77. https://apm.amegroups.org/article/view/9641/html

5. Gudenkauf LM, Ehlers SL. Psychosocial interventions in breast cancer survivorship care. Breast. 2018;38:1–6. doi:10.1016/j.breast.2017.12.010

6. Hwang JY, Kim SY, Lee EJ, Park HY. Effects of Psychosocial Interventions for Patients with Breast Cancer.Int J Environ Res Public Health. 2023; 20(3):1789. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9889899

7. Meoded R, et al. Psycho-Oncology in Breast Cancer: Supporting Women. Medicina (Kaunas). 2025;61(6):1008. doi:10.3390/medicina6101008

8. Mihoc M, Pustianu D, Dégi CL. Psiho-Oncologia în România. Perspective noi şi direcţii de cercetare.Rom J Med Pract. 2021;16(1):54–62. https://rjmp.com.ro/articles/2021.1/RJMP_2021_1_Art-09.pdf

9. Murnaghan L, et al. Psychosocial interventions that target adult cancer survivors: A systematic review. JBI Evid Synth. 2024;22(4):987–1005. doi:10.11124/JBIES-23-00277

10. Roche România. Ghidul de bune practici al psiho-oncologului. București: Roche România; 2020. https://assets.roche.com/f/172042/x/4a6d061de9/ghidul-de-bune-practici-al-psiho-oncologului-1.pdf

11. Sebri V, Triberti S, Pravettoni G. How to improve emotional regulation in breast cancer patients and survivors. Front Psychol. 2024; 15:1443635. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2024.1443635/full

LIMFEDEMUL LA PACIENȚII ONCOLOGICI: PROVOCĂRI ȘI SOLUȚII TERAPEUTICE

https://doi.org/10.67266/onco25.46

Prodan Liliana[1], MD, **Nițelea Steluța**[1], MD, **Gutium Rodica**[1], psiholog, **Coșciug Natalia**[1], dr. în psihologie,

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Limfedemul este o complicație frecventă și invalidantă în oncologie, cu impact funcțional și psihologic. Orice pacient care a suferit o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea ganglionilor limfatici sau care a urmat radioterapie prezintă riscul de a dezvolta limfedem. Tratamentul complet și precoce este esențial pentru gestionarea limfedemului și îmbunătățirea calității vieții. Sunt necesare programe de prevenție și educație a pacienților.

Cuvinte-cheie: Limfedem, tratament decongestionant complex, calitatea vieții.

Abstract: Lymphedema in oncology patients: challenges and therapeutic solution

Lymphedema is a frequent and disabling complication in oncology, with functional and psychological impact. Any patient who has undergone surgery to remove lymph nodes or who has undergone radiotherapy is at risk of developing lymphedema. Comprehensive and early treatment is essential for the management of lymphedema and improving quality of life. Prevention and patient education programs are needed.

Keywords: Lymphedema, complex decongestant treatment, quality of life.

Introducere

Limfedemul reprezintă o acumulare în exces a limfei la nivelul țesuturilor. Poate fi cauzat de anomalia sistemului limfatic (limfedemul primar) sau de disfuncția acestuia: ca rezultat al traumelor, infecțiilor sau în urma tratamentelor oncologice (limfedemul secundar). Limfedemul apare cel mai frecvent la pacienții oncologici (cancer mamar, ginecologic, urologic etc.) din cauza afectării directe a ganglionor limfatici regionali sau ca urmare a tratamentelor radicale. Orice pacient care a suferit o intervenție chirurgicală cu înlăturarea ganglionilor limfatici sau care a efectuat tratament radioterapic este în grupul de risc pentru a dezvolta limfedem, indiferent de perioada de timp care s-a scurs de atunci. Factori de risc pentru dezvoltarea limfedemului pot fi: indicele masei corporale crescut, purtarea hainelor și a încălțămintei strâmte, ortostatismul prelungit care împiedică drenarea limfatică ale membrelor inferioare, traumatismele tegumentelor cu risc de infecție a țesuturilor moi.

Acumularea lichidului limfatic poate cauza dureri, disconfort, senzații de membru greu, majorarea zonei afectate în volum, durere și limitarea mișcărilor. Pielea se poate îngroșa, devine uscată, dură (fibroză) și pot apărea fisuri sau ulcere. Pe lângă disconfortul fizic limfedemul provoacă și afecțiuni psihologice (tulburări emoționale, stres, depresii). Persoanele date se confruntă cu dificultăți în efectuarea activităților de autoîngrijire, alegerea hainelor potrivite (pentru membrul mărit în volum), apar și necesități financiare suplimentare (procurarea lenjeriei de compresie, a soluțiilor pentru îngrijirea pielii, efectuarea tratamentului decongestionant). Toți acești factori influențează negativ calitatea vieții acestor pacienți și pot agrava starea de dezabilitate.

Tratamentul care contribuie la reducerea edemelor limfatice este multifactorial, compus din drenaj limfatic manual, bandajare compresivă multistrat, compresia pneumatică intermitentă cu ajutorul dispozitivelor medicale speciale, purtarea lenjeriei medicinale (mănuși/ciorapi), efectuarea de exerciții fizice specifice recomandate de către kinetoterapeut, asistența psihologică. Acest tip de intervenții

terapeutice sunt efectuate de o echipă medicală multidisciplinară și pot contribui la diminuarea in volum a limfedemelor în proporție de la 30 pana la 60%, însa efectele devin vizibile după 2 - 4 săptămâni de tratament regulat.

Scopul lucrării

Aprecierea eficacității aplicării tratamentului decongestional complex la pacientele oncologice cu limfedem membrului superior după mastectomie și radioterapie.

Materiale și metode

Au fost supuse analizei 78 de paciente cu Cancer mamar, cu vârstele cuprinse între 28 și 76 ani, care au suportat tratament radical (mastectomie și radioterapie). Debutul limfedemului după finisarea tratamentului anticanceros varia de la 5 luni până la 13 ani. Toate pacientele prezentau limfedem al membrului superior de diferit grad:

- de gradul I (brațul mărit cu 1,5-2 cm) -- 33 (42%) paciente
- de gradul II (brațul mărit cu 2,5-5 cm) -- 26 (34%) paciente;
- de gradul III (brațul marit cu 5,5cm și mai mult) -- 19 (24%) paciente.

Efectul tratamentului a fost evaluat după criteriile subiective (sindromul algic, amplituda de mișcare în articulațiile brațului, senzație de greutate) și obiective (goniometrie, somatoscopie, test de apreciere al circumferinței brațului în 4 puncte). Intensitatea durerii s-a apreciat după scala vizual analogică. Evaluările au fost efectuate la începutul tratamentului, la finisarea curei și peste 4-6 luni după tratament.

Tratamentul includea: drenaj limfatic manual, bandajare compresivă, limfodrenaj pneumatic intermitent, kinetoterapie, consiliere psihologică, educația pacientelor. Tratamentul se efectua zilnic, cura de tratament cu durata medie 10 zile.

Rezultate

Tratamentul a avut efect terapeutic direct (reducerea durerilor, micșorarea circumferinței brațului edemat, îmbunătățirea mobilității, stabilirea emoțiilor pozitive, creșterea calității vieții) :

- cu limfedem de gr.1 (33 paciente) - ameliorarea completă la 25 pac. (75 %)
- cu limfedem de gr. II (26 pac.) - ameliorarea la 16 pac. (60 %)
- cu limfedem de gr. III (19 pac.) - ameliorarea la 5 pac. (29 %).

Observăm rezultate mai bune la aplicarea tratamentului precoce.

Concluzii

• Limfedemul reprezintă o complicație frecventă și invalidantă în oncologie, are impact funcțional și psihologic.

• Managementul limfedemului este o provocare atât pentru pacient cât și pentru echipa medicală, necesită abordare personalizată și multidisciplinară.

• Tratamentul complex și precoce este esențial pentru menținerea funcționalității și calității vieții. Intervenția precoce = rezultate favorabile.

• Sunt necesare programe de prevenție și educație pentru pacienți.

Un diagnostic timpuriu și un tratament adecvat pot preveni agravarea afecțiunii.

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI MAMAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA PENTRU PERIOADA 2019-2024

https://doi.org/10.67266/onco25.47

Chelban Doina[1], medic oncolog mamolog, **Griza Natalia**, statistician, **Iordache Vitalie**, statistician

[1] Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic

Introducere. Cancerul mamar este cea mai frecvent diagnosticată și prevalentă formă de cancer. În 2020 au fost diagnosticate circa 2.30 milioane cazuri noi în lume, iar în Europa – circa 604.900 cazuri noi. Organizația Mondială a Sănătății și Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului estimează că pînă în 2050 numărul de cazuri noi ar putea crește cu circa 38%, iar decesele cu circa 68% comparativ cu 2022.

Materiale și Metode. Pentru sinteza epidemiologică au fost analizate datele din cadrul Registrului Național de Cancer (RNC) din Republica Moldova pentru perioada de ani 2019-2024.

Rezultate. Numărul cazurilor noi diagnosticate stabilesc o creștere generală ușoară de la 1177 (2019) la 1254 (2023). Morbiditatea la 100.000 locuitori reprezintă o creștere constantă de la 33,2% (2019) la 49,4 % (2023). Stadiile precoce (I si II) reprezintă numărul absolut între 632 si 810 cazuri/an. Stadiile avansate (III si IV) reprezintă o creștere de la 382(2019) la 448 (2023). Procentual pentru st I - 14,4-11,3 %, pentru st II 47-52%, pentru st III 21,6%- 23,8%, st IV 10,9% - 12,0%. Cazurile confirmate morfologic constituie 96-97,4% (% la cazuri noi diagnosticate). Tratamentul combinat (chirurgie+chimioterapie+ radioterapie) rămîne abordarea standarda, constituind 59-72%. Mortalitatea atinge valori absolute între 471-489 caz/an, fara devieri majore. Deși numărul absolut de decese a scăzut ușor, rata raportată la populație a crescut semnificativ (+41,6% între 2019 si 2023). Rata crudă (la 100,000 locuitori) în 2020-2023 – 18,6-18,8. Numărul pacienților aflați la supraveghere în primul an al depistarii reprezintă o creștere constantă de la 10,074 (2019) la 11,866 (2023) – cu +17,8 % în 5 ani . Pacienții aflați la supraveghere mai mult de 5 ani, prezintă la fel o creștere, cu +13,2% în 5 ani, de la 5,372 (2019) la 6,084 (2023).

Concluzii. Numărul de cazuri noi este în creștere generală. Deși aproximativ jumătate din cazuri sunt diagnosticate în st II (47-52%), peste 35% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate, ceea ce are un impact negativ asupra prognosticului și eficacității tratamentului. Confirmarea morfologică în proporție de 96-97,4% reflecta standardizarea înaltă a procesului de diagnostic. Mortalitatea se menține la valori constante, dar, raportată la numarul populației, care este în scădere, înregistrează o creștere considerabilă. Este necesară consolidarea programelor de Screening și educația în rândul populației pentru a crește prevalența cazurilor depistate în stadiile precoce, pentru a reduce mortalitatea și pentru a crește ponderea speranței de viață.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, mortalitate, morbiditate, incidență.

STRATEGII ȘI ETAPELE ÎN REALIZAREA DEPISTĂRII PRECOCE A CANCERULUI MAMAR

https://doi.org/10.67266/onco25.48

Chilaru Simona[1], dr. șt. med.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Cancerul mamar reprezintă principala cauză de morbiditate oncologică la femei în Republica Moldova, cu o rată înaltă a depistării tardive. În acest context, în octombrie 2023 a fost lansată Campania de Depistare Precoce a Cancerului Mamar, cu scopul creșterii ratei de diagnostic timpuriu și reducerii mortalității.

Materiale și metode. Desfășurarea depistării precoce este organizată prin 4 Centre regionale (Chișinău, Bălți, Ungheni, Căușeni) și un Centru de referință în cadrul IMSP Institutul Oncologic. Metodele utilizate includ examinări clinice, ecografie cu Doppler (la necesitate elastografie), mamografie, ABUS, tomosinteză și biopsii TRU-CUT.

Rezultate. În perioada octombrie 2023 – iulie 2025, 19.442 persoane au beneficiat de investigații, fiind realizate 5.809 mamografii și 19.442 ecografii. Au fost identificate 1.287 cazuri suspecte, dintre care 146 confirmate cu cancer mamar. Distribuția histopatologică a evidențiat predominanța carcinomului ductal invaziv (83,5%), urmat de carcinomul lobular invaziv (7,5%) și forme mai rare. În 81,2 % cazuri pacientele au fost diagnosticate in stadii incipiente (0, I, II)

Concluzii. Implementarea programului de depistare precoce a cancerului mamar a demonstrat fezabilitatea organizării unui sistem eficient la nivel național, cu impact pozitiv asupra diagnosticării timpurii și a prognosticului pacientelor. Datele obținute justifică continuarea și extinderea programului pentru creșterea impactului asupra sănătății femeilor.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, depistare precoce, mamografii, ecografii, biopsii TRU-CUT.

VALOAREA PREDICTIVĂ A METODELOR IMAGISTICE ÎN DEPISTAREA PRECOCE A CANCERULUI MAMAR

https://doi.org/10.67266/onco25.49

Chilaru Simona[1], dr. șt. med., **Gavrilașenco Igor**, MD, asist. univ., **Mindruța-Stratan Rodica**, dr. șt. med., conf.univ.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Cancerul mamar este cea mai frecventă formă de cancer la femei și continuă să fie o cauză majoră de deces prin boli oncologice. Succesul depistării precoce a cancerului mamar se bazează pe trei piloni: educația populației, competența personalului medical și performanța metodelor aplicate, în special a celor imagistice, care prin determinarea valorii predictive pozitive și negative contribuie decisiv la diferențierea leziunilor benigne de cele maligne.

Materiale și metode: În cadrul desfășurării depistării precoce a cancerului mamar au fost analizate investigațiile efectuate între 18.10.2023–31.07.2025: ecografie mamară cu Doppler și elastografie, mamografie digitală, tomosinteză, ABUS și biopsii ghidate imagistic. În cele 4 Centre regionale de depistare precoce (Ungheni, Căușeni, Bălți, Chișinău) s-au realizat 5809 mamografii și 19.442 ecografii cu Doppler. Au fost 1287 cazuri suspecte pentru cancer, care au fost direcționate către Centrul de referință din cadrul Institutului Oncologic, unde toate cazurile au fost analizate. La necesitate s-au efectuat mamografii în proiecții suplimentare, tomosinteză, ecografii cu Doppler (la necesitate și elastografie) și investigații ABUS. În cazurile în care s-au depistat formațiuni suspecte, s-au efectuat biopsii ecoghidate sau stereotactice. Rezultatele fiecărei metode au fost comparate cu diagnosticul histopatologic final.

Rezultate: Au fost examinate 19.442 femei. Au fost confirmate 146 cazuri de cancer mamar și 466 leziuni precanceroase sau benigne. Mamografia și ecografia au prezentat sensibilitate ridicată, în special la paciente cu densitate mamară crescută. Tomosinteza și ABUS au adus un aport suplimentar în identificarea leziunilor subtile, iar biopsiile ghidate imagistic au demonstrat cea mai înaltă valoare predictivă, confirmând diagnosticul în toate cazurile suspecte.

Concluzii: Combinarea metodelor imagistice amplifică valoarea predictivă a traseului diagnostic, reducând numărul procedurilor inutile și crescând șansa de diagnostic precoce corect. Rezultatele confirmă necesitatea integrării multimodale în practica clinică pentru îmbunătățirea prognosticului pacientelor.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, depistare precoce, metode imagistice, valoare predictivă.

RINTODESTRANT (G1T48), DEGRADANT SELECTIV ORAL AL RECEPTORILOR DE ESTROGEN, ÎN COMBINAȚIE CU PALBOCICLIB ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE SÂN AVANSAT ER$^+$/HER2$^-$: REZULTATELE STUDIULUI DE FAZĂ I

https://doi.org/10.67266/onco25.50

Clipca Ivana[1], dr. șt. med., **Monul Victoria**, dr. șt. med., **Gherasim Mihaela**, MD, **Bulat Iurie**, dr. hab. șt. med, prof. univ.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;

Introducere. Terapia endocrină (ET) este tratamentul de elecție în cancerul mamar avansat (ABC) ER-pozitiv (ER$^+$). În ciuda eficacității sale, un procent semnificativ de paciente dezvoltă rezistență intrinsecă sau dobândită la terapia endocrină, determinată în principal de activarea aberantă a semnalizării ER (de exemplu, prin activare ligand-independentă, în prezența anomaliilor genei ESR1 sau a fosforilării proteinei ER) și/sau prin activarea unor căi de „evadare" precum axa PI3K/AKT/mTOR. În acest context, dezvoltarea de noi agenți care să vizeze calea de semnalizare ER rămâne esențială pentru depășirea rezistenței la ET, pentru creșterea eficacității și tolerabilității tratamentului și, în cele din urmă, pentru prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacientelor. Rintodestrantul (G1T48) este un nou SERD oral care demonstrează eficacitate terapeutică, inclusiv în tumorile cu mutație ESR1. Datele preclinice susțin sinergia cu inhibitorii CDK4/6, justificând strategiile de combinare. Prezentăm rezultatele fazei 1 a Rintodestrantului combinat cu palbociclib la pacienții cu ABC ER$^+$/HER2$^-$.

Materiale și metode.

Designul studiului*:* G1T48-01 (NCT03455270) este un studiu clinic deschis, de I fază, constituit din trei părți. Părțile 1-2 au evaluat monoterapia cu Rintodestrant, stabilind doza de 800 mg o dată pe zi (QD) ca doză recomandată. Partea 3 a evaluat combinația Rintodestrant (800 mg QD) plus palbociclib (125 mg QD, ciclu de 21/28 de zile).

Eligibilitate: Femei ≥ 18 ani cu ER$^+$/HER2$^-$ ABC după progresia ET, ≤ 1 linie anterioară de ET și ≤ 1 linie anterioară de chimioterapie pentru boala metastatică; utilizarea anterioară de inhibitori CDK4/6 sau SERD experimentală a fost exclusă.

Obiective.

- **Primare**: siguranță și tolerabilitate.
- **Secundare**: activitate antitumorală (RECIST v1.1), rata beneficiului clinic (CBR), supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) și farmacocinetică (PK).
- **Exploratoriu**: profilarea mutațiilor cfDNA, degradarea RE în biopsiile tumorale și asocierile biomarkerilor.

Rezultate.

Pacienți: Au fost înrolate 40 paciente. Vârsta mediană a fost de 57,5 ani (35–76); ECOG 0 – 70%; 20% aveau boală de novo în stadiul IV, 10% aveau doar metastaze oasoase, 68% metastaze viscerale. 40% au avut metastaze hepatice, 30% metastaze pulmonare. Numărul median de linii anterioare de tratament în stadiu avansat a fost 1 (0–2), inclusiv chimioterapie (48%), fulvestrant (15%) și inhibitori de aromatază (50%).

Siguranță: Tratamentul a fost în general bine tolerat. Rintodestrantul a determinat doar 8% din AE, toate de gradul 2: neutropenie 3%, greață 3%, vomă 3%. Cele mai frecvente evenimente adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) au fost neutropenia (90%, gradul ≥ 3: 53%) și leucopenia (45%, gradul ≥ 3: 18%), recunoscute ca toxicități specifice administrării de palbociclib. Nu au fost raportate AE grave legate de rintodestrant sau discontinuări ale tratamentului.

Eficacitate*:* Printre cele 38 de paciente evaluabile:

- Rata de răspuns obiectiv (ORR): 5% (2 răspunsuri parțiale confirmate).

- Rata beneficiului clinic (CBR): 61%.
- Boală stabilă ≥ 24 de săptămâni la 26 de pacienți (68%).
- SFP mediană: 7,4 luni (IC 95%, 3,7 – neatins).

Concluzii. Rintodestrant concomitent cu palbociclib au demonstrat un profil de siguranță favorabil, toxicitatea fiind determinată în principal de palbociclib. Este important de menționat că Rintodestrant nu a exacerbat evenimentele adverse gastrointestinale sau sistemice asociate în mod obișnuit cu SERD-urile orale. S-a observat o activitate antitumorală încurajatoare, cu o rată a beneficiului clinic de 61% și o supraviețuire medie fără progresie (PFS) de 7,4 luni, inclusiv răspunsurile la pacienții cu mutații ESR1 și PIK3CA. Datele farmacocinetice au confirmat lipsa interacțiunii medicamentoase.

Aceste rezultate subliniază potențialul SERD-urilor orale, cum ar fi Rintodestrantul, în combinație cu inhibitorii CDK4/6, de a aborda rezistența la ET standard. Sunt necesare evaluări suplimentare în studii randomizate mai ample.

Cuvinte-cheie: cancer mamar avansat, terapie endocrină, SERD, Rintodestrant.

ANALIZA FARMACODINAMICĂ DINTR-UN STUDIU DE FAZĂ I CU RINTODESTRANT (G1T48), UN SERD ORAL, LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR ER+/HER2- LOCAL AVANSAT SAU METASTATIC

https://doi.org/10.67266/onco25.51

Monul Victoria[1], dr. șt. med, **Clipca Ionela**, dr. șt. med, **Gherasim Mihaela**, MD, **Bulat Iurie** dr. hab. șt. med, prof. univ.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Rintodestrant este un SERD oral, potent și selectiv, care inhibă transcripția genică a receptorului de estrogen, determină degradarea lui și întârzie proliferarea tumorală în modele preclinice. Rezultatele din faza I preliminare a studiului (de escaladarea dozei, 200–1000 mg/zi) au demonstrat un profil de siguranță favorabil și activitate antitumorală promițătoare la pacientele cu cancer mamar avansat ER+/HER2– (CMM) progresiv sub terapie endocrină (Dees et al., ESMO 2019). Prezentăm analiza farmacodinamică efectuată în sânge periferic și biopsii tumorale în părțile 1 și 2 studiului cu expansiune de doză Rintodestrantului: 600 și 1000 mg.

Materiale și Metode. Acest studiu de fază I, open-label, prima administrare la om, a evaluat Rintodestrant la femei cu CMM ER+/HER2– progresiv sub terapie endocrină. Analiza a inclus: imagistica FES-PET pentru inhibarea legării ER, profilarea mutațională din ADN tumoral circulant (cfDNA), enumerarea celulelor tumorale circulante (CTC), biopsii tumorale la momentul inițial și la 6 săptămâni, pentru degradarea ER (IHC), determinarea indicelor proliferării (Ki67, IHC).

Rezultate: Până la 13 mai 2020 au fost tratate 67 paciente.

- FES-PET (n=14) a arătat scăderi de 70–98% ale SUV max după 4 săptămâni de monoterapie cu Rintodestrant.
- cfDNA: 95% (56/59) au prezentat ≥1 variantă somatică (mediana: 3 mutații/pacient); 41% au avut mutații ESR1 (cel mai frecvent D538G, 58%), 46% TP53, 42% PIK3CA, iar 10% concomitent ESR1+PIK3CA. Beneficiul clinic a fost similar între tumorile wild-type și cele cu mutații ESR1/PIK3CA.
- Modificarea fracțiunii alelice variantă (VAF, n=55): 58% au prezentat scădere; VAF ESR1 a scăzut la 16/20 paciente cu mutații ESR1. La progresie (n=24), 67% au dezvoltat variante suplimentare (mediana: 2; interval 1–15).
- CTC (n=45): scădere medie de la 2,8 la 1,8 celule/mL după 8 săptămâni de tratament.
- Biopsii tumorale (n=9): 7/9 au arătat reducerea scorului H al ER (mediana –27,8%), dintre care 4 cu mutații ESR1 la bază.
- Scăderi ale Ki-67 observate predominant la doza de 600 mg.

Concluzii. Rintodestrant a demonstrat o inhibare robustă a ER prin FES-PET, scăderi consistente ale scorului H pentru degradarea ER, ale modificării fracțiunii alelice variante din ADN tumoral circulant și ale celulelor tumorale circulante. Aceste date, împreună cu beneficiul clinic observat indiferent de statusul mutațional ESR1/PIK3CA, susțin investigarea suplimentară a Rintodestrantului în cancer mamar avansat ER+/HER2–.

Cuvinte cheie: cancer mamar, SERD, Rintodestrant.

TRILACICLIB VS. PLACEBO CONCOMITENT CU GEMCITABINĂ/CARBOPLATINĂ LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV AVANSAT SAU METASTATIC: REZULTATELE STUDIULUI PRESERVE 2

https://doi.org/10.67266/onco25.52

Clipca Ivana[1], dr. șt. med., **Feghiu Elena**, MD, **Gherasim Mihaela,** MD, **Bulat Iurie**, dr. hab. șt. med, prof. univ.,

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Cancerul de sân triplu negativ (TNBC) reprezintă un subtip agresiv de cancer cu opțiuni terapeutice limitate și prognostic rezervat, în special în stadiul metastatic. Gemcitabina plus carboplatină (GCb) rămâne a fi un tratament frecvent utilizat, dar utilizarea sa este împiedicată de mielosupresia indusă de chimioterapie (CIM), ceea ce duce la neutropenie, anemie, trombocitopenie și reducerea dozei. Trilaciclib, un inhibitor CDK4/6, intravenos, selectiv, protejează celulele stem și progenitoare hematopoietice de deteriorarea citotoxică și poate spori direct imunitatea antitumorală. Studiile anterioare (de exemplu, Tan și colab., Lancet Oncol. 2019; O'Shaughnessy și colab., SABCS 2020) au demonstrat că trilaciclib, administrat înainte de chimioterapie, a îmbunătățit siguranța hematologică și a sugerat un beneficiu al supraviețuirii generale (SG) în cazul cancerului de sân triplu negativ.

Materiale și Metode. PRESERVE 2 (NCT04799249) este un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța Trilaciclib la pacienții cu TNBC avansat, care administrează GCb. Pacienții eligibili aveau vârsta ≥18 ani, TNBC local avansat inoperabil sau metastatic și un statut de performanță ECOG de 0-1, chimionaivi. Aceștia au fost randomizați 1:1 pentru a primi trilaciclib sau placebo înainte de GCb în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.

Obiective.

- Primar: supraviețuirea generală (OS).
- Secundar: OS în funcție de statutul PD-L1, aprecierea calității vieții prin stabilirea timpului până la prima deteriorare confirmată a oboselii (TTCD-fatiga, FACIT-F), supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), rata de răspuns obiectiv (ORR), rata beneficiului clinic (CBR), mieloprotecția și siguranța.
- Exploratoriu: profilare imună prin biopsii repetate opționale.

Factori de stratificare: statusul PD-L1, intervalul fără boală.

Rezultate: Au fost incluse 187 de paciente din 11 țări, care au fost randomizate trilaciclib (n = 96) vs placebo (n = 91) administrate înainte de GCb. Vârsta mediană: 58 de ani (interval 30–82), cu tumora PD-L1-pozitivă: 39,6% (trilaciclib, 38,5%; placebo, 40,7%). Pacientele au administrat în mediu 6 cure de tratament (interval 1–41). Mediana supraviețuirii a constituit pentru Trilaciclib: 7,4 luni (IÎ 95%: 12,4–21,3), iar în grupul cu placebo 17,8 luni (IÎ 95%: 13,3–22,5) cu perioadă de urmărire: 12,1 luni (trilaciclib) vs 14,9 luni (placebo). La pacientele cu tumori PD-L1 pozitiv, OS cu Trilaciclib a fost 23,1 luni vs placebo: 21,8 luni (RR: 1,0 (IÎ 95%: 0,51–1,96); P = 0,923), iar la pacientele cu PD-L1 negativ: a fost 15,7 luni vs 14,9 luni, respectiv (RR: 0,92 (IÎ 95%: 0,57–1,49); P = 0,913). Mediana supraviețuirii fără progresie (PFS) a cosntituit pentru trilaciclib 6,3 luni (IÎ 95%: 4,4–8,3) vs placebo 6,4 luni (IÎ 95%: 5,2–8,1). Rata de răspuns obiectiv (ORR): trilaciclib: 29,5%, placebo: 38,2%. Siguranță a fost comparabilă în ambele brațe de tratament: 128 paciente au semnalat reacții adverse, inclusiv 78,6% de gradul 3. RA asociate trilaciclibului/placebo au fost raportate la 109 pacienți (59,9%). Cele mai frecvente

RA (≥40% dintre pacienți, orice grad, indiferent de cauzalitate) au fost anemia: trilaciclib 58,1% vs placebo 62,9% și neutropenie: trilaciclib 40,9% vs placebo 39,3%.

Comparații favorabile trilaciclib vs placebo:

- Neutropenie de grad 4: 8,6% vs 25,8%,
- Trombocitopenie (orice grad): 38,7% vs 53,9%,
- Reduceri ale dozei de chimioterapie: 49,5% vs 64,0%

Concluzii. Datele din studiul PRESERVE 2 arată că, în comparație cu placebo, administrarea de trilaciclib înainte de GCb nu a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cu mTNBC. Profilul de siguranță al trilaciclib a fost în concordanță cu studiile anterioare.

Cuvinte-cheie: cancer mamar triplu-negativ, inhibitor CDK4/6, mieloprotecție, trilaciclib.

RADIOTERAPIA ÎN CANCERUL MAMAR ȘI ROLUL BOOSTULUI TUMORAL: CRITERII, TEHNOLOGII ȘI SINCRONIZARE OPTIMA

https://doi.org/10.67266/onco25.53

Ungureanu Cezara[1], PhD student, MD; **Scurtu Elena**, MD; **Marinov Dumitru**, MD; **Tarnaruțcaia Rodica**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. În era oncologiei personalizate, radioterapia rămâne un pilon fundamental în managementul cancerului de sân. Aplicarea locală a radiațiilor nu doar că reduce semnificativ riscul de recidivă, dar contribuie și la menținerea integrității anatomice a sânului. O componentă vitală în acest proces este „boostul tumoral" – o doză suplimentară de iradiere aplicată asupra patului tumoral. Totuși, întrebările legate de cine beneficiază cel mai mult de acest boost, cum ar trebui administrat și când anume, rămân în centrul dezbaterii academice.

Material și Metode. Această analiză a fost realizată prin evaluarea critică a 30 de articole științifice publicate între 2019 și 2025, incluzând trialuri clinice, recenzii sistematice și ghiduri internaționale. S-au folosit surse indexate precum Clinical Cancer Research, RedJournal, IEEE Xplore și Yale eScholar. Accentul a fost pus pe studii ce tratează specific boostul tumoral postoperator, momentul administrării și tehnologiile implicate. Lucrarea urmărește să clarifice:

În ce situații boostul aduce un avantaj real;

Ce tehnologii de livrare sunt preferabile în funcție de contextul clinic;

Care este fereastra temporală optimă pentru integrarea boostului în planul terapeutic general.Se adresează atât oncologilor radioterapeuți, cât și altor membri ai echipei multidisciplinare, pentru optimizarea deciziilor terapeutice.

Rezultate. Administrarea boostului este justificată în special la pacientele sub 50 de ani, în prezența marginilor de siguranță reduse, histologie de grad înalt sau subtipuri moleculare agresive precum triple-negative sau HER2+.Metodele variază considerabil:

Radioterapie externă – rămâne opțiunea standard, accesibilă și predictibilă;

Brahiterapie – recomandată pentru tumori profunde sau în cazuri cu anatomie atipică;

Boost intraoperator (IORT) – permite iradierea imediat post-rezecție;

Boost integrat (SIB) – utilizat pentru scurtarea duratei totale a radioterapiei. Momentul optim al administrării: Majoritatea ghidurilor susțin boostul aplicat post whole-breast irradiation, însă integrarea boostului simultan (SIB) câștigă teren datorită eficienței logistice și potențialului de toxicitate redusă. IORT se justifică în contextul intervențiilor chirurgicale unice și rapide. Studiile arată o reducere semnificativă a recidivei locale (până la 70% în unele cohorte), în special în populațiile de risc crescut. Totuși, beneficiile asupra supraviețuirii globale sunt limitate și încă discutabile.

Concluzii. Boostul tumoral reprezintă o armă esențială în arsenalul radioterapiei pentru cancerul mamar. Selectarea pacienților trebuie să fie riguroasă, bazată pe factori biologici și anatomici. De asemenea, alegerea tehnicii și a momentului optim de aplicare trebuie calibrată în funcție de infrastructura centrului de tratament și profilul de risc al pacientei. Progresele în radioterapie adaptivă și imagistică de înaltă rezoluție vor permite, în viitor, administrarea precisă, cu eficiență crescută și toxicitate redusă.

Cuvinte cheie: cancer de sân, boost tumoral, radioterapie.

CUM TRATĂM UN CANCER DE SÂN CU STRUCTURI NEUROENDORCINE HER2/NEW POZITIV – CAZ CLINIC

https://doi.org/10.67266/onco25.54

Munteanu Angela[1], dr., conf. cercetător, **Rogojinaru Mariana**, dr., **Burduja Angela**, MD, **Sidorova Svetlana**, MD, **Locoman Iacob**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Cancerul de sân detine in continuare locul de frunte in structura morbiditații si mortalitații prin cancer in Republica Moldova. Strategia terapeutică este influiențată de: stadiul TNM al bolii, nivelul receptorilor de estrogen si progesteron, hiperexpresia HER2/new, gradul de diferențiere si indicele de proliferare a tumorii Ki67, invasia vasculară si perineurală, virsta, statusul menstrual. Cancerul mamar invasiv cu structuri neuroendocrine, G3, Her2 pozitiv este considerată drept o formă agresivă de cancer cu un potențial de progresie mai rapid în lipsa unui tratament adecvat. Faptul că tumora este Her2 pozitivă este un indicator cheie pentru tratament cu terapia țintită, care blochează proteina Her2 și împiedică celulele canceroase să se înmulțească astfel îmbunătățind semnificativ supraviețuirea în aceste cazuri.

Materiale si metode: Prezentăm cazul unei paciente in virstă de 58 ani, diagnosticată in X/2022 cu un cancer de sân T2N1M0 st.IIb confirmat morfologic prin biopsia deschisa a tumorei sânului drept. Rezultatul morfologic – Carcinom invasiv, NST, cu trăsături neuroendocrine, G3, Lv1, Pn1. IHC: ER-, PR-, Her2/new 3+, Ki67=30%. Reeșind din statutul molecular-biologic al tumorei pacienta a administrat tratament complex in volum de: 4 cure PCTN (AC), 4 cure PCTN program cu taxane+dubla blocada antiHer2, MER tip Madden dextra, 14 doze de Trastuzumab in plan adjuvant.

Rezultate: In urma tratamentului complex administrat rezultatul morfologic postoperator a fost urmatorul – ypTxN0, Lv0, Pn0, R0 si un scor de regresie tumorala (patomorfoza) gr.IV din care cauza RT postoperatorie nu s-a indicat.

Concluzii: Tratînd un cancer de sân cu structuri neuroendocrine Her2/new pozitiv am aplicat un tratament standart pre si postoperator, obținînd un raspuns patomorfologic complet. Supraviețuirea globală a pacientei cu o astfel de formă agresivă de cancer a constituit 35 luni.

Cuvinte-cheie: cancer de sân, neuroendocrin, Her2/new pozitiv, tratament, răspuns patomorfologic complet

CANCERELE SISTEMULUI DIGESTIVE

DE LA DIAGNOSTIC LA BISTURIU: MANAGEMENTUL COMPLEX AL LIPOSARCOMULUI RETROPERITONEAL GIGANT – 20 DE CAZURI CONSECUTIVE

https://doi.org/10.67266/onco25.55

Pînzaru Cristian[1,2], medic rezident, **Pînzaru Valeria**[3,4,5], student doctorand, asist. univ., **Șchiopu Victor**[1,5], dr. șt. med., conf. univ., **Brînză Dumitru**[1], MD, student doctorand, **Portnoi Elena**[1], MD, student doctorand, **Cernat Mircea**[1], dr. șt. med., **Golovatîi Eugen**[1], MD, student doctorand, **Antoci Lilian**[1], dr. șt. med., **Ghidirim Nicolae**[1,5], dr. hab. șt. med., prof. univ., **Șaptefrați Lilian**[3,4], dr. hab. șt. med., prof. univ.

[1] Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

[2] Catedra de patologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[3] Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[4] Laboratorul de Morfologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

[5] Catedra de Oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Introducere: Liposarcomul retroperitoneal (LPSR) este unul dintre cele mai frecvente sarcoame ale țesuturilor moi, diagnosticat adesea tardiv datorită creșterii lente și dimensiunilor mari. Comportamentul clinic variază între subtipuri și nu este întotdeauna corelat cu morfologia. Integrarea scorului FNCLCC și a markerilor imunohistochimici poate îmbunătăți stratificarea prognostică.

Material și metode: Am realizat o analiză retrospectivă pe 20 de pacienți consecutivi cu LPSR confirmați histologic, tratați între 2019–2025 la Institutul Oncologic din Republica Moldova. Au fost evaluate date clinico-patologice și expresia imunohistochimică a markerilor MDM2, CDK4, S100, SMA, Vimentin, Desmin, CD34, TLE1 și STAT6. Analizele statistice au inclus metode descriptive, testul t-Student și coeficientul Spearman.

Rezultate: Subtipul dediferențiat a predominat (60%), fiind asociat cu scoruri FNCLCC ridicate, recidive precoce și extensie la multiple organe. Recidiva a fost prezentă la 60% dintre pacienți, majoritatea în primii 2 ani de la diagnostic. Dimensiunile tumorilor au variat între 1 cm și 60 cm (mediană ~32 cm). Invazia organelor adiacente a fost observată în 85% din cazuri, cel mai frecvent la rinichi, intestin subțire și colon. Markerii CDK4 și MDM2 au confirmat valoarea lor diagnostică.

Concluzii: Subtipul histologic, scorul FNCLCC și profilul imunohistochimic furnizează informații complementare esențiale pentru evaluarea prognostică a LPSR. Tumorile dediferențiate necesită management chirurgical extins și monitorizare intensivă postoperatorie, în special în primii doi ani. Integrarea parametrilor histologici și moleculari poate contribui la personalizarea tratamentului și la îmbunătățirea rezultatelor oncologice.

Cuvinte-cheie: liposarcom retroperitoneal; FNCLCC; subtip histologic; recidivă; imunohistochimie; MDM2; CDK4; prognostic.

Abstract: From diagnosis to scalpel: complex management of giant retroperitoneal liposarcoma – a series of 20 consecutive cases

Introduction: Retroperitoneal liposarcoma (RPLS) is one of the most frequent soft tissue sarcomas, often diagnosed at advanced stages due to its indolent growth and large tumor size. Its clinical behavior varies across histologic subtypes and does not always correlate with morphology alone. Integration of the FNCLCC grading system and immunohistochemical markers may improve prognostic stratification.

Materials and Methods: We conducted a retrospective analysis of 20 consecutive patients with histologically confirmed RPLS treated between 2019 and 2025 at the Oncology Institute of the Republic of Moldova. Clinical, pathological, and immunohistochemical data (MDM2, CDK4, S100, SMA, Vimentin, Desmin, CD34, TLE1, STAT6) were evaluated. Statistical analyses included descriptive statistics, Student's t-test, and Spearman's correlation.

Results: Dedifferentiated liposarcoma was the predominant subtype (60%) and was associated with high FNCLCC grades, early recurrence, and frequent invasion of adjacent organs. Local recurrence occurred in 60% of patients, most within 24 months post-diagnosis. Tumor size ranged from 1 cm to 60 cm (median ~32 cm). Organ involvement was observed in 85% of cases, most commonly the kidney, small intestine, and colon. CDK4 and MDM2 expression proved consistent and diagnostic across subtypes.

Conclusions: Histologic subtype, FNCLCC grade, and immunohistochemical profile provide complementary prognostic information in RPLS. Dedifferentiated tumors, characterized by higher FNCLCC scores and early recurrence, warrant aggressive surgical management and intensive postoperative surveillance. Incorporating histologic and molecular parameters may guide personalized treatment and improve oncologic outcomes.

Keywords: retroperitoneal liposarcoma; FNCLCC; histologic subtype; recurrence; immunohistochemistry; MDM2; CDK4; prognosis.

Introducere

Liposarcomul este unul dintre cele mai frecvent diagnosticate sarcoame ale țesuturilor moi, reprezentând aproximativ 15–20% din totalul tumorilor maligne ale țesuturilor moi[1,2,3,4].

Organizația Mondială a Sănătății clasifică liposarcoamele în patru subtipuri: bine diferențiat, slab diferențiat, pleomorf și mixoid.[5,6] Subtipurile bine și slab diferențiate apar cel mai frecvent în spațiul retroperitoneal, în timp ce formele pleomorfe și mixoide se dezvoltă în general la nivelul membrelor.

Cavitatea retroperitoneală oferă suficient spațiu pentru ca tumorile să crească fără a produce simptome, motiv pentru care sunt adesea descoperite tardiv, când ating dimensiuni mari și determină compresia structurilor învecinate. La momentul diagnosticului, aceste tumori măsoară frecvent între 20 și 25 cm în diametru și cântăresc între 15 și 20 kg, corespunzând categoriei T4 din sistemul de stadializare AJCC. Tumorile care depășesc 30 cm în diametru sau o greutate de 20 kg sunt considerate liposarcoame retroperitoneale gigante[5,6,7].

Liposarcomul retroperitoneal evoluează lent şi rămâne adesea nedetectat în stadiile iniţiale[8]. De peste jumătate de secol, tratamentul standard a rămas rezecţia chirurgicală cu intenţie curativă, însă complexitatea anatomică a regiunii şi particularităţile biologice ale tumorii fac dificilă obţinerea unor margini microscopice negative, ceea ce favorizează recidivele. În ultimii ani, s-au încercat intervenţii personalizate şi terapii perioperatorii, dar câştigurile în supravieţuire au fost modeste[9,10]. În timp ce medicina de precizie a transformat managementul altor tipuri de cancer prin biomarkeri şi terapii ţintite, pentru liposarcomul retroperitoneal cunoaşterea moleculară rămâne limitată, iar markerii clinic validaţi

sunt puţini[11]. Pentru a acoperi acest gol, cercetătorii analizează cel mai amplu profil de expresie genică realizat până acum, identificând gene specifice, biomarkeri prognostici şi două subtipuri moleculare distincte, diferite prin histologie, căi de semnalizare şi evoluţie clinică[12]. Rezultatele arată că simpla clasificare histopatologică nu surprinde pe deplin comportamentul tumorii şi subliniază rolul crucial al subtipării moleculare în personalizarea tratamentului[8,12,13].

Diagnosticul tumorilor mezenchimale retroperitoneale începe cu examinarea histologică la mică magnificație, unde se analizează tiparul de creștere, morfologia celulară și structura stromală[14]. Tumorile pot fi încadrate în patru grupe morfologice principale: fusiforme, epitelioide, rotunde și pleomorfe, fiecare având caracteristici specifice ce pot orienta diagnosticul. Elementele suplimentare precum infiltratul inflamator, țesutul adipos sau osos pot susține identificarea tumorii[15,16]. Totuși, suprapunerile morfologice și lipsa unor markeri imunohistochimici clari fac diagnosticul dificil. De aceea, pe lângă morfologie, gradarea FNCLCC și stadializarea TNM sunt esențiale pentru estimarea prognosticului și alegerea tratamentului[17]. Multe dintre tumorile țesuturilor moi prezintă morfologie nespecifică și o origine celulară incertă, ceea ce îngreunează diagnosticul doar pe baza aspectului microscopic. În acest context, imunohistochimia devine un instrument esențial, contribuind atât la identificarea liniei de diferențiere celulare, cât și la sugerarea unor posibile alterări genetice. Deși majoritatea markerilor imunohistochimici au o specificitate relativ scăzută, în ultimii ani au fost dezvoltate anticorpi direcționați către proteine asociate cu modificări genetice particulare, ceea ce îmbunătățește acuratețea diagnosticului[18]. În evaluarea sarcoamelor retroperitoneale, este util un set extins de markeri, printre care se numără: SMA, desmina, miogenina, CD34, proteina S100, MDM2, CDK4, STAT6, ALK, CD99, H3K27me3, NKX2.2, TLE1, SOX10, markeri melanocitari (HMB-45, melan-A), ciclină D1 și markeri epiteliali (citokeratine, EMA)[18,19]. Selectarea și interpretarea adecvată a acestor markeri, în corelație cu tabloul clinic și aspectul histologic, sunt esențiale pentru formularea unui diagnostic precis și diferențiat.

Liposarcomul este un sarcom al țesuturilor moi cu diferențiere adipocitară, care include cinci subtipuri distincte, fiecare cu caracteristici morfologice, imunohistochimice și genetice specific[20,21]. Cel mai frecvent este **liposarcomul bine diferențiat,** cunoscut și ca tumoră lipomatoasă atipică (ALT), o formațiune local agresivă, dar fără potențial metastatic, care apare adesea în retroperitoneu[22]. Histologic, prezintă adipocite mature cu atipie nucleară, lipoblaşti și poate include variante sclerozante sau inflamatorii; expresia nucleară a MDM2 și CDK4 este caracteristică, confirmată prin test FISH. **Liposarcomul dediferențiat** derivă dintr-un WDLPS sau apare de novo, cu tranziție spre un sarcom non-lipogenic de grad înalt, adesea cu morfologie pleomorfă sau de tip myxofibrosarcom. Poate avea diferențieri heterologe (rhabdomio-, leiomio- sau osteosarcomatoase), dar păstrează amplificările MDM2/CDK4[23,24,25]. **Liposarcomul pleomorf** un subtip rar și agresiv, se recunoaște prin prezența lipoblaştilor pleomorfi într-un fond sarcomatos de grad înalt, fiind negativ pentru MDM2/CDK4[26]. **Liposarcomul mixoid** apare tipic la nivelul membrelor și este foarte rar primar retroperitoneal; se caracterizează prin stroma mixoidă și rețeaua capilară delicată, având ca semnătură genetică fuziunea FUS-DDIT3. Forma cu componentă round-cell peste 5% are un comportament biologic agresiv. În concluzie, diferențierea corectă a subtipurilor de liposarcom este esențială și necesită integrarea datelor histologice, imunohistochimice (ex. MDM2, CDK4, S100, TLE1, CD99) și moleculare[19,27].

Scopul acestui studiu retrospectiv a fost de a analiza profilul imunohistochimic și valoarea prognostică a unor markeri selectați (MDM2, CDK4, S100, SMA, Vimentin, Desmin, CD34, TLE1, STAT6) la pacienți diagnosticați cu liposarcom retroperitoneal între anii 2019 și 2025, în cadrul Institutului Oncologic. Studiul a urmărit să stabilească posibile corelații între expresia acestor markeri și caracteristicile clinico-patologice ale tumorii, precum subtipul histologic, gradul FNCLCC, rata

mitotică, prezența necrozei, pleomorfismul celular, dimensiunea formațiunii, afectarea organelor adiacente și apariția recidivei. Ipoteza de lucru a fost că anumiți markeri imunohistochimici sunt asociați cu agresivitate tumorală crescută și risc mai mare de recidivă, oferind astfel informații utile pentru stratificarea prognostică. Prin identificarea unor tipare de expresie specifice subtipurilor histologice, studiul își propune să contribuie la integrarea imunohistochimiei și datelor moleculare în diagnosticul de rutină și la ghidarea deciziilor terapeutice personalizate în sarcoamele retroperitoneale.

Material și metode

Pentru acest studiu retrospectiv am folosit o bază de date instituțională care cuprinde informații clinico-patologice despre pacienții diagnosticați cu tumori mezenchimale, internați și/sau tratați la Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada 2019–2025. În analiză au fost incluși exclusiv pacienții cu diagnostic histologic confirmat de liposarcom retroperitoneal, fiind excluse cazurile cu alte tipuri de tumori mezenchimale retroperitoneale, precum leiomiosarcoame, tumori stromale gastrointestinale (GIST), tumori sinoviale etc.

Pentru fiecare pacient au fost colectate și analizate date clinico-patologice: vârsta la momentul diagnosticului, sexul, anul depistării, subtipul histologic, gradul FNCLCC, indicele mitotic, prezența necrozei și pleomorfismului, dimensiunile tumorii, afectarea organelor adiacente și eventualele recidive locale. Evaluarea imunohistochimică s-a realizat printr-un panel de markeri (MDM2, CDK4, S100, SMA, Vimentin, Desmin, CD34, TLE1, STAT6), însă selecția markerilor pentru fiecare caz a variat în funcție de indicațiile diagnostice, morfologia tumorală și posibilitățile tehnice disponibile.

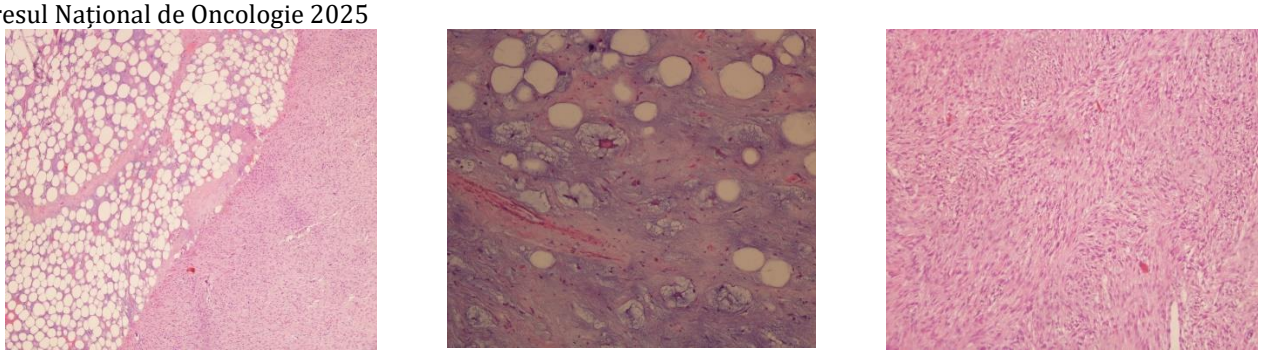
Datele au fost centralizate într-un fișier MS Excel 2010, iar analiza statistică s-a efectuat cu programul SPSS Statistics 23.0 (IBM, Chicago, IL, SUA). Pentru interpretarea datelor s-au utilizat metode descriptive (media, deviația standard), testul t-Student pentru compararea grupurilor și coeficientul Spearman pentru analiza corelațiilor. Rezultatele au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic pentru valori $p < 0,05$.

Rezultate

În total, au fost analizați 20 de pacienți diagnosticați cu liposarcom retroperitoneal, dintre care 11 femei (55%) și 9 bărbați (45%). Subtipul histologic predominant a fost cel dediferențiat, identificat în 12 cazuri (60%), urmat de forma bine diferențiată în 6 cazuri (30%). Subtipurile mixoid și pleomorf au fost rare, fiecare fiind prezent în câte un caz (5%).

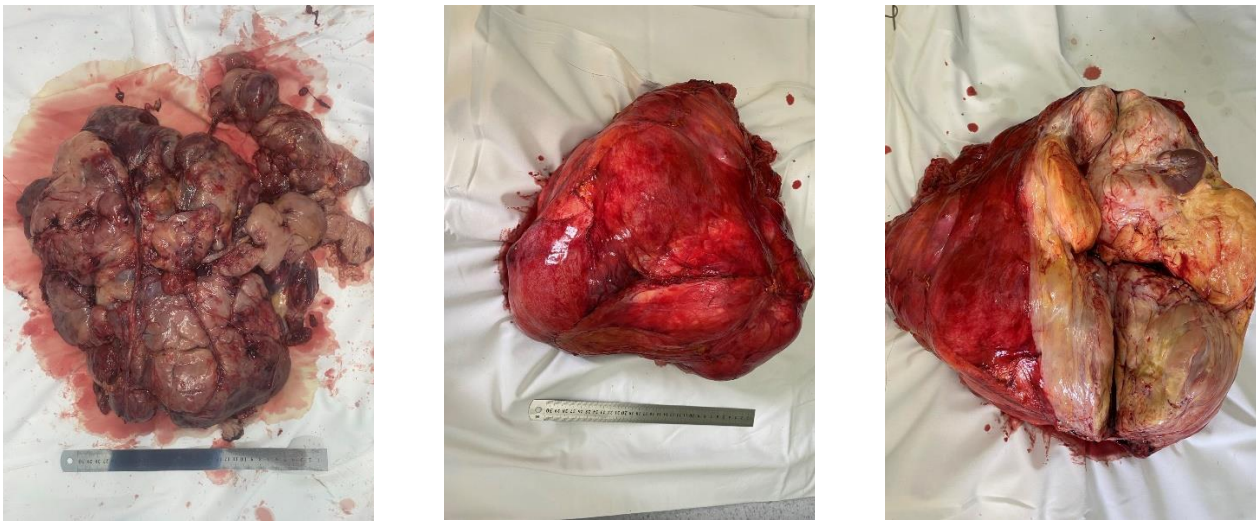
Recidiva tumorală a fost documentată la 12 pacienți (60%), dintre care 3 (15%) au prezentat două episoade de recidivă, iar unul (5%) a avut trei recidive. În 8 cazuri (40%) nu s-a înregistrat recidivă. Analiza intervalului de timp până la prima recidivă a evidențiat o incidență crescută în primii doi ani de la diagnostic: 5 cazuri (25%) au recidivat în primele 12 luni, iar 6 cazuri (30%) până la 24 luni. Recidivele tardive au fost mai puțin frecvente, fiind observate la 3 pacienți (15%) până la 36 luni și la alți 3 (15%) până la 48 luni. Nu s-au înregistrat recidive la peste 48 luni.

Figura 1. Aspecte histologice reprezentative ale unui liposarcom dediferențiat, ilustrând tranziția între componenta lipomatoasă matură și proliferarea sarcomatoasă, cu evidențierea lipoblaștilor tipici.



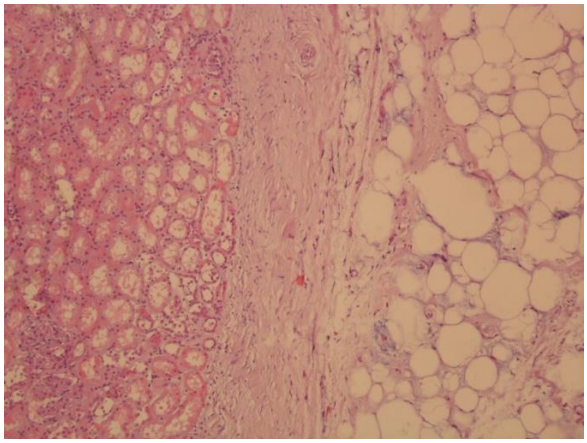
Dimensiunile tumorilor retroperitoneale au variat între 10×13×8 mm și 60×30×35 cm, evidențiind heterogenitatea și caracterul expansiv al acestor leziuni. În 85% dintre cazuri (17/20), diametrul maxim a depășit 20 cm, iar 70% dintre tumori (14/20) s-au încadrat în intervalul 30–50 cm. Dimensiunea mediană estimată a fost de aproximativ 32 cm. Tumorile sub 20 cm au fost rare, reprezentând doar 15% din cazuri (3/20). Aceste date susțin tendința liposarcoamelor retroperitoneale de a evolua silențios și de a fi diagnosticate tardiv, după atingerea unor dimensiuni considerabile.

Figura 2. Aspectul macroscopic a tumorii retroperitoneale.



Extensia tumorală la organele adiacente a fost prezentă în 17 cazuri (85%). Trei pacienți (15%) nu au prezentat invazie în organe vecine, în timp ce 9 (45%) au avut afectarea unui singur organ, 4 (20%) a două organe, 2 (10%) a trei organe, iar un caz (5%) a prezentat extensie la mai mult de trei organe. Cele mai frecvent implicate structuri au fost rinichiul (9 cazuri, 45%), intestinul subțire (6 cazuri, 30%), colonul (5 cazuri, 25%), urmate de pancreas (3 cazuri, 15%), splină (3 cazuri, 15%) și diafragm (1 caz, 5%).

Figura 3. Aspect histologic al unui liposarcom retroperitoneal dediferențiat cu extensie până la capsula renală, fără infiltrare parenchimatoasă.



Pe baza analizei scorurilor FNCLCC pentru cele 20 de cazuri incluse în studiu, se evidențiază o variabilitate semnificativă a componentelor histopatologice. Valorile scorului FNCLCC au variat între 0 și 7, cu predominanța tumorilor cu scor intermediar, în special 5 (25% din cazuri), reflectând prezența unor forme cu mitoze moderate, diferențiere slabă și necroză variabilă. Conform criteriilor FNCLCC, valorile mitotice au fost distribuite astfel: 1 corespunzător a 0–9 mitoze, 2 pentru 10–19 mitoze și 3 pentru ≥20 mitoze; majoritatea tumorilor au avut mitoze corespunzătoare valorii 1 (40%). Diferențierea de grad înalt a fost frecventă (50%), iar necroza a fost absentă în aproape jumătate din cazuri (45%), prezentă sub 50% din tumoră în 35% din cazuri și ≥50% în restul. Aceste date sugerează o corelație între scorul FNCLCC crescut și prezența mitozelor și necrozei, în timp ce tumorile cu scor scăzut corespund în general leziunilor bine diferențiate, fără necroză și cu mitoze reduse. Distribuția evidențiază heterogenitatea morfologică a tumorilor analizate și subliniază utilitatea scorului FNCLCC în stratificarea gradului histopatologic.

Pentru diagnosticul imunohistochimic al sarcoamelor retroperitoneale a fost utilizat un panel variabil de anticorpi, selectat în funcție de particularitățile morfologice și de suspiciunea histologică inițială. Panelul a inclus markerii S100, SMA, Vimentin, CDK4, Desmin, MDM2, CD34, TLE1 și STAT6, însă nu în mod uniform pentru toate cazurile, ci adaptat necesităților de diferențiere tumorală.

Dintre aceștia, CDK4 și MDM2 s-au dovedit a fi cei mai relevanți pentru diagnosticul de liposarcom, în special pentru formele bine diferențiate și dediferențiate, fiind considerați markeri cu valoare diagnostică majoră și folosiți în practica curentă ca standard în confirmarea acestei entități. Expresia nucleară a CDK4 și MDM2 a avut un rol esențial în diferențierea liposarcoamelor de alte tumori mezenchimale retroperitoneale, inclusiv de sarcoamele pleomorfe nediferențiate.

În paralel, markerii TLE1 și STAT6 au fost utilizați pentru excluderea altor tumori cu potențial de a mima liposarcomul, precum sinovial sarcomul sau tumorile fibroblastice/solitare, având astfel un rol complementar în diagnosticul diferențial. Markerii S100, Desmin, SMA, Vimentin și CD34 au fost incluși selectiv, în funcție de aspectul microscopic, contribuind la excluderea altor tipuri de sarcoame sau tumori stromale.

Figura 4. Expresia imunohistochimică nucleară a markerului MDM2 în liposarcom dediferențiat: trei câmpuri microscopice reprezentative.

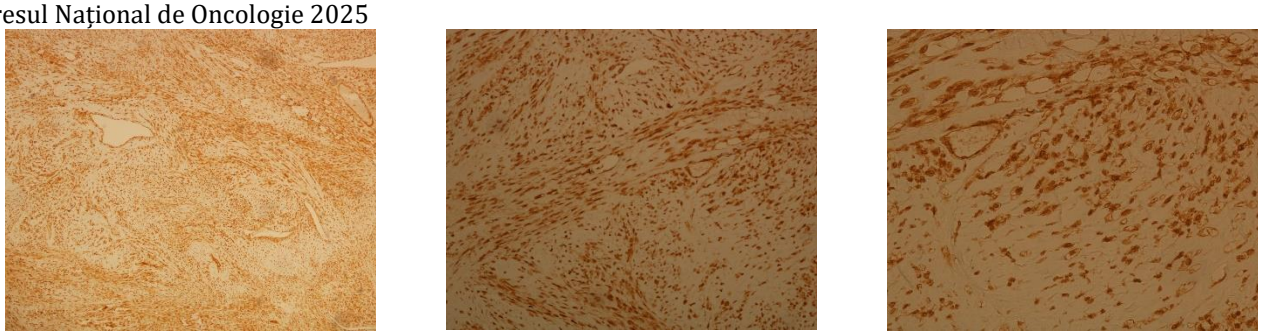


Figura 5. Expresia citoplasmatică difuză a CDK4 în celulele tumorale: aspecte histologice din trei zone distincte ale liposarcomului dediferențiat.

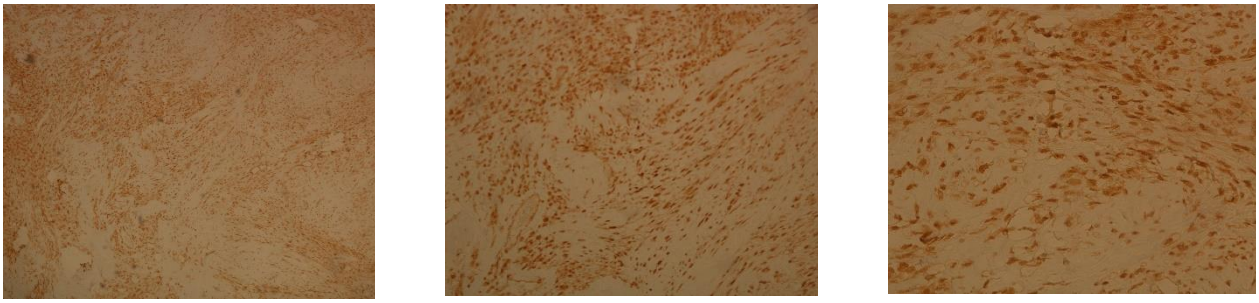
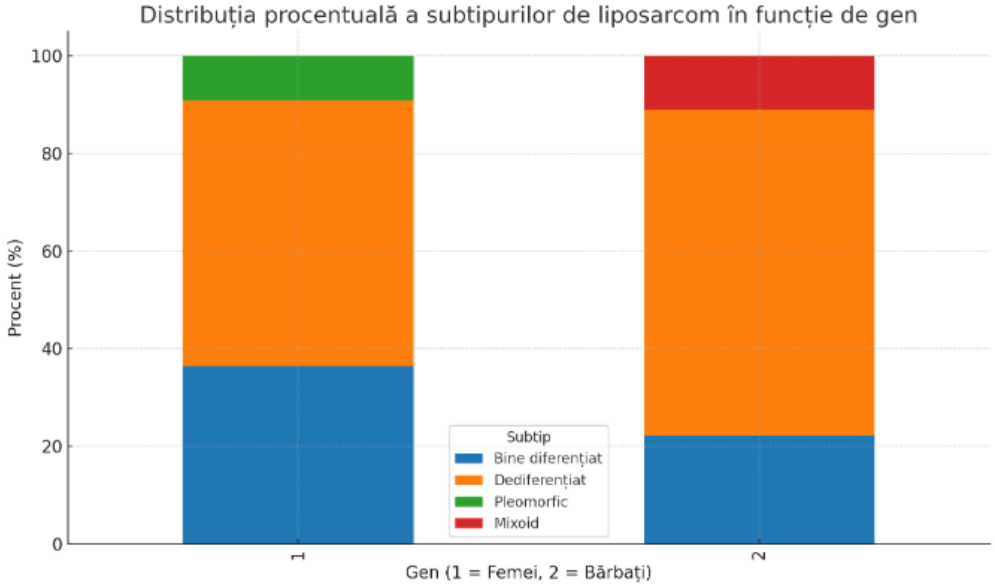


Figura 6. Distribuția procentuală a subtipurilor histologice de liposarcom în funcție de gen



Analiza distribuției subtipurilor de liposarcom în funcție de sex a evidențiat predominanța liposarcomului **dediferențiat** atât la femei (54,5%), cât și la bărbați (66,7%). Subtipul **bine diferențiat** s-a întâlnit mai frecvent la femei (36,4%) comparativ cu bărbații (22,2%). Liposarcomul **pleomorfic** a fost identificat exclusiv la femei (9,1%), în timp ce forma **mixoidă** s-a întâlnit doar la bărbați (11,1%).

Testul statistic Chi-pătrat (χ^2=2,49; p=0,47) nu a evidențiat o asociere semnificativă între sex și subtipul histologic, ceea ce sugerează că diferențele observate sunt de natură descriptivă și pot fi explicate prin numărul relativ mic de cazuri incluse în lot.

Tabelul 1 Distribuția organelor implicate în funcție de subtipul histologic al liposarcomului

Figura 7. Distribuția numărului de organe implicate în funcție de subtipul histologic al liposarcomului

Diagrama boxplot ilustrează variația numărului de organe afectate în funcț

Analiza distribuției organelor afectate în funcție de subtipul histologic al lipo
diferențe notabile, sugerând un comportament biologic distinct al fiecărui subtip
a fost caracterizat printr-o implicare multiplă, afectând frecvent rinichiul,
intestinul subțire. Această extensie largă poate reflecta agresivitatea biologică cr

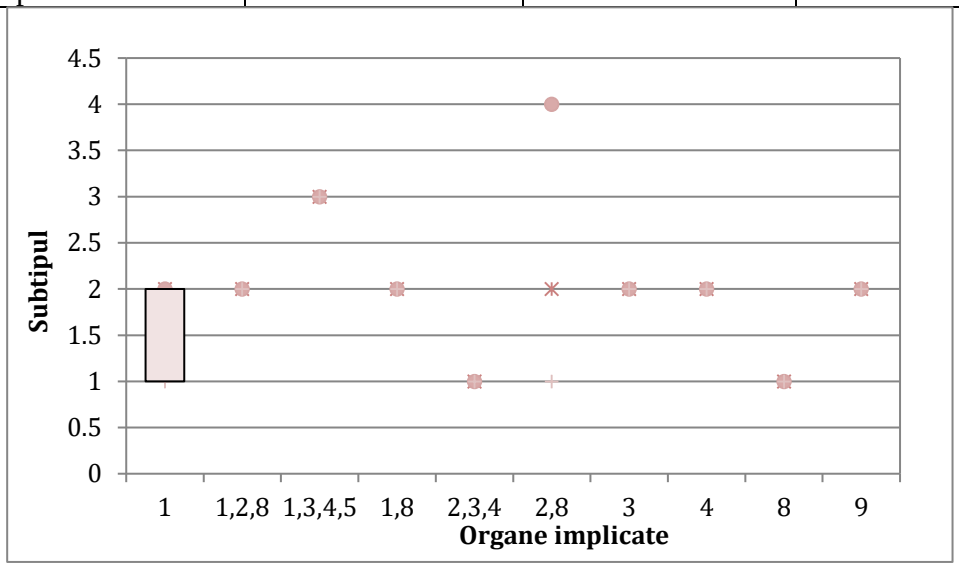
Organ implicat	Bine diferențiat (n=6)	Dediferențiat (n=12)	Pleomorf (n=1)
Rinichi	2	6	1
Colon	1	4	0
Pancreas	0	3	0
Splina	1	2	0
Diafragm	0	1	0
Intestin subțire	2	3	0
Niciun organ implicat	0	2	0

Organe implicate

1. Rinichi
2. Colon
3. Pancreas
4. Splina
5. Diafragm
6. Ficat
7. Vase
8. Intestin subtire
9. Nici unul

Subtip

1. Bine diferentiat
2. Dediferentiat
3. Pleomorf
4. Mixoid



invazie locală și metastazare al acestui subtip, în concordanță cu literatura de specialitate care evidențiază comportamentul mai agresiv al liposarcomului dediferențiat comparativ cu subtipurile mai bine diferențiate.

Subtipul bine diferențiat a prezentat o implicare mai restrânsă, cu predominanță la nivelul rinichiului și intestinului subțire, ceea ce corespunde naturii sale mai indolente și evoluției lente, cu risc mai scăzut de invazie a organelor adiacente. Subtipurile pleomorf și mixoid au fost rare în cohorta studiată, iar implicarea organelor a fost limitată sau absentă, aspect care reflectă frecvența lor redusă și, în cazul subtipului mixoid, tendința de metastazare predilect la nivel pulmonar și nu abdominal.

Deși testul statistic Kruskal-Wallis nu a indicat o diferență semnificativă între distribuțiile organelor implicate ($H = 8.31$, $df = 9$, $p = 0.503$), analiza descriptivă sugerează o corelație între gradul de diferențiere tumorală și extensia anatomică a bolii. Această tendință poate fi relevantă din punct de vedere clinic, întrucât subtipurile dediferențiate, cu afectare multiplă, ar putea necesita strategii chirurgicale mai extinse și o monitorizare postoperatorie mai riguroasă, în timp ce subtipurile bine diferențiate ar putea fi gestionate prin abordări mai conservative.

În concluzie, distribuția organelor afectate în funcție de subtipul histologic oferă informații utile privind comportamentul biologic al liposarcomului și poate avea implicații directe asupra planificării terapeutice și prognosticului pacientului, subliniind importanța caracterizării histologice detaliate în managementul acestor tumori.

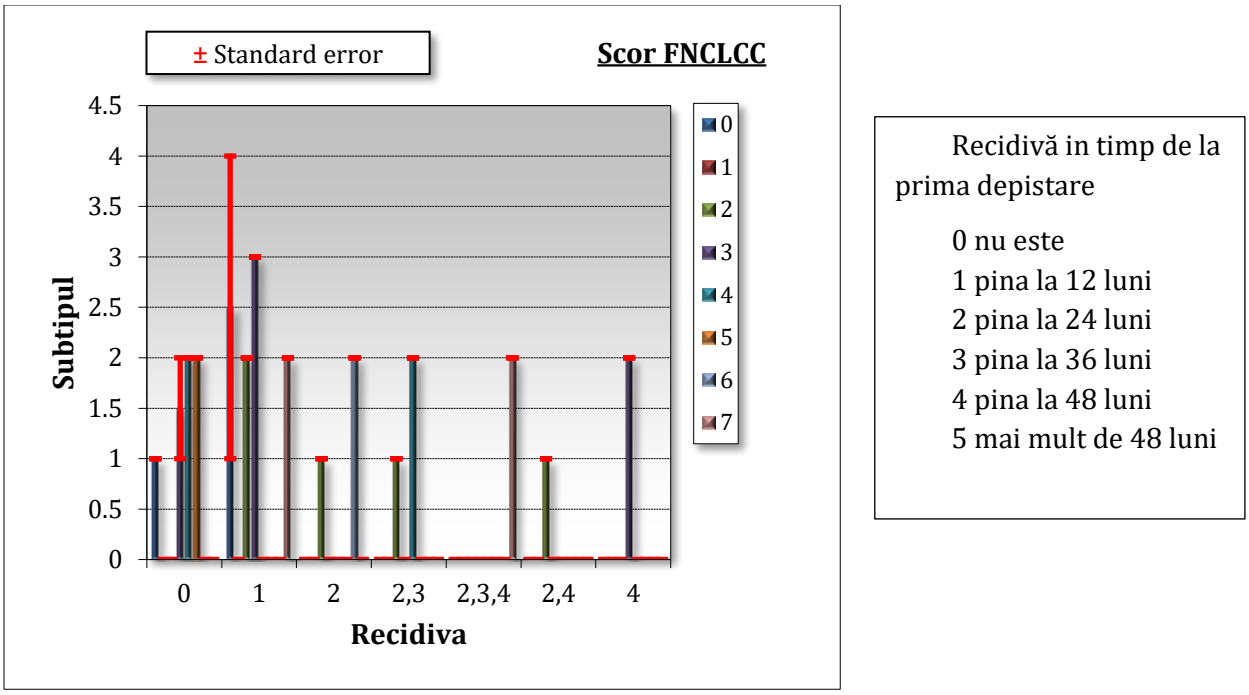


Figura 8. Histogramă integrativă a recidivei tumorale în funcție de subtipul histologic și scorul FNCLCC

Analiza combinată a subtipului histologic, perioadei de recidivă și scorului FNCLCC relevă o relație clară între gradul de agresivitate tumorală și momentul apariției recidivei. Histogramă generată pe baza cohortei arată că majoritatea recidivelor se înregistrează în primele 24 de luni post-diagnostic, cu o concentrare particulară în intervalul 12–24 luni. Această tendință este mai evidentă în cazul subtipului dediferențiat, care se asociază frecvent cu scoruri FNCLCC de grad 2 și 3, sugerând o agresivitate biologică crescută și un risc ridicat de recidivă precoce.

În contrast, subtipul bine diferențiat prezintă scoruri FNCLCC mai reduse (grad 1) și o recidivă mai rară sau chiar absentă, indicând un comportament clinic mai indolent și o evoluție relativ favorabilă. Subtipurile pleomorf și mixoid au fost reprezentate izolat în cohortă; mixoidul nu a prezentat recidivă, în timp ce pleomorful a recidivat precoce, susținând datele din literatura de specialitate care descriu acest subtip ca fiind biologic agresiv și cu risc crescut de recidivă.

Valorile statistice obținute ($n = 13$, $\bar{x} = 3.08$ ani, $s = 1.50$) indică o perioadă medie de recidivă în jurul a 24–36 luni, dar cu variabilitate semnificativă, reflectată atât în scorurile FNCLCC, cât și în distribuția subtipurilor tumorale. Această dispersie sugerează că scorul FNCLCC poate oferi o capacitate predictivă mai precisă asupra momentului recidivei decât simpla clasificare histologică, prin captarea gradului de agresivitate biologică a tumorii

Subtipul dediferențiat, asociat cu scoruri FNCLCC ridicate, prezintă un risc crescut de recidive precoce și multiple, justificând astfel o monitorizare post-terapeutică mai intensă în primii doi ani după tratament. Histogramă oferă o reprezentare vizuală clară a riscului temporal al recidivei în funcție de agresivitatea tumorală, evidențiind importanța integrării scorului FNCLCC și a subtipului histologic în strategiile de supraveghere clinică.

Discuții

Liposarcomul retroperitoneal reprezintă o entitate clinică și histologică complexă, caracterizată prin variabilitate morfologică, comportament biologic divers și provocări terapeutice semnificative. În cohorta analizată, predominanța subtipului dediferențiat (60%) este în concordanță cu datele din literatura internațională, care indică o frecvență crescută a acestei forme în localizările profunde, în special retroperitoneale [28]. Acest subtip s-a asociat cu o rată crescută de recidivă precoce, extensie tumorală multiplă și scoruri FNCLCC ridicate, reflectând un profil biologic agresiv și o capacitate invazivă accentuată [29].

Distribuția recidivelor în primele 24 de luni post-diagnostic, evidențiată prin histogramă, susține observațiile conform cărora liposarcoamele dediferențiate recidivează frecvent și rapid, necesitând o monitorizare clinică intensificată în această perioadă [30]. În contrast, subtipul bine diferențiat a prezentat o evoluție mai indolentă, cu recidive rare și implicare anatomică limitată, ceea ce corespunde scorurilor FNCLCC mai reduse și unui comportament clinic mai favorabil [31].

Scorul FNCLCC s-a dovedit a fi un instrument valoros în stratificarea gradului histologic, oferind o capacitate predictivă superioară asupra riscului de recidivă comparativ cu clasificarea histologică singulară. Tumorile cu scoruri FNCLCC ≥4 au fost asociate cu mitoze crescute, necroză extinsă și diferențiere slabă, toate elemente corelate cu recidive multiple și precoce [32]. Această corelație între scorul FNCLCC și momentul recidivei subliniază importanța integrării acestui sistem în algoritmul de evaluare oncologică.

Implicarea organelor adiacente, observată în 85% dintre cazuri, a fost mai frecventă în subtipurile agresive, în special dediferențiat, ceea ce poate influența complexitatea intervenției chirurgicale și riscul de recidivă locală. Rinichiul, intestinul subțire și colonul au fost cele mai frecvent afectate structuri, reflectând traiectoria de expansiune a tumorii în spațiul retroperitoneal.

Din punct de vedere imunohistochimic, expresia markerilor CDK4 și MDM2 a fost consistentă cu subtipurile histologice, confirmând rolul lor esențial în diagnosticul diferențial și în validarea morfologică a liposarcomului. Utilizarea selectivă a markerilor TLE1 și STAT6 a permis excluderea altor entități mezenchimale, consolidând acuratețea diagnosticului.

În ansamblu, aceste date susțin ideea că subtipul histologic, scorul FNCLCC și profilul imunohistochimic trebuie interpretate integrat pentru a contura o strategie terapeutică personalizată, cu implicații directe asupra prognosticului și supravegherii postoperatorii.

Concluzii

Studiul de față evidențiază complexitatea biologică și clinică a liposarcomului retroperitoneal, subliniind importanța integrării caracteristicilor histologice, scorului FNCLCC și comportamentului tumoral în evaluarea prognostică și planificarea terapeutică. Subtipul dediferențiat s-a dovedit a fi predominant și agresiv, asociat cu recidive precoce, extensie tumorală multiplă și scoruri FNCLCC ridicate, ceea ce justifică o abordare terapeutică extinsă și o monitorizare postoperatorie intensificată, în special în primii doi ani de la diagnostic.

În contrast, subtipul bine diferențiat a prezentat o evoluție mai favorabilă, cu recidive rare și implicare anatomică limitată, corespunzând scorurilor FNCLCC mai reduse și unui comportament clinic indolent. Subtipurile mixoid și pleomorf, deși rare în cohorta analizată, au demonstrat comportamente divergente, mixoidul fiind non-recidivant, iar pleomorful recidivant precoce, susținând literatura care le descrie ca entități biologic distincte.

Scorul FNCLCC s-a dovedit a fi un instrument predictiv valoros, corelat semnificativ cu frecvența recidivelor și gradul de invazie tumorală. Valorile crescute ale scorului au fost asociate cu mitoze abundente, necroză extinsă și diferențiere slabă, toate elemente care contribuie la un prognostic rezervat.

Extensia tumorală la organele adiacente, prezentă în majoritatea cazurilor, a fost mai frecventă în subtipurile agresive, afectând în principal rinichiul, intestinul subțire și colonul. Aceste date susțin necesitatea unei evaluări preoperatorii riguroase și a unei strategii chirurgicale adaptate gradului de invazie.

În ansamblu, concluziile studiului susțin utilizarea integrată a scorului FNCLCC, a subtipului histologic și a profilului imunohistochimic în stratificarea riscului oncologic, cu implicații directe asupra deciziilor terapeutice, monitorizării postoperatorii și estimării prognosticului pacientului cu liposarcom retroperitoneal.

Bibliografie:

1. Chong ZX, Ho WY, Yeap SK. Deciphering the roles of non-coding RNAs in liposarcoma development: Challenges and opportunities for translational therapeutic advances. Non-coding RNA Research, 2025; 11:73-90. https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.11.005

2. Tie TL, Duski S. Outcome of patients with liposarcoma: a retrospective review over 12 years in a single center. Clinical Surgical Oncology, 2024; 3:100043. https://doi.org/10.1016/j.cson.2024.100043

3. Henze J, Bauer S. Liposarcomas. Hematology and Oncology Clinics of North America, 2013; 27:939-955. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.07.010

4. Amer KM, Congiusta DV, Thomson JE, Elsamna S, Chaudhry I, Bozzo A, Amer R, Siracuse B, Ghert M, Beebe KS. Epidemiology and survival of liposarcoma and its subtypes: a dual database analysis. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2020; 11:S479-S484. https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.04.013

5. Moriana AJG. Giant retroperitoneal liposarcoma, does size matter. American Journal of Surgery and Clinical Case Reports, 2025; 8(16):1-5. https://ajsuccr.org/

6. Smolle MA, van de Sande M, Hayes A, Bergovec M, Smith HG, Liegl-Atzwanger B. Comparison of the 7th and 8th version of the AJCC classification system for soft tissue sarcomas of extremities and trunk in patients with localised, intermediate or high-grade disease treated at European tertiary sarcoma centres. European Journal of Surgical Oncology, 2021; 47(8):2182-2188.

7. Mansour S, Azzam N, Kluger Y, Khuri S. Retroperitoneal liposarcoma: the giant type. Journal of Medical Cases, 2022; 13(10):517-520.

8. Xiao M, Li X, Bu F, Ma S, Yang X, Chen J, Zhao Y, Cananzi F, Luo C, Min L. Molecular feature-based classification of retroperitoneal liposarcoma: a prospective cohort study. eLife, 2025 May 23; 14:RP100887. doi: 10.7554/eLife.100887.

9. Ecker BL, Peters MG, McMillan MT, Sinnamon AJ, Zhang PJ, Fraker DL, Levin WP, Roses RE, Karakousis GC. Preoperative radiotherapy in the management of retroperitoneal liposarcoma. The British Journal of Surgery, 2016; 103:1839-1846. doi: 10.1002/bjs.10305.

10. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, Callegaro D, Le Péchoux C, Fiore M, Honoré C, Sanfilippo R, Coppola S, Stacchiotti S, Terrier P, Casali PG, Le Cesne A, Mariani L, Colombo C, Bonvalot S. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. Annals of Surgical Oncology, 2015; 22:1447-1454. doi: 10.1245/s10434-014-4130-7.

11. Zeng X, Liu W, Wu X, Gao J, Zhang P, Shuai X, Tao K. Clinicopathological characteristics and experience in the treatment of giant retroperitoneal liposarcoma: A case report and review of the literature. Cancer Biology & Therapy, 2017; 18(9):660-665.

12. Wang J, Grignol VP, Gronchi A, Luo CH, Pollock RE, Tseng WW. Surgical management of retroperitoneal sarcoma and opportunities for global collaboration. Chinese Clinical Oncology, 2018; 7(4):39.

13. MacNeill AJ, Gronchi A, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ. Postoperative morbidity after radical resection of primary retroperitoneal sarcoma: A report from the Transatlantic RPS Working Group. Annals of Surgery, 2018; 267:959-964

14. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2020. Approach to the diagnosis of soft tissue tumors; pp. 121–128.

15. Samaratunga H, Delahunt B, Srigley JR, Berney DM, Cheng L, Evans A, Furusato B, Leite KRM, MacLennan GT, Martignoni G, et al. Granular necrosis: A distinctive form of cell death in malignant tumours. Pathology, 2020. doi: 10.1016/j.pathol.2020.06.002.

16. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of histopathological grading system. International Journal of Cancer, 1984; 33:37–42. doi: 10.1002/ijc.2910330108.

17. Fletcher CDM, Baldini EH, Blay JY, Gronchi A, Lazar AJ, Messiou C, Pollock RE, Singer S. Soft tissue tumors: Introduction. In: The WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020. pp. 1–12.

18. Schaefer IM, Fletcher CDM. Recent advances in the diagnosis of soft tissue tumours. Pathology, 2018; 50:37–48. doi: 10.1016/j.pathol.2017.07.007.

19. Choi JH, Ro JY. Retroperitoneal sarcomas: An update on the diagnostic pathology approach. Diagnostics (Basel), 2020; 10(9):642. doi: 10.3390/diagnostics10090642.

20. Creytens D, Marino-Enriquez A. Atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon (France): IARC Press; 2020. p. 34–35.

21. Creytens D, Ferdinande L. Diagnostic utility of STAT6 Immunohistochemistry in the diagnosis of fat-forming solitary fibrous tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016;24:e12–e13. doi:10.1097/PAI.0000000000000166.

22. Dei Tos AP, Marino-Enriquez A, Pedeutour F. Dedifferentiated liposarcoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. Lyon (France): IARC Press; 2020. p. 39–41.

23. Gronchi A, Collini P, Miceli R, Valeri B, Renne SL, Dagrada G, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. Am J Surg Pathol. 2015;39:383–393. doi:10.1097/PAS.0000000000000366.

24. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, et al. Clarifying the distinction between malignant peripheral nerve sheath tumor and dedifferentiated liposarcoma: A critical appraisal of the diagnostic utility of MDM and H3K27me3 status. Am J Surg Pathol. 2018;42:656–664. doi:10.1097/PAS.0000000000001014.

25. Coindre JM, Mariani O, Chibon F, Mairal A, De Saint Aubain Somerhausen N, Favre-Guillevin E, et al. Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: A review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma. Mod Pathol. 2003;16:256–262. doi:10.1097/01.MP.0000056983.78547.77.

26. Anderson WJ, Jo VY. Pleomorphic liposarcoma: Updates and current differential diagnosis. Semin Diagn Pathol. 2019;36:122–128. doi:10.1053/j.semdp.2019.02.007.

27. Potkrajcic V, et al. Myxoid liposarcoma: treatment outcomes, metastatic pattern and volumetric analysis. *Strahlenther Onkol*. 2025:1–10.

28. Crago AM, Singer S. Clinical and molecular approaches to well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(4):373–378. doi:10.1097/CCO.0b013e328348b6c2

29. Jour G, Gullet A, Liu M, Hoch BL. Prognostic relevance of FNCLCC grade and MDM2 amplification levels in dedifferentiated liposarcoma: a study of 50 cases. *Mod Pathol*. 2015;28:37–47. doi:10.1038/modpathol.2014.88

30. Li CP, Liu DN, Zhou NN, et al. Prediction of Histologic Subtype and FNCLCC Grade by SUVmax Measured on 18F-FDG PET/CT in Patients with Retroperitoneal Liposarcoma. *Europe PMC*. 2021. Accesat pe EuropePMC

31. Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and molecular targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:15–23. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.12.004

32. Dalal KM, Antonescu CR, Singer S. Diagnosis and management of liposarcoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(2):275–287. doi:10.1016/S1055-3207(02)00083-3

REZECȚIILE MULTIVISCERALE (MVR) ÎN CANCERUL COLORECTAL LOCAL AVANSAT

https://doi.org/10.67266/onco25.56

Bejenaru Lilian[1], MD, **Balan Nicu**[1], MD, **Ciobanu Marcel**[1], dr. în șt. med., **Patrașcu Octavian**[1], MD, **Ștepa Șerghei**[1], dr. șt. med., **Gârleanu Lidia**[1], dr. șt. med., **Roșca Serghei**[1], MD, **Morgun Ecaterina**[1], MD, **Vlah Ella**[1], MD, **Deriughin Nazar**[1], MD, **Bordei Dmitri**[1], MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Datorită ascensiunii lente, dar permanente a morbidității și mortalității sale, cancerul colorectal (CCR) constituie o problemă importantă de sănătate publică [1, 2]. La momentul diagnosticării, o proporție semnificativă de tumori maligne colorectale se află deja în stadiul local avansat (pT3/pT4), fapt ce impune efectuarea rezecției multiviscerale (MVR), când în volumul „standard" de operație este inclus organul/organele invadate de tumoare. Rezecțiile multiviscerale în CCR sunt asociate cu indicatori oncologici satisfăcători (rată scăzută de progresare a maladiei, rată adecvată stadiilor de supraviețuire la 5 ani), dar și cu o mortalitate și morbiditate perioperatorie ridicată [2-6]. Studiile dedicate MVR în CCR sunt actuale și prezintă un deosebit interes.

În prezentul articol este prezentată experiența de ultimii trei ani a secției chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic, legată de MVR în CCR local avansat.

Cuvinte cheie: Cancer colorectal local avansat, rezecții multiviscerale, chirurgie, complicații postoperatorii.

Multivisceral resections (MVR) in locally advanced colorectal cancer

Abstract. Due to the slow but constant increase in its morbidity and mortality, colorectal cancer (CRC) constitutes an important public health problem [1, 2]. At the time of diagnosis, a significant proportion of colorectal malignant tumors are already in the advanced local stage (pT3/pT4), which requires the performance of multivisceral resection (MVR), when the "standard" volume of surgery includes the organ(s) invaded by the tumor. Multivisceral resections in CRC are associated with satisfactory oncological indicators (low disease progression rate, adequate 5-year survival rate for the stages), but also with high perioperative mortality and morbidity [2-6]. Studies dedicated to MVR in CRC are current and of particular interest.

This article presents the experience of the colorectal surgery department of the IMSP Oncological Institute in the last three years, related to MVR in locally advanced CRC.

Keywords: Locally advanced colorectal cancer, multivisceral resections, surgery, postoperative complications.

Introducere

Colonul este a doua cea mai frecventă cauză de deces asociată cu cancerul în Europa atât la bărbați, cât și la femei [1, 2, 3]. În ultimele decenii s-au realizat progrese semnificative în tratamentul său datorită îmbunătățirilor tehnicii chirurgicale, chimioterapiei, terapiei țintite și examinării biomarkerilor tumorali [4, 5]. Spre regret, mulți dintre acești pacienți sunt diagnosticați relativ târziu, prezentând cancer de colon local avansat (pT3/pT4), dar fără prezența metastazelor hematogene la distanță – M0 [3, 4], aceste cazuri

fiind extrem de dificile în tratament (5). Conform unor date din literatura de specialitate, 31–63% din toate cazurile primar diagnosticate de CCR sunt deja local și loco-regional avansate, iar la 10–14% dintre acești pacienți este posibilă doar îngrijirea paliativă sau simptomatică [6, 7]. Conform altor autori, incidența cancerului de colon local avansat este de 5,5–16,7% [7, 8, 10]. Totuși, majoritatea autorilor menționează că, intraoperator, la 1 din 10 pacienți se detectează un conglomerat tumoral, la care este imposibil clinic de făcut distincția între aderența inflamatorie peritumorală (pT1-pT3) și infiltrare malignă propriu zisă (pT4) [11]. Întrucât, în ambele cazuri, separarea chirurgicală a țesuturilor/organelor implicate în tumoare ar duce la o reducere dramatică a supraviețuirii generale, în aceste cazuri este strict indicată MVR, fiind asigurată rezecția R0, deci marginile chirurgicale negative [7-11]. MVR este definită ca îndepărtarea sau rezecția a cel puțin unui alt organ, pe lângă rezecția colonului/rectului afectat de tumoră [12]. Experiența și calificările chirurgului operator, precum și capacitățile de gestionare perioperatorie a acestor pacienți, sunt, de asemenea, importante [13, 14, 15]. În special, pentru pacienții vârstnici, pacienții al căror nivel de risc pentru intervenția chirurgicală este ridicat și pacienții care necesită o combinație dificilă din punct de vedere tehnic de rezecții care implică organe precum organele intrapelvine, pancreasul etc., decizia de a utiliza o MVR trebuie luată cu atenție [9, 16]. Creșterea tumorală veridică în organele înconjurătoare (stadiul T4b) la pacienții cu CCR avansat local care sunt supuși MVR este confirmată morfologic în doar 34,4–51,0% din cazuri [8, 17, 13]. Conform lui M. Kement și colab. (2012), MVR a fost efectuată la 25,4% dintre pacienții cu tumori în stadiul clinic T4, dintre care invazia tumorală adevărată a fost confirmată la 34,4% dintre pacienți, iar rezecția R0 a fost obținută în 91,1% din cazuri [8].

Rezecția en bloc a tumorii este de o importanță crucială și s-a demonstrat că este asociată cu o îmbunătățire extrem de semnificativă a supraviețuirii la 5 ani [7, 23]. Astfel majoritatea autorilor menționează o rată de supraviețuire la 5 ani cuprinsă între 60,0 și 80,7% după MVR cu R0 pentru CCR [1, 10–12, 15, 20 rus]. În schimb, conform lui Croner și colab. (2009), niciun pacient cu rezecție R1 sau R2 nu a supraviețuit perioada de 5 ani [12]. Conform acelorași autori, pe parcursul a 5 ani de urmărire după MVR, recidiva locoregională a apărut la 6,5% dintre pacienți, iar metastaze la distanță la 24,2% [12]. Conform lui T. Lehnert și colab. (2002), după MVR radicală, recidiva locală a apărut la 11% din cazuri, rata generală de supraviețuire la 5 ani fiind de 51% [9]. Creșterea speranței de viață și îmbunătățirea calității vieții sunt argumente serioase în favoarea efectuării unor astfel de intervenții. Astfel, ratele de supraviețuire la 5 ani după rezecția standard a colonului și MVR sunt identice ($p < 0,05$) [2, 9]. Rata generală de supraviețuire a pacienților cu cancer de colon avansat local după MVR este: la 1 an – 92,7–95,8%, la 3 ani – 48,0–72,8%. După operațiile non-MVR, supraviețuirea la 1 an este de 85,8% din cazuri, la 3 ani – 65,6% ($p < 0,05$) [18, 19]. Conform lui M. I. Davydov și colab. (2017), în cazul CCR avansat local, rata de supraviețuire la 5 ani nu depășește 36,5% [18].

Impactul existenței metastazelor ganglionare [17, 19, 20] și al intervenției chirurgicale de urgență [5, 10, 21] este discutat controversat în mai multe publicațiile și a fost descris ca fiind asociat cu un rezultat nesatisfăcător. În studiul lui Croner et al. (2009), bazat pe 174 de pacienți care au beneficiat de MVR pentru CCR local avansat, marginea R0 a fost obținută în 93,1% din cazuri, rata recidivei locale la 5 ani a fost de 6,5%, iar supraviețuirea specifică la 5 ani a fost de 80,7% când s-a realizat rezecție R0 și 0% în cazurile R1 și R2. Prezența metastazelor ganglionare a fost principalul factor prognostic negativ pentru recidivă și supraviețuire. Complicațiile postoperatorii au apărut la 25,8% dintre pacienți, iar mortalitatea imediată a fost de 6,9% [12].

Publicațiile axate pe compararea MVR și non-MVR în CCR prezintă adesea o proporție mare de carcinoame T3 și chiar T2 în cohorta de pacienți analizată. În plus, în majoritatea publicațiilor sunt reflectate datele despre MVR în cazul cancerelor colonice, cancerele rectale fiind studiate în mult mai puține cazuri. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții T2 și T3 au fost semnificativ mai bune decât cele ale pacienților cu carcinom T4 [7, 8, 9], iar cancerul rectal a fost descris ca fiind asociat cu un

prognostic semnificativ mai nefavorabil în comparație cu cancerul colonic în majoritatea publicațiilor. Indicația de a efectua o MVR se face adesea în timpul operației, din cauza lipsei de date preoperatorii exacte. Unii autori menționează că MVR se asociază cu majorarea ratei de complicații postoperatorii, cu o mortalitate și morbiditate perioperatorie ridicată, cu spitalizare prelungită, cu costuri crescute asociate tratamentului și cu întârzierea chimioterapiei adjuvante în cazurile necesare, ceea ce poate majora riscul de recurență tumorală [8-11]. Unele studii raportează o morbiditate postoperatorie semnificativ mai mare în grupul MVR comparativ cu non-MVR (49,1% vs. 17,8%), dar o mortalitate postoperatorie identică în ambele grupuri (0%) și supraviețuire la 5 ani similară între MVR și non-MVR (76,6% vs. 79,5%; p = 0.93) [20]. De asemenea Parks et al., menționează că, deși MVR a fost asociată cu o morbiditate postoperatorie semnificativ mai mare comparativ cu non-MVR (35,2% vs. 17,5%; P < 0,0001), aceasta nu a compromis supraviețuirea pe termen lung: ratele de supraviețuire la 5 ani au fost comparabile (61% în grupul MVR vs. 58% în grupul standard; P = 0,36) [17]. O rată de complicații postoperatorii de 27,5% și mortalitatea în perioada spitalizării de 5% sunt raportate în studiul Luna-Perez P. et al (2002) [23]. Astfel, studiile de specialitate susțin ideea că, deși MVR crește riscul de complicații, ea rămâne o opțiune oncologică validă pentru obținerea rezecției complete R0 și a unor rezultate pe termen lung similare celor ale intervenției standard. Totuși, este necesar ca îmbunătățirea potențială a supraviețuirii după MVR să depășească riscurile menționate.

Dar persistă totuși o serie de întrebări logice:

Justifică ratele înalte de supraviețuire obținute prin această metodă ratele, de obicei, ridicate de morbiditate și mortalitate? Cum poate fi planificat și, în deosebi, respectat echilibrul între risc (creșterea complicațiilor) și câștig oncologic (rata mică de recidivă locală)? Când și cui este absolut indicată, util, riscant sau, chiar, periculos, efectuarea MVR? Cine și unde poate și trebuie să efectueze MVR?

În prezentul articol este prezentată experiența de ultimii trei ani a secției chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic, legată de MVR în CCR local avansat, volumul operațiilor, morbiditatea și mortalitatea postoperatorii. Au fost evaluați impactul abordărilor chirurgicale asupra rezultatelor postoperatorii, precum și potențialii factori de risc pentru complicații.

Scopul lucrării: studierea posibilității efectuării și rezultatelor imediate ale MVR în CCR local avansat cu invazie în organele adiacente în ultimii 3 ani în secția chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Materiale și metode:

Materiale: Pentru atingerea scopului studiului, au fost studiate datele fișelor de observații ale pacienților care au suportat MVR în ultimii 3 ani în secția chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Metode: La acești pacienți au fost studiați indicii demografici, varianta intervențiilor chirugicale, complicațiile postoperatorii, tratamentul și evoluția complicațiilor apărute. Datele obținute au fost analizate statistic și reflectate dinamic.

Rezultate și discuții: În perioada 2022-2024 în cadrul secției chirurgie colorectală a IMSP IO au fost efectuate 48 de MVR, ceea ce prezintă 3,34% din numărul total (1434) de intervenții chirurgicale efectuate timp de 3 ani. Toți chirurgii secției sunt instruiți și posedă metodologia de efectuare a MVR, în cazurile dificile și la necesitate în echipa de intervenție erau incluși colegi din alte domenii ale chirurgiei oncologice: ginecologi, urologi, gastrochirurgi etc.

Din 48 de pacienți 35 au fost femei și 13 bărbați. Cel mai tânăr pacient a fost de 33 ani și cel mai vârstnic de 81 ani, media fiind de 61 ani. Repartizarea pe grupe de vârste în Fig. 1.

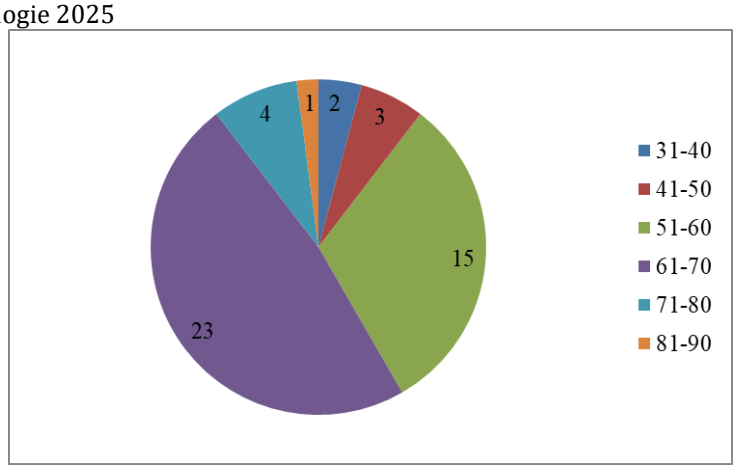


Figura 1. Repartizarea pe grupuri de vîrstă

Cele mai frecvente tipuri de intervenții chirurgicale MVR au fost: rezecția colonului sigmoid 28, rezecția anterioară a rectului 10, hemicolonectomie pe dreapta 4, hemicolonectomie pe stînga 3 cazuri și rezecția de colon transvers, hemicolonectomie de dreapta + rezecția colonului sigmoid, rezecția abdomino-endoanală a rectului cîte 1 caz fiecare. (Tab. 1)

Denumirea intervenției	2022	2023	2024	Total
Rezecția colonului sigmoid	12	5	11	28
Rezecția anterioară a rectului	5	2	3	10
Hemicolonectomie pe dreapta	2	2	0	4
Hemicolonectomie pe stînga	2	1	0	3
Hemicolonectomie pe dreapta + rezecția colonului sigmoid	1	0	0	1
Rezecția de colon transvers	0	0	1	1
Rezecția abdomino-endoanală a rectului	1	0	0	1
Total	23	10	15	48

Tabelul 1. Tipuri de intervenții chirurgicale cu MVR

Organe mai frecvent înlăturate en-bloc cu tumora au fost: intestinul subțire 14 cazuri, uter cu anexe 12 cazuri, perete abdominal 12 cazuri. (Tab. 2).

Organ rezectat	2022	2023	2024	Total
Intestin subțite	8	3	3	14
Uter cu anexe	5	0	7	12
Perete abdominal	7	2	3	12
Ovar	2	3	2	7
Oment	1	2	2	5
Apenedice	1	0	1	2
Stomac	2	0	0	2
Vagin	0	0	1	1

Unghi ileocecal	0	1	0	1

Tabelul 2. Organele înlăturate en-bloc în intervenții chirurgicale cu MVR

Cel mai frecvent MVR a fost asociată cu înlăturarea unui singur organ – 34 cazuri, în 13 cazuri 2 organe și 3 organe – într-un caz.

Durata spitalizării postoperatorii a pacienților a variat între 6 și 20 zile, cu o medie de 9 zile. Analizând durata aflării pacienților în secția reanimare, cel mai puțin pacientul s-a aflat 1 zi, cel mai mult 6 zile, în medie 1,5 zile.

În 24 de cazuri (50%) a fost depistat stadiul pT4b, într-un caz (2.1%) - pT4a, în 20 (41,7%) - pT3 și în 3 (6,3%) cazuri - pT2. R0 a fost determinată în toate cazurile (100%). Conform stadializării TNM tumoarea a fost clasificată ca stadiul I în 2 cazuri (4,2%), stadiul II – în 23 (47,9%) cazuri: IIA în 11 (22,9%) și IIB în 12 (25%). În 23 (47,9%) cazuri s-a depistat afectare metastatică ganglionară: stadiul IIIB - în 16 (33,3%) și stadiul IIIC - în 7 (14,6) cazuri (Fig. 2).

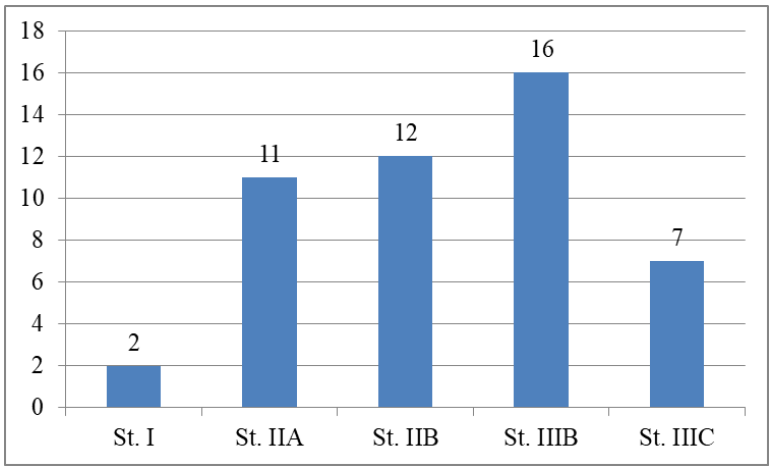


Figura 2. Repartizarea pe stadii TNM

Complicații postoperatorii după MVR au fost semnalizate la 9 (18,8%), într-un caz (2,1%) a avut loc dehiscența entero-entero anastomozei la a 4-a zi postoperatorie, pacientul a fost reoperat cu rezultat satisfăcător.

Mortalitate postoperatorie nu a fost semnalizată.

Concluzie: Rezultatele obținute subliniază importanța MVR în tratamentul radical al CCR local avansat, efectuarea lor trebuie să fie planificate la necesitate prin consilii multidisciplinare, să fie practicate în instituții specializate, de echipe bine instruite. În aceste condiții MVR nu sunt însoțite de majorarea complicațiilor și mortalității postoperatorii. Invazia veridică tumorală (pT4b) este stabilită în jumătate (50%) din cazurile de MVR și rezecțiile en bloc R0 sunt recomandate în toate tumorile colorectale suspecte la concreștere în organele adiacente potențial rezecabile.

Bibliografie:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006, 56:106-30.

2. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczek B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany. Dtsch Arztebl Int 2016;113:101–6.

3. Kaatsch P, Grabow D, Spix C German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2018 (1980–2017) Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the

University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2019. Berlin, Germany: Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); 2019.

4. Rousseau B, Chibaudel B, Bachet JB, Larsen AK, Tournigand C, Louvet C, et al. Stage II and stage III colon cancer: treatment advances and future direc tions. Cancer J 2010; 16: 202-9. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181ddc5bf

5. Akagi T, Inomata M. Essential advances in surgical and adjuvant therapies for colorectal cancer 2018-2019. Ann Gastroenterol Surg 2020; 4: 39-46. doi: 10.1002/ags3.12307

6. Sokolov M. Surgical approach in locally advanced colorectal cancer - com bined, extended and compound surgery. Khirurgiia (Sofiia) 2013; 4: 29-50. PMID: 24800318

7. Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, Meier U (1999) Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. Langenbeck's Arch Surg 384:194–199

8. Gezen C., Kement M., Altuntas Y. E. et al. Results after multivisceral resections of lo cally advanced colorectal cancers: an anal ysis on clinical and pathological T4 tu mors. World J Surg Oncol 2012;(10):39. PMID: 22336589. DOI: 10.1186/1477-7819-10-39.

9. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. Ann Surg 2002;235:217–225.

10. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guide lines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol 2012;(17):1–29.

11. Kruschewski M, Pohlen U, Hotz HG, Ritz JP, Kroesen AJ, Buhr HJ. Results of multivisceral resection of primary colorectal cancer. Zentralbl Chir 2006;131:217–222.

12. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J (2009) Multivisceral resection for colon carcinoma. Dis Colon Rectum 52(8):1381–1386

13. Kutukov V. V., Sluvko L. V., Sevastyanov V. V. Locally advanced colon cancer – aspects of surgical tactics. Tymenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2010;(2):79. (In Russ.)

14. Cirocchi R., Partelli S., Castellani E. et al. Right hemicolectomy plus pancreatico duodenectomy vs partial duodenectomy intreatment of locally advanced right co lon cancer invading pancreas and/or only duodenum. Surg Oncol 2014;23(2):92–8. PMID: 24726745. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.03.003.

15. Kapoor S., Das B., Pal S. et al. En bloc re section of right-sided colonic adenocarci noma with adjacent organ invasion. Int J Colorectal Dis 2006;21(3):265–8. PMID: 15940511. DOI: 10.1007/s00384-005-0756-z.

16. Cho SW, Lee RA, Chung SS, Kim KH. Concomitant adjacent organ resection in locally advanced colon cancer. J Korean Soc Coloproctol 2009;25:94–99.

17. Park S, Lee Y. S. Analysis of the prognostic effectiveness of a multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer. J Korean Soc Coloproctology 2011;27(1):21–6. DOI: 10.3393/jksc.2011.27.1.21.

18. Davydov M. I., Patyutko Yu. I., Rasulov A. O. et al. Strategy of surgical treatment for locally advanced cancer. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova = N. I. Pirogov Journal of Surgery 2017;(4):30–5. (In Russ.).

19.Sevostyanov V. V. Surgical treat ment of complicated locally advanced co lon cancer. Summary of thesis … of candidate of medical science. Rostov on-Don, 2009. (In Russ.).

20. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K (2004) Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. Dis Colon Rectum 47:2055–2063

21. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A (2009) Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. Colorectal Dis 11(7):733–739

22. Hunter JA, Ryan JA, Schultz P (1987) En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. Am J Surg 145:67–71.

23. Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez SE, De la Barrera MG, Zeferino M, Labastida S. Multivisceral resection for colon cancer. J Surg Oncol 2002;80:100–104.

TACTICA WATCH & WAIT ÎN CANCERUL ANO-RECTAL. REVISTA LITERATURII ȘI CAZ CLINIC

https://doi.org/10.67266/onco25.57

Ciobanu Marcel[1], dr. șt. med., **Balan Nicu**[1], MD, **Iarovoi Diana**[1], MD, **Marga Semion**[2], dr. șt. med., conf. univ., **Patrașcu Octavian**[1], MD, **Bejenaru Lilian**[1], MD, **Ștepa Șerghei**[1], dr. șt. med., **Gârleanu Lidia**[1], dr. șt. med., **Roșca Serghei**[1], MD, **Morgun Ecaterina**[1], MD, **Vlah Ella**[1], MD, **Deriughin Nazar**[1], MD, **Bordei Dmitri**[1] , MD.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;
[2] USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

Rezumat

Managementul cancerului rectal (RC) a evoluat considerabil în ultimele decenii odată cu utilizarea tot mai frecventă a chimioradioterapiei neoadjuvante (nCRT). La o parte din pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală după nCRT s-a observat un răspuns clinic complet (cCR) și chiar un răspuns patologic complet (pCR), tumoarea primară nefiind detectată mscro- și microscopic. Acest fapt a provocat suspiciunea de „supratratament” la unii dintre acești pacienți, dar a provocat un interes tot mai mare pentru abordarea „observare și așteptare” (Watch & Wait - W&W) pentru pacienții care au avut cCR, pentru a evita morbiditatea și complicațiile asociate cu chirurgia rectală radicală, în special intervențiile chirurgicale mutilante.

Cuvinte cheie: Management non-chirurgical, prezervare de organe, cancer anorectal, watch and wait.

Watch & Wait Tactics in Ano-Rectal Cancer. Literature Review and Clinical Case

Abstract. The management of rectal cancer (RC) has evolved considerably in recent decades with the increasing use of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT). A clinical complete response (cCR) and even a pathological complete response (pCR) have been observed in a proportion of patients who have undergone surgery after nCRT. This has raised concerns that some of these patients may have been “overtreated” and has led to a growing interest in a “watch and wait” (W&W) approach for patients who have had cCR, to avoid the morbidity associated with rectal surgery and the potentially mutilating surgical procedures.

Keywords: non-operative management; organ preservation; anorectal cancer; watch and wait.

Introducere

Succesul oarecum neașteptat al studiile GITSG 7175 [1] și NCCTG 794751 [2] din anii 80, au determinat Institutul Național al Cancerului (SUA) să anunțe la o conferință de consens din 1990 că această metodă de tratament combinat este noul standard de îngrijire pentru pacienții cu cancer rectal avansat local [3]. În continuare, cu 20 de ani în urmă, un grup de cercetători condus de Anhelita Habr-Gama, analizând un lot de 265 de pacienți cu adenocarcinom rectal distal considerat rezecabil tratați prin chimioradiare neoadjuvantă (nCRT) cu 5-FU, Leucovorin și 50 Gy, determină la 71 de pacienți (26,8%) un răspuns clinic complet (cCR), si astfel formulează o strategie de tratament non-chirurgical pentru pacienții cu cancer rectal incipient cu supraveghere activă după obținerea unui răspuns clinic complet, denumind această tactică „Watch & Wait” [4].

Această strategie de tratament a câștigat ulterior o recunoaștere pe scară largă și (cu anumite rezerve) a fost recomandată de ghidurile unor organizații oncologice cu renume.

Beneficiile metodei W&W sunt destul de evidente: se evită intervenția chirurgicală și se asigură o mai buna calitate a vieții, sau fără colostomă permanentă, sau fără LARS (low anterior resection syndrom) (care apare în 40-90% din cazuri de rezecții rectale joase), iar rezultatele oncologice pe termen lung la pacienții fără intervenții chirurgicale după tratamentul neoadjuvant cu un răspuns clinic complet sunt comparabile cu indicatorii similari la pacienții după intervenția chirurgicală radicală, dar se evită morbiditatea și mortalitatea postoperatorie.

Studiind literatura de specialitate, dedicată metodei „W&W", descoperim o serie de momente despre fezabilitatea strategiei „W&W", iar discuția axată pe aceste probleme rămâne extrem de actuală. Deci, care sunt aceste momente?

1. *Când trebuie evaluate rezultatele tratamentului neoadjuvant?*

La moment spre regret nu există un consens asupra intervalului optim pentru evaluarea regresiei complete. O analiză a studiilor publicate în prezent, care evaluează strategia W&W, demonstrează că cCR ete apreciat într-un interval de timp foarte flexibil: de la 4 la 20 de săptămâni [5]. În studiul randomizat Lyon R90-01 [6] autorii au observat o creștere a fenomenelor de regresie post-radiantă cu 6-8 săptămâni după iradiere comparativ cu perioada de 2 săptămâni. Analiza datelor obținute ca parte a auditului olandez chirurgical colorectal ((Dutch Surgical Colorectal Audit, DSCA) [7] a arătat că intervalul de timp optim după terminarea chimioradioterapiei până la tratamentul chirurgical este de 10-11 săptămâni. De asemenea au fost raportate rezultate intermediare ale studiului britanic prospectiv randomizat NCT01037049 [8], demonstrând o creștere semnificativă a severității regresiei postradiante până în a 12-a săptămână de observație, comparativ cu 6 săptămâni după terminarea radiochimioterapiei. În același an, au fost prezentate rezultatele fazei III a studiului francez multicentric randomizat GRECCAR-6 [9], autorii căruia nu au remarcat avantajele unui interval de așteptare de 11 săptămâni față de unul de 7 săptămâni în ceea ce privește severitatea regresiei postradiante. În 2021, a fost publicată o analiză comună a rezultatelor tratamentului a 3085 de pacienți cu cancer rectal din 7 studii randomizate [10]. S-a observat că 95% din toate cazurile de răspuns patologic complet au fost diagnosticate în primele 10 săptămâni după terminarea iradierii. Așteptarea ulterioară nu a influențat rata recidivelor locale, metastazelor la distanță sau supraviețuirea globală. Autorii au concluzionat că timpul optim de așteptare pentru a obține un răspuns complet este de 10 săptămâni. Ghidurile clinice moderne pentru tratamentul cancerului rectal reglementează și recomandă ca tratamentul chirurgical să se efectueze într-o perioadă de la 4 până la 16 săptămâni de la finalizarea radioterapiei. Astfel, din păcate, în această etapă, experții nu au o părere comună despre ce perioadă de așteptare după iradiere este acceptabilă și ce perioadă este inacceptabilă și periculoasă din cauza reluării creșterii tumorii.

2. *Cum este asigurată siguranța diagnosticului regresiei complete a tumorii?*

Un alt aspect problematic al strategiei descrise este imposibilitatea în acest stadiu de dezvoltare a tehnologiilor de diagnostic de a înregistra în mod fiabil regresia completă a unei tumori rectale. Astfel, metoda endoscopică nu are o sensibilitate suficientă [11, 12, 13]. Studiile efectuate nu au demonstrat avantajul biopsiilor de rutină față de evaluarea optică a endoscopistului [13], iar numărul de rezultate fals negative este mare [14].

Imagistica prin rezonanță magnetică a devenit acum metoda de referință pentru evaluarea regresiei postradiante. Cu toate acestea, o meta-analiză olandeză publicată în 2016 [15] a arătat că RMN-ul poate fi mai util pentru a exclude răspunsul complet decât pentru a-l confirma. Cea mai gravă problemă este aprecierii sistemului limfatic al rectului. Conform unei alte meta-analize (tot din Olanda), sensibilitatea și specificitatea RMN în diagnosticarea metastazelor regionale este de 76,5%, respectiv 59,8% [16].

De asemenea, tomografia cu emisie de pozitroni nu a demonstrat rezultate mai bune, sensibilitatea pentru detectarea regresiei complete a tumorii a fost de 67% [17]. Principalul dezavantaj al metodei este

specificitatea sa scăzută din cauza acumulării de contrastant în țesuturile inflamate, fără tumoare [46]. Cu alte cuvinte, în prezent suntem limitați în capacitatea noastră de a diagnostica răspunsul clinic complet.

3. Cum de amplificat șansele de regresie completă a tumorii?

Unul dintre instrumentele principale este selecția atentă a pacienților [5]. Stadiile mai timpurii ale tumorii sunt caracterizate de o probabilitate mai mare de a obține un răspuns complet la terapie. Prin urmare, acele studii care au inclus această categorie de pacienți demonstrează o rată relativ mare de regresie completă a tumorii. Și deși tratamentul standard pentru pacienții cu risc scăzut de recidivă este tratamentul chirurgical, recent se ia în considerare scenariu W&W pentru tumorile rectului distal (ca tehnologie de pastrare a sfincterului). Ei bine, lucrările retrospective timpurii [19], care prezintă rezultatele observării pacienților care au refuzat operația sau au avut contraindicații medicale pentru aceasta (deci, fără selecție), demonstrează rezultate mult mai proaste (cu progresie la fiecare al doilea pacient).

Au fost făcute încercări de a crește șansa de regresie completă a tumorii prin creșterea dozei de radioterapie. Echipa Anhelitei Habr-Gama a raportat o creștere a ratei de răspuns complet la pacienții cu cT2N0 la 87,5% cu o doză de 54 Gy (comparativ cu 56,6% cu 50,4 Gy) [19]. Cercetătorii danezi, crescând doza la 60 Gy, au diagnosticat un răspuns clinic complet la 40 din 51 de pacienți iradiați cu cT2-3N0-1 [20]. Dar un grup de specialiști din Pennsylvania, studiind retrospectiv baza de date națională oncologică, nu a observat niciun beneficiu ale creșterii dozei peste 54 Gy [21]. Trebuie remarcat, totuși, că studiul a inclus o proporție mare de pacienți vârstnici care aveau contraindicații la tratamentul chirurgical.

Brahiterapia este, de asemenea, o metodă de creștere a dozei de radiație asupra tumorii. O serie de studii în care, pe lângă chimioradioterapie externă, s-au folosit diverse opțiuni de brahiterapie, au făcut posibilă obținerea unui răspuns clinic complet în 53-86% din cazuri [22, 23, 24, 25]. Trebuie remarcat faptul că în aceste studii au predominat pacienții cu stadii incipiente de cancer. În plus, aspectele tehnice ale efectuării brahiterapiei nu au fost încă standardizate.

O altă opțiune pentru modificarea radioterapiei este iradierea pe termen scurt cu fracțiuni mari (5 fracțiuni de 5 Gy). Studiul randomizat Stockholm III [26] nu a avut ca scop studierea ratei răspunsurilor clinice complete și a presupus un tratament chirurgical obligatoriu. Frecvența regresiei patomorfologice complete după terapia cu fracțiuni mari a fost de 10,4% și după iradiere în modul standard - la 2,2%. Dar, acești pacienți au primit cursuri lungi de radioterapie fără radiosensibilizanți. Spre regret, nu există încă suficiente date pentru a înțelege dacă radioterapia cu fracțiuni mari are avantaje față de chimioradioterapia standard.

Rămâne deschisă și problema integrării noilor radiosensibilizatori. Rezultatele studiului prospectiv randomizat ACCORD publicat în 2010 [27] au arătat că utilizarea combinației dintre oxaliplatină cu 5-fluorouracil în timpul chimioradioterapiei, contrar așteptărilor, nu a crescut rata regresiei complete a tumorii. A fost studiată posibilitatea utilizării irinotecanului, cetuximabului și bevacizumabului [43, 44, 45], dar până acum fluoropirimidinele (5-fluorouracil perfuzional sau capecitabină comprimate) rămân standardul de aur.

Autorii americani [28] au publicat rezultatele unui studiu prospectiv nerandomizat de fază 2, în care pacienții au fost supuși unui tratament chirurgical după un curs standard de chimioradioterapie după 6 săptămâni sau au primit încă 2, 4 sau 6 cicluri de chimioterapie de consolidare FOLFOX6 înainte de intervenția chirurgicală. Rata regresiei patologice complete a fost de 18%, 25%, 30%, respectiv 38%. Cu toate acestea, nu este clar în ce măsură aceste diferențe se datorează efectului direct al chimioterapiei și în ce măsură creșterii intervalului de așteptare, care a fost de 6, 12, 16 și, respectiv, 20 de săptămâni.

În studiul EXPERT-C [29], adăugarea terapiei țintite (cetuximab) la chimioterapia de inducție, de asemenea, nu a îmbunătățit rata de răspuns complet, deși a fost observată o rată mai mare de rezecție R0.

În literatura modernă se găsesc rezultatele unor studii nerandomizate care demonstrează posibilitatea realizării regresiei complete a cancerului rectal după chimioterapie neoadjuvantă fără radioterapie. Unii autori [30, 31, 32] raportează o rată de răspuns complet de 25-33%. Cu toate acestea, lipsa grupurilor de comparație și numărul mic de observații din aceste studii nu ne permit încă să tragem concluzii despre avantajele acestei metode în raport cu tacticile standard de tratament.

4. Problema „chirurgiei salvatoare”.

Experiența de până acum sugerează că strategia Watch and Wait este sigură și eficientă la pacienții care au obținut un răspuns complet. Astfel, rezultatele unei meta-analize a 23 de studii publicate în 2017 nu au arătat diferențe semnificative în rata recăderii locale, mortalitatea specifică cancerului și supraviețuirea globală între pacienții observați cu un răspuns clinic complet și pacienții la care regresia patologică completă a fost diagnosticat după intervenție radicală [33]. Incidența recurenței locale în primii 2 ani a fost de 15,7%, 95,4% dintre pacienți fiind supuși unei intervenții chirurgicale de salvare.

Pe de altă parte, supraviețuirea fără boală în aceeași meta-analiză a fost semnificativ mai bună la pacienții operați cu un răspuns patologic complet. Există rapoarte [34, 35] că la persoanele cu creșterea tumorală reapărută, riscul de metastază la distanță a crescut semnificativ, sau publicații [36] care demonstrează o supraviețuire pe termen lung mai proastă cu un răspuns clinic complet (cCR) în comparație cu un răspuns patologic complet (pCR).

Din cauza fibrozei mai severe, intervenția chirurgicală de „salvare” pentru recreștere pare a fi o procedură mai complexă din punct de vedere tehnic și este însoțită de mai multe complicații decât intervenția chirurgicală electivă [5]. La 2-3% dintre pacienți, intervenția chirurgicală de salvare nu este fezabilă din cauza invaziei locale nerezecabile [37].

Dacă pacientul refuză intervenția chirurgicală, este necesară monitorizarea dinamică pe termen lung și atentă în centre specializate, care nu este întotdeauna convenabilă și nu este disponibilă tuturor pacienților.

5. Utilizarea intervențiilor chirurgicale minimalizate.

Dar este oare necesar să se obțină un răspuns complet, dacă în cazurile „aproape complet” pot fi utilizate intervenții minimalizate, cu protejarea sfincterului anal, dar care dau rezultate oncologice similare și permit menținerea unui nivel ridicat al calității vieții? Astfel, un studiu randomizat prospectiv uniccentric italian [38], ale cărui rezultate au fost publicate în 2012, nu a evidențiat diferențe semnificative în supraviețuirea globală și fără boală, rata recidivei locale și metastazele la distanță la pacienții iradiați cu cancer rectal cT2N0M0 după mezorectumectomie totală și microchirurgie endoscopică transanală. Rezultate similare au fost observate în studiul francez prospectiv randomizat multicentric GRECCAR2 [39] pentru pacienții din categoria cT2-3N0-1. Această problemă este în continuare studiată activ [40].

În încheierea acestei discuții, după compararea mai multor opțiuni terapeutice, este necesar de menționat beneficiile indiscutabile ale metodei W&W, susținute de publicații științifice solide [36, 41, 50]: supraviețuire generală foarte ridicată: între 91,7% și 93,8%; supraviețuire fără recidivă: între 82,7% și 89,2%

Deci, ca o concluzie generală, strategia W&W la momentul actual pare a fi destul de sigură și eficace. Cu toate acestea, lipsa unor observații suficiente pe termen lung necesită studii prospective multicentrice suplimentare pentru a confirma eficacitatea acestei abordări, care este comparabilă cu tratamentul chirurgical radical.

Caz clinic. Pacienta D.R., 13.01.1970 a.n. (la momentul adresării primare în vârstă de 51 ani). Cu acuzele de dureri difuze in rect, eliminari sero-hemoragice dupa defecatie, slabiciune se adresează la medicul de familie in luna mai 2021.

Din anamneza – Histerectomie subtotală cu anexele pentru miomatoză uterina difuza cu 3 ani in urma. Anamneza eredo-colaterala - neagravata.

Este direcționată către un centru endoscopic, unde pe 22.07.2021 se efectuează colonoscopie totala + ileonul terminal. In 1/3 inferioara a rectului (la 0,5 cm de la anus) se determina proces exofit difuz-infiltrativ, care semicircular (1/3) ingustează lumenul, la palpatie instrumentala de consistenta dura, ușor hemoragiază; s-au prelevat 5 bioptate pentru examen morfologic. Histologia Nr. ---065 din 28.07.2021: Carcinom nediferențiat rectal. Pentru determinarea histogenezei se recomanda investigarea imunohistochimică.

La USG si Radiografie pulmonara – date pentru Mt nu sunt (Bilant oncologic pe timp de COVID-19).

Cu diagnosticul de Cancer nediferențiat al 1/3 inferioare a rectului, st.I-II (cT1-2N0M0) pacienta este direcționată la Institutul Oncologic.

Conform protocolului de tratament pentru cancerul rectal se inițiază tratamentul neoadjuvant de radioterapie, efectuat cu succes 20 de zile (17.08.2021-21.09.2021) cate 2 Gy la ședință, doza sumara constituind 40 Gy. Tratamentul a decurs fără complicații.

Pe 20.10.2021, peste 1 luna de la finalizarea radioterapiei, la controlul in dinamica, la tușeul rectal nu se depistează tumoarea, se efectuează rectoscopia pe 15.11.2021 si repetat pe 23.12.2021, in timpul cărora de asemenea nu se depistează tumoarea, se observa doar o cicatrice moale-elastica, post radiantă, fără schimbări specifice. Pacienta este inclusa in protocolul WW.

La rectoscopiile (26.01.2022, 06.06.2022, 04.01.2023, 29.07.2023), USG (15.12.2022, 27.05.2023) si colonoscopiile (25.02.2022) repetate - patologie nu se depistează.

Dar la RMN din 31.10.2022 (peste 13 luni de la finalizarea radioterapiei) se depistează un nodul solitar in mezorectum pe stânga, 11x9 mm, se suspectă metastază solitară canceroasă, însă marcherii tumorali în limitele normei si lipsa tumorii din rect permit o abordare de așteptare activă. RMN repetate din 16.12.2022 si din 14.04.2023 – suspecție la metastază solitară mezorectală fără avansare semnificativă, 12x10 mm, însă peste 5,5 luni la RMN din 30.10.2023 se observă o creștere a nodulului solitar în dimensiuni până la 18x21 mm, se ia decizie prin comisie multidisciplinară de intervenit chirurgical, dar de evitat extirparea rectului și de limitat volumul la excizia nodulului limfatic mezorectal cu scop curativ și diagnostic.

Pe 15.11.2023, adică peste 2 ani de la finalizarea radioterapiei pacienta este operata. Se practica o laparotomie mediana inferioară, se deschide peritoneul bazinului lateral pe stânga de rect, se mobilizează mezorectul și se excizează integral nodulul limfatic. Operația a decurs fără particularități.

La secționarea piesei excizate în interiorul ganglionului se depistează puroi dens, la bacteriologie - Staphylococcus aureus; meticilin sensibil, MRSA- (negativ). Piesa postoperatorie: fragment tisular cu dimensiune 5x4,5x2 cm prezentat de tesut celulo adipos, pe sectiune formatiune nodulara 2,2x1,5 cm de culoare gri cu zone galbui. Histologia Nr. ---648 din 03.01.2024: Fragmente de tesut fibro-adipos cu proliferare tumorala maligna de tip carcinom scuamocelular necheratinizat G3 (slab diferențiat) cu zone de necroza.

S-a cercetat retrospectiv biopsia inițială: La reexaminare materialului bioptic N---54/23 -se observa tesut tumoral de tip carcinom scuamocelular necheratinizat.

Imunohistochimic cellule tumorale (in materialul biopsic si postoperator) sunt positive pentru PCK (+); CK5/6(+); P63 (+) si sunt negative pentru CK20; SATB2.

Pacienta este activ monitorizată postoperator: RMN din 13.03.2024, 02.08.2024, 24.06.2025: Modificări imagistice relevante pentru Cancerul 1/3 inferioare a rectului, radioterapie cu transformare fibrotică subtotală/totală; Cicatrice în proiecția nodulului descris anterior. Colonoscopie totală din 20.04.2024, 07.10.2024 și 20.06.2025: Fără patologie a mucoasei. Marcherii tumorali în limitele normei.

Pacienta va fi monitorizată în continuare.

Diagnostic clinic definitiv: Carcinom scuamocelular anal, st. IIIA (ypT0 N1 M0); Radioterapie de lungă durată 40 Gy. Regresie tumorală subtotală.

Cazul dat prezintă interes prin unele momente: 1. Diagnosticul morfologic inițial nu afost concretizat; 2. Radioterapia de lungă durată 40 Gy a condus la o regresie completă a tumorii și la includerea pacientei în protocolul W&W; 3. Progresarea (nodul mezorectal limfatic solitar) regională a fost tratată prin operație minimalizată, cu păstrarea sfincterului anal; 4. Pacienta peste 4 ani de la finalizarea radioterapiei și peste 2 ani de la excizia metastazei solitare mezorectale nu prezintă semne de progresare a maladiei.

Obiectivul principal al studiului actual trecerea în revistă a literaturii de specialitate referitoare la cancerul rectal în contextul W&W, conservării sfincterului anal și supravegherii active, raportarea de caz tratat cu succes în IMSP Institutul Oncologic.

Materiale și metode: Pentru atingerea scopului studiului, au fost studiate sursele accesibile din ultimii 20 de ani dedicate problemei tratamentului non-chirurgical al cancerului anorectal cu stabilirea direcțiilor prioritare și de perspectivă. A fost studiat evolutiv cazul de tratament cu răspuns clinic complet efectuat în IMSP Institutul Oncologic, cu observarea în dinamică și raportarea datelor clinice, instrumentale și imagistice.

Rezultate și discuții: Analizând datele literaturii de specialitate din ultimii 20 de ani, după compararea mai multor opțiuni terapeutice, sunt semnalate beneficiile indiscutabile ale metodei W&W, susținute de publicații științifice solide: supraviețuire generală foarte ridicată: între 91,7% și 93,8%; supraviețuire fără recidivă: între 82,7% și 89,2%. O serie de întrebări, legate de tactica W&W, rămân a fi discutabile: 1. Când trebuie evaluate rezultatele tratamentului neoadjuvant? 2. Cum este asigurată siguranța diagnosticului regresiei complete a tumorii? 3. Cum de amplificat șansele de regresie completă a tumorii? 4. Când și cui e necesar de aplicat „chirurgia salvatoare” sau intervențiile chirurgicale minimalizate?

Prezentarea cazului clinic răspunde doar la unele întrebări, iar studiile dedicate tacticii W&W rămân în continuare actuale.

Concluzii:

1. Strategia Watch & Wait este destul de sigură în acest moment și nu pare a fi cu mult inferioară tratamentului chirurgical radical.

2. Totuși este necesar să se formuleze criterii foarte clare pentru selectarea pacienților, să fie aplicate tehnologii de încredere pentru diagnosticarea unui răspuns clinic complet și să se determine momentul optim pentru înregistrarea regresiei tumorale și a schemelor de supraveghere.

3. Lipsa unui follow-up suficient pe termen lung necesită continuarea studiilor prospective multicentrice pentru a confirma eficacitatea acestei abordări.

4. Operațiile radicale, dar și operațiile organ-preserving, rămân în arsenalul modern al coloproctologiei oncologice, în cazul eșecului tacticii Watch & Wait, dar alegerea variantei intervenției diferă de la caz la caz și necesită abordare personalizată.

Bibliografie:

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // N Engl J Med. 1985;312(23):1465–1472. doi:10.1056/ NEJM198506063122301

2. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // N Engl J Med. 1991;324(11):709–715. doi:10.1056/ NEJM199103143241101

3. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer // JAMA. 1990;264(11):1444–1450.

4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results // Ann Surg. 2004;240:711–717. doi:10.1097/01. sla.0000141194.27992.32

5. Lopez-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Perez R et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions // World J Gastroenterol. 2020;26(29):4218–4239. doi:10.3748/wjg.v26. i29.4218

6. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial // J Clin Oncol. 1999;17(8):2396–2402. doi:10.1200/ JCo.1999.17.8.2396

7. Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer // Br J Surg. 2013;100(7):933 939. doi:10.1002/bjs.9112

8. Evans J, Bhoday J, Sizer B et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? // Ann oncol. 2016;27(suppl. 6). doi:10.1093/annonc/mdw370.01

9. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GReCCAR-6) // J Clin Oncol. 2016;34(31):3773–3780. doi:10.1200/ JCo.2016.67.6049

10. Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiro et al. Tim ing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials // Radiother Oncol. 2021;154:154–160. doi:10.1016/j.ra donc.2020.09. 026

11. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endos copy, and MRI: selection for organ-saving treatment//Ann Surg Oncol. 2015;22(12):3873–3880. doi:10.1245/ s10434-015-4687-9

12. Lim SG, Kim YB, Oh SY. Clinical significance of the endoscopic finding in predicting complete tumor response to preoperative chemoradiation therapy in rectal cancer // World J Surg. 2016;40(12): 3029–3034. doi:10.1007/ s00268-016-3661-4

13. van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J et al. Predictive value of endoscopic features for a complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer // Ann Surg. 2021;274(6): e541–e547. doi:10.1097/ SLA.0000000000003718

14. Kawai K, Ishihara S, Nozawa H et al. Prediction of pathological complete response using endoscopic findings and outcomes of patients who underwent watchful waiting after chemoradiotherapy for rectal cancer // Dis Colon Rectum. 2017;60(4):368–375.

15. de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and com puted tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer

after preoperative therapy: A meta-analysis // Surgery. 2016;159(3):688–699. doi:10.1016/j.surg.2015.10.019

16. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis // Radiology. 2013;269(1):101–112.

17. van Stiphout RG, Valentini V, Buijsen J et al. Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PET-CT imaging: a multicentric prospective study with external validation // Radiother Oncol. 2014;113(2):215–222. doi:10.1016/j.radonc. 2014.11. 002

18. Lim L, Chao M, Shapiro J et al. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patients refusal // Dis Colon Rec tum. 2007;50(12):2032–2039. doi:10.1007/s10350-007 9062-x

19. Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy // Ann Surg. 2019;269(1):102–107. doi:10.1097/ SLA.0000000000002447.

20. Appelt AL, Ploen J, Harling H et al. High-dose chemo radiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study // Lan cet Oncol. 2015;16(8):919–927. doi:10.1016/S1470 2045(15)00120-5

21. Wegner RE, Hasan S, Renz PB et al. Definitive chemo radiation for rectal cancer: is there a role for dose escalation? A National Cancer Database Study // Dis Colon Rectum. 2019;62(11):1336–1343. doi:10.1097/ DCR.0000000000001468.

22. Sun Myint A, Smith FM, Gollins S et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):565–573. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.10.022.

23. Gérard JP, Barbet N, Gal J et al. Planned organ preservation for early T2–3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study // Eur J Cancer. 2019;108:1–16. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.022.

24. Garant A, Magnan S, Devic S et al. Image guided adaptive endorectal brachytherapy in the nonoperative management of patients with rectal cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105(5):1005–1011. doi:10.1016/j. ijrobp.2019.08.042.

25. Smith FM, Al-Amin A, Wright A et al. Contact radiotherapy boost in association with ‚watch and wait' for rectal cancer: initial experience and outcomes from a shared programme between a district general hospital network and a regional oncology centre // Colorectal Dis. 2016;18(9):861–870. doi:10.1111/codi.13296.

26. Erlandsson J, Lörinc E, Ahlberg M et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer — Results from the randomised Stockholm III trial // Radiother Oncol. 2019;135:178–186. doi:10.1016/j.radonc.2019.03.016

27. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Com parison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2 // J Clin Oncol. 2010;28(10):1638–1644. doi:10.1200/JCO.2009.25.8376

28. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemo radiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2015;16(8):957–966. doi:10.1016/S1470-2045(15)00004-2

29. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without

cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT C) // J Clin Oncol. 2012;30(14):1620–1627. doi:10.1200/ JCO.2011.39.6036

30. Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab with out radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 phase II trial // Jpn J Clin Oncol. 2013;43(10):964–971. doi:10.1093/jjco/hyt115

31. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution mag netic resonance imaging: the GEMCAD 0801 phase II multicenter trial // Oncologist. 2014;19(10):1042–1043. doi:10.1634/theoncologist.2014-0233/

32. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial // J Clin Oncol. 2014;32(6):513–518. doi:10.1200/ JCO.2013.51.7904

33. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(7):501–513. doi:10.1016/S2468-1253(17)30074-2

34. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in Watch and Wait patients with a clini cal complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis // Ann Surg. 2018;268(6):955–967. doi:10.1097/ SLA.0000000000002761

35. Smith JJ, Strombom P, Chow OS et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy // JAMA Oncol. 2019;5(4):e185896. doi:10.1001/jamaon col.2018.5896

36. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E et al. CJH IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical com plete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study // Lan cet. 2018;391 (10139):2537–2545. doi:10.1016/S0140 6736(18)31078-X

37. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemo radiation: impact of salvage therapy on local disease con trol // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(4):822–828. doi:10.1016/j.ijrobp. 2013.12.012

38. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for t2 rectal cancer after neoadjuvant therapy // B J surg. 2012;99(9):1211 1218. doi:10.1002/bjs.8821

39. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J et al. Organ preserva tion with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):465–474. doi:10.1016/s2468-1253(19)30410-8

40. Карачун а.М., Самсонов Д.В. Хирургическая тактика при «почти полном» ответе рака прямой кишки на неоадъювантную терапию: тотальная мезоректумэктомия или локальное иссечение? // Вопросы онкологии. 2021;67(1):40–43. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-1 40-43 [Karachun AM, Samsonov DV. Surgical tactics in the «almost complete» response of rectal cancer to neo adjuvant therapy: total mesorectumectomy or local excision? // Voprosy onkologii. 2021;67(1):40–43 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-1-40-43

41. Sammour T, Price BA, Krause KJ, Chang GJ. Nonopera tive management or ‚Watch and Wait‘ for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemo radiotherapy: a critical appraisal // Ann Surg Oncol. 2017;24(7):1904–1915. doi:10.1245/s10434-017-5841-3

42. Dattani M, Heald RJ, Goussous G et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis // Ann Surg. 2018;268(6):955–967. doi:10.1097/ SLA.0000000000002761

43. Zhu J, Liu A, Sun X et al. Multicenter, randomized, phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer // J Clin Oncol. 2020;38(36):4231–4239. doi:10.1200/JCO.20.01932.

44. Bazarbashi S, Omar A, Aljubran A et al. Pre-operative chemoradiotherapy using capecitabine and cetuximab fol lowed by definitive surgery in patients with operable rectal cancer // Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2016;9(4):147 153. doi:10.1016/j.hemonc.2016.08.004.

45. Salazar R, Capdevila J, Manzano JL et al. Phase II randomized trial of capecitabine with bevacizumab and external beam radiation therapy as preoperative treatment for patients with resectable locally advanced rec tal adenocarcinoma: long term results // BMC Cancer. 2020;20(1):1164. doi:10.1186/s12885-020-07661-z

46. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye M, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/ CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review // Radiother Oncol. 2014;113(2):158–165. doi:10.1016/j. radonc.2014.11.026.

INFECȚIA CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE ÎN CHIRURGIA COLORECTALA - EXPERIENȚA UNEI SECȚII SPECIALIZATE

https://doi.org/10.67266/onco25.58

Balan Nicu[1], MD; **Bejenaru Lilian**[1], MD; **Ciobanu Marcel**[1], dr. șt. med., **Patrașcu Octavian**[1], MD; **Ștepa Șerghei**[1], dr. șt. med.; **Gârleanu Lidia**[1], dr. șt. med.; **Roșca Serghei**[1], MD; **Morgun Ecaterina**[1], MD; **Vlah Ella**[1], MD; **Deriughin Nazar**[1], MD; **Bordei Dmitri**[1], MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

În ultimele decenii se înregistrează o creștere a incidenței și severității infecției cu Cl. difficile (CDI) la pacienții cu maladii oncologice colorectale, în special după intervenții chirurgicale seriate și reconstructive cu aplicarea și repunerea ulterioară în circuit a diferitor stome intestinale. La moment în republică nu există rapoarte privitor la frecvența, morbiditatea și mortalitatea postoperatorie cauzată de CDI în chirurgia colorectală. De asemenea problemele de screening, diagnostic precoce și tratament optimal la această categorie de pacienți nu sunt pe deplin elucidate. O analiză cuprinzătoare a unui număr cât mai mare de cazuri de CDI ar oferi o perspectivă asupra rolului acestei infecții dobândite în spital sau asociate asistenței medicale în evoluția postoperatorie a pacienților supuși unei intervenții chirurgicale colorectale.

În prezentul articol este prezentată experiența de ultimii doi ani a secției chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic, legată de cazurile de CDI și impactul acestei infecții asupra morbidității și mortalității postoperatorii, metodele de diagnostic și tratament.

Cuvinte cheie: Clostridium difficile; complicații postoperatorii, chirurgie colorectală, ileostomie, antibiotice, antibioticoprofilaxie.

Clostridium difficile infection in colorectal surgery - the experience of a specialized department

Abstract. In recent decades, there has been an increase in the incidence and severity of CDI in patients with colorectal cancer, especially after serial and reconstructive surgical interventions with the application and re-circulation of various intestinal stomas. At the moment, there are no reports in the republic regarding the frequency, morbidity and postoperative mortality caused by CDI in colorectal surgery. Also, the issues of screening, early diagnosis and optimal treatment in this category of patients are not fully elucidated. A comprehensive analysis of as many cases of CDI as possible would provide insight into the role of this hospital-acquired or healthcare-associated infection in the postoperative evolution of patients undergoing colorectal surgery.

Keywords: Clostridium difficile; postoperative complications, colorectal surgery, ileostomy, antibiotics, antibiotic prophylaxis.

Introducere

La aproximativ 3% dintre persoanele sănătoase în flora intestinală este depistată Clostridioides difficile (sin. Clostridium difficile), o bacterie anaerobă, gram-pozitivă, formatoare de spori și producătoare de toxine, care în anumite condiții poate provoca infecții diareice severe [1]. În ultimele decenii s-a înregistrat o creștere a incidenței și severității CDI, aceasta fiind întâlnită la aproximativ 20%-30% dintre pacienții cu diaree asociată cu antibiotice [2]. Riscul de a dezvolta CDI este mai mare la pacienții care sunt supuși unor rezecții colorectale, cu sau fără entero- sau colostomii [3, 4, 5].

Microbiota gastrointestinală protejează intestinul, previne colonizarea și infecția cu agenți patogeni [6], iar suprimarea florei intestinale comensale poate provoca o creștere excesivă a C. difficile, care poate duce la inflamația colonului prin producerea de toxine [7]. Prezența în C. difficile a două exotoxine periculoase mai ales prin combinația lor (enterotoxina A - TcdA și citotoxina B - TcdB) duce la dezvoltarea enterocolitei pseudomembranoase care se manifestă prin diaree, febră și dureri abdominale [8, 9]. În cazuri rare CDI provoacă colita fulminantă, megacolonul toxic și decesul pacientului [1]. Până în prezent factori de risc pentru CDI sunt considerate: vârsta înaintată (>65 ani), expunerea la antibiotice, comorbiditățile medicale, malnutriția, spitalizările pe termen lung, deficiența imună și folosirea IPP (inhibitori ai pompei de protoni) [1, 10]. Probabilitatea colonizării asimptomatice la adulții sănătoși fără factori de risc anteriori pentru CDI este de la 0% la 15% [1, 12]. Diagnosticul de CDI se bazează pe tabloul clinic (diareea apoasă, garguiment, dureri), un test de conținut intestinal pozitiv pentru toxinele C. difficile sau constatările endoscopice/histologice care demonstrează colita pseudomembranoasă [11].

Rata de incidență a CDI postoperatorie poate varia de la puțin peste 1% la aproape 20%, ceea ce o face o complicație potențial devastatoare după intervenția chirurgicală [13, 14]. În plus, prevalența pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală la colon și reducerea stomei este chiar mai mare (4%) decât alte proceduri [15]. Flora intestinală normală este modificată de pregătirea mecanică preoperatorie a intestinului și de antibiotice, fapt ce crește riscul de colonizare cu C. difficile și favorizează apariția colitei [16]. Multe studii au raportat chirurgia colorectală ca un factor de risc cheie pentru colita asociată cu C. difficile. De exemplu, incidența colitei asociate cu C. difficile a fost de 5,6%, așa cum a raportat Kent și colab. după examinarea a 374 de pacienți operați [13]. Într-un studiu realizat de Yeom și colab., rata colitei asociate cu C. difficile postoperatorii a fost de 6,8% [14]. Cu toate acestea, Damle și colab. au arătat că 1,5% dintre pacienți au prezentat CDI după rezecția colorectală [17]. Mai multe studii au studiat semnificația, factorii de risc și rezultatele CDI la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale colorectale pentru cancerul colorectal [5]. De exemplu, într-un studiu din eșantionul național al SUA, efectuat pe 695.010 pacienți internați din 2004 până în 2006, Lesperance și colab. au descoperit că 1,4% dintre persoanele supuse rezecțiilor colonice elective au avut CDI postoperatorie. Comparativ cu cazurile non-CDI, riscul de mortalitate și durata spitalizării au fost ambele semnificativ crescute, împreună cu creșteri semnificative ale complicațiilor pulmonare și gastrointestinale [8]. Yasunaga și colab. au arătat, de asemenea, că la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale pentru cancerul digestiv, CDI postchirurgicală a fost asociată cu o mortalitate ridicată, spitalizări prelungite și costuri ridicate [18].

Un grup aparte în chirurgia colorectală este prezentat de pacienții la care sunt efectuate intervenții chirurgicale reconstructive, cu repunerea în circuit a ileo- sau colostomelor. Reducerea ileostomiei este asociată cu un risc crescut de CDI, iar incidența acesteia este raportată a fi de până la 4% la pacienții care sunt supuși închiderii ileostomiei, ceea ce poate fi asociat cu morbiditate semnificativă [14, 43]. Într-o analiză retrospectivă a bazei americane de date privind colectomiile din 2015, 2235 de pacienți care au suferit o reducere electivă a stomei au fost comparați cu 10403 pacienți care au suferit o rezecție electivă a colonului și s-a constatat că pacienții care au suferit inversarea stomei au prezentat un risc semnificativ mai mare de incidență a CDI în perioada postoperatorie de 30 de zile. De asemenea, s-a descoperit că, pe lângă inversarea stomei, fumatul, steroizii și cancerul diseminat au fost asociate cu CDI postoperatorie [21]. Randall și colab. au descoperit, de asemenea, că, după închiderea ileostomiei, incidența CDI a crescut cu 4,2%, dublu comparativ cu hemicolectomia dreaptă și de patru ori comparativ cu rezecția anterioară [20]. Într-o analiză sistematică realizată de Harries și colab., s-a demonstrat că CDI după reducerea ileostomiei apare relativ rar, iar 1,8% din cazuri au prezentat CDI [15].

Astfel, la moment este cert că CDI apare cu rate destul de mari după intervențiile chirurgicale colorectale, în special după inversarea stomelor, iar evaluarea factorilor de risc pentru CDI la internare,

diagnosticarea precoce și tratamentul adecvat al colitei asociate cu C. difficile sunt de o importanță majoră. Prin urmare, sunt necesare mai multe studii pentru a identifica factorii de risc și efectele CDI în intervențiile chirurgicale colorectale, iar prezența unui registru multicentric ar fi, de asemenea, util în evaluarea impactului CDI în chirurgia colorectală.

În acest articol prezentăm experiența din ultimii doi ani a secției chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic, legată de cazurile de CDI și impactul acestei infecții asupra morbidității și mortalității postoperatorii, metodele de diagnostic și tratament.

Obiectivul principal al studiului actual a fost studierea morbidității și mortalității postoperatorii prin CDI depistate la pacienții cu cancer colorectal tratați în ultimii 2 ani în secția chirurgie colorectală din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Materiale și metode.

Materiale: Au fost studiate fișele de observație a pacienților aflați la tratament chirurgical în secția chirurgie colorectala a IMSP Institutul Oncologic în perioadele 01.09.2022-01.09.2023 și 01.09.2023-01.09.2025. În prima perioadă (01.09.2022-01.09.2023) au fost suspectate 12 cazuri de CDI pe baza tabloului clinic, dintre care 8 cazuri s-au soldat cu decesul pacienților, iar diagnosticul de enterocolită pseudomembranoasă a fost stabilit doar la necropsie în toate cele 8 cazuri, testarea conținutului intestinal la prezența Cl. difficile fiind inaccesibilă. Din 01.09.2023 a fost introdusă cercetarea fecalelor la Cl. difficile și determinarea toxinelor A și B (la ANSP), iar din ianuarie 2025 – testele expres (Ag Cl. difficile, toxinele A și B) în laboratorul local. La pacienții suspectați/confirmați ci CDI au fost studiate: tabloul clinic, cronologia apariției și dispariției semnelor clinice, datele de laborator, tratamentul administrat, evoluția și finalizarea cazurilor.

Metode:

În studiu au fost analizate cazurile pacienților care au suportat diverse intervenții chirurgicale și la care în perioada postoperatorie s-au dezvoltat semnele clinice caracteristice CDI.

Rezultate și Discuții.

În cadrul IMSP IO testarea la clostridium difficile a fost începuă în septembrie 2023. În perioada septembire 2023 – septembrie 2025 (2 ani) au fost depistate 124 cazuri de infecție cu CDI, dintre carecu toxinele A și B pozitive au fost 79 cazuri, și 45 fără toxine, doar antigenul CDI. Pînă la sfîrșitul lunii aprilie 2024 durata așteptării rezultatului a fost de 1 – 3 zile. Ulterior, pînă în prezent sunt folosite teste rapide, ce ne permite diagnosticarea CDI timp de 1 oră.

Cel mai tînăr pacient a fost de 39 ani și cel mai vîrstnic de 81 ani, media fiind de 65 ani. Repartizare pe sexe: femei 52, bărbați 72.

În aceeiași perioadă de 2 ani în cadul secție Proctologie a IMSP IO au fost efectaute 1772 intervenții chirurgicale, așa deci, 7% din pacienți au suferit CDI.

Analizînd intervențiile chirurgicale suportate de pacienții ce au suferit de CDI postoperator am primit următoarele date: Închiderea ileostomei – 36 cazuri, rezecția anerioară a rectului cu ileostomă de protecție 28 de cazui, hemicolonectomie pe dreapta 16 cazuri, rezecția colonului sigmoid 15 cazuri, rezecția anterioară a rectului 6 cazuri, hemicolonectomie pe stînga 4 cazuri, aplicarea colostomei și rezecția anterioară a rectului cu colostomă cîte 3 cazuri, colectomie subtotală, colotomie, închiderea colostomei, aplicarea ileostomei și laparatomie diagnostică cîte 2 cazuri, extirpația abdomeno-perineală a rectului, rezecția abdomeno-endoanală a rectului și VCS cu polipectomie cîte 1 caz. Fig. 1.

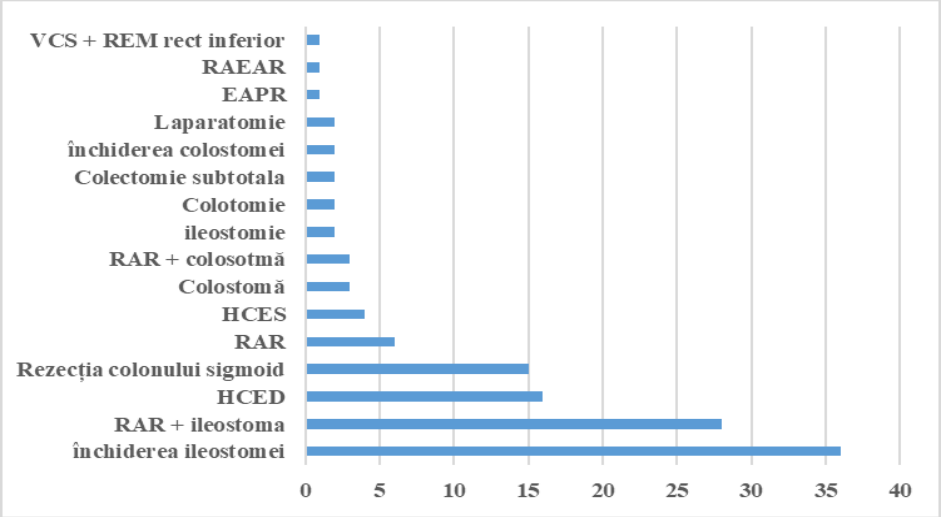


Figura 1. Repartizarea cazurilor de C. difficile pe intervenții chirurgicale

Timpul postoperator al depistării a variat între 1 și 23 de zile, media constituind 9 zile.

Simptomatica infecției cu CDI era diversă, cele mai frecvente semne au fost: diareea (în cazul prezenței ileostomei – eliminări apoase abundente din ileostomă), cu miros specific înțepător, greața, voma, balonarea abdomenului, garguiment intestinal, ileus mixt până la dezvoltarea sindromului de compartiment abdominal, hipotensiunea, oliguria. Analizînd rezultatul investigațiilor paraclinice a pacienților ce sufereau de CDI, am observat că probele renale (ureea, creatinina) pot eleva dramatic în scurt timp, ceea ce ne denotă o insuficiență renală, leucocitoza, hiponatriemie și hipokaliemie.

Tratamentul specific anti-CDI a constat din Metronidazol i/v și Vancomicină orală sub formă de soluție sau capsule. 16 pacienți nu au primit tratament specific. 19 pacienți au primit doar Metronidazol i/v. La 89 de pacienți s-a administrat combinația Metronidazol și Vancomicină cu diferite perioade de administrare. Metronidazol a fost administral în mediu 8 zile, minim 1 zi, maxim 20 zile. Vancomicina a fost administrată pe cale orală sub formă de soluție orală (250 mg) sau capsule de 250 mg în mediu 8 zile, minim 1 zi, maxim 14 zile. (tab. 1 și 2).

Trebuie de menționat faptul că Vancomicina în capsule de 250 mg, preambalate industrial, a fost administrată o perioadă scurtă de timp de 4 luni. În rest, se iniția tratament cu soluție orală de vancomicină 250 mg de 4 ori pe zi, dar având în vedere proprietățile organoleptice neplăcute, voma care poate apărea la pacienți și nedorința lor de a lua soluția, se ambalau în condiții artizanale capsulele de vancomicină.

Tabelul 1. Perioada de administrare a Metronidazolului

Metronidazol oral, 100 ml-0,5%, 3 ori pe zi													
Zile de administrare	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	20
Număr de pacienți	5	7	13	22	12	12	17	4	3	2	2	1	1
Metronidazol i/v, 100 ml-0,5%, 3 ori pe zi													
Zile de administrare	2				3				4			5	
Număr de pacienți	1				2				1			1	

Tabelul 2. Perioada de administrare a Vancomicinei

Vancomicină oral, 250 mg, 4 ori pe zi													
Zile de administrare	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Număr de pacienți	3	6	17	19	9	16	5	4	3	1	2	1	1

Durata spitalizării postoperatorii a fost în mediu 12,5 zile, minim 2 zile, maxim 83 zile.

Mortalitatea a constituit 13 (10,5%) din 124 pacienți diagnosticați, toate decesele fiind cauzate de insuficiență poliorganică dezvoltată pe fondalul enterocolitei pseudomembranoase. Din cele 13 cazuri de deces în 12 cazuri au fost depistate toxinele A și B, la 1 pacientul - doar antigenul clostridian, fără toxine. În 6 cazuri confirmarea CDI a avut loc post-mortem, dintre ele - în 5 cazuri cu toxinele A și B pozitive, unul – fără toxine.

Concluzie.

Infecția cu C. difficile în chirurgia colorectală poate avea un impact semnificativ asupra prognosticului pacientului în perioada postoperatorie, iar direcțiile viitoare de cercetare pot examina acest lucru în detaliu, concentrându-se pe factorii de risc specifici cunoscuți, cum ar fi varianta intervenției chirurgicale (operațiile cu repunerea in circuit a ileostomelor și operațiile cu stome fiind cele mai periculoase), vârsta pacienților peste 65 de ani, maladia oncologică și maladiile somatice pre- și coexistente. În plus, recunoașterea cât mai timpurie a semnelor clinice ale CDI, verificarea prin teste rapide și inițierea maxim rapidă a tratamentului cu Metronidazol intravenos și Vancomicină orală (în special în capsule) poate oferi o șansă reală de salvare și recuperare completă postoperatorie. Datele prezentate pot ajuta la dezvoltarea unor recomandări și ghiduri suplimentare privind rolul screening-ului, diagnosticului precoce și tratamentului adecvat la pacienții cu tumori colorectale.

Bibliografie:

1. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, et al. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. World Journal of Emergency Surgery. 2015;10(1):1-23. PMid:26300956 PMCid:PMC4545872

2. Asha N, Tompkins D, Wilcox M. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibioticassociated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus. Journal of clinical microbiology. 2006;44 (8): 2785-91.PMid:16891493

3. Zerey M, Paton BL, Lincourt AE, Gersin KS, Kercher KW, Heniford BT. The burden of Clostridium difficile in surgical patients in the United States. Surgical infections. 2007;8(6):557-66. PMid:18171114

4. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for Clostridium difficile toxin-associated diarrhea. Infection Control & Hospital Epidemiology. 1990;11(6):283-90. PMid:2373850

5.Krapohl GL, Morris AM, Cai S, Englesbe MJ, Aronoff DM, Campbell Jr DA, et al. Preoperative risk factors for postoperative Clostridium difficile infection in colectomy patients. The American Journal of Surgery.2013;205(3):343-8. PMid:23375705 PMCid:PMC4119815

6. Theriot CM, Young VB. Microbial and metabolic interactions between the gastrointestinal tract and Clostridium difficile infection. Gut microbes. 2014;5(1):86-95. PMid:24335555 PMCid: PMC4049944

7. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis. Jama. 1993;269(1):71-5. PMid:8416409

8. Lesperance K, Causey MW, Spencer M, Steele SR. The morbidity of Clostridium difficile infection after elective colonic resection-results from a national population database. The American Journal of Surgery.2011;201(2):141-8. PMid:21266214

9. Kordus SL, Thomas AK, Lacy DB. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. Nature Reviews. Microbiology. 20 (5): 285–298 (May 2022). doi:10.1038/s41579-021-00660-2. PMC 9018519. PMID 34837014

10. Southern WN, Rahmani R, Aroniadis O, Khorshidi I, Thanjan A, Ibrahim C, et al. Postoperative Clostridium difficile-associated diarrhea.Surgery.2010;148(1):24-30.PMid:20116817

11. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. Jama 2015;313(4):398-408.PMid:25626036 PMCid:PMC6561347

12. Tirelli F, Lorenzon L, Biondi A, Langellotti L, Santoro G, Agnes A, et al. Predictors of Clostridium difficile infection after stoma reversal following TaTME surgery. Updates in Surgery. 2023;75(6):1589-96. PMid:37540407 PMCid:PMC10435656

13. Kent KC, Rubin MS, Wroblewski L, Hanff PA, Silen W. The impact of Clostridium difficile on a surgical service: a prospective study of 374 patients. Annals of surgery. 1998;227(2):296. PMid:9488530 PMCid:PMC1191249

14. Yeom CH, Cho MM, Baek SK, Bae OS. Risk factors for the development of Clostridium difficile-associated colitis after colorectal cancer surgery. Journal of the Korean Society of Coloproctology.2010;26(5):329.PMid:21152135

15. Harries R, Ansell J, Codd R, Williams G. A systematic review of Clostridium difficile infection following reversal of ileostomy. Colorectal Disease. 2017;19(10):881-7. PMid:28872758

16. Groner JI, Edmiston CE, Krepel CJ, Telford GL, Condon RE. The efficacy of oral antimicrobials in reducing aerobic and anaerobic colonic mucosal flora. Archives of Surgery. 1989;124(3):281-4. PMid:2919961

17. Damle RN, Cherng NB, Flahive JM, Davids JS, Maykel JA, Sturrock PR, et al. Clostridium difficile infection after colorectal surgery: a rare but costly complication. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2014;18:1804-11.doi:doi.org/10.1007/s11605-014-2600-7 PMid:25091840

18. Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Fushimi K. The burden of Clostridium difficile-associated disease following digestive tract surgery in Japan. Journal of Hospital Infection. 2012;82(3):175-80. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.07.023 PMid:23021129

19. Kim YI, Yu CS, Kim YS, Kim CW, Lee JL, Yoon YS, et al. Clostridium difficile infection after ileostomy closure and anastomotic failure in rectal cancer surgery patients. BJS open. 2022;6(2):zrac026. doi:https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac026 PMid:35445239 PMCid:PMC9021405

20. Randall J, Young B, Patel G, Fitzgerald A, George B. Is Clostridium difficile infection a particular problem after reversal of ileostomy? Colorectal Disease. 2011;13(3):308-11. doi:https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02139.x PMid:19925492

21. Skancke M, Vaziri K, Umapathi B, Amdur R, Radomski M, Obias V. Elective stoma reversal has a higher incidence of postoperative Clostridium difficile infection compared with elective colectomy: an analysis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and targeted colectomy databases. Diseases of the Colon & Rectum. 2018;61(5):593-8. doi:https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001041 PMid:29578918.

VARIAȚIA COMPOZIȚIEI MICROBIOMULUI INTESTINAL CA EFECT AL ATIBIOTICOPROFILAXIEI LA PACIENȚII CU CANCER COLORECTAL DIN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.59

Țuțuianu Valeri[1], cercet. șt., **Stratan Valentina**[1], dr. în șt. biol., cercet. șt. coord., **Popa Cristina**[1,2], doctorand, cercet. șt., **Ciobanu Marcel**[1], dr. șt. med., cercet. șt. coord., **Balan Nicu**[1], cercet. șt. stag., **Patrașcu Octavian**[1], cercet. șt. stag., **Novac Mihail**[1], cercet. șt. stag., **Bejenaru Lilian**[1], cercet. șt. stag.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

[2] Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Microbiomul intestinal joacă un rol esențial în menținerea echilibrului imun și metabolic, iar perturbarea sa poate influența negativ sănătatea gazdei. Antibioticoprofilaxia necontrolată prezintă un risc crescut în contextul compoziției microbiomului intestinal și efectele sale ulterioare asupra organismului.

Scopul lucrării: evaluarea plasticității microbiomului uman în urma stresului provocat de antibiotice (antibioticoprofilaxie) la pacienți cu cancer colorectal (CCR), precum și a capacității și gradului său de recuperare după intervenția chirurgicală.

Materiale și metode: Pentru atingerea scopului studiului, a fost efectuată secvențierea ADN-ului metagenomic extras din probele biologice recoltate de la pacienți cu CCR. Probele au fost recoltate înainte și după antibioticoprofilaxie (intervenție chirurgicală). Datele obținute au fost analizate statistic și bioinformatic.

Rezultate și discuții: Analiza metagenomică a evidențiat modificări semnificative în compoziția microbiomului intestinal ca urmare a administrării antibioticelor. Din cele 262 de unități taxonomice operaționale (OTU) identificate, 167 au fost comune ambelor cohorte, iar restul au fost specifice fie probei pretratament (M), fie celei post-tratament (T), fără a depăși pragul de 1% abundență relativă. Genurile comensale dominante înainte de tratament, precum *Prevotella, Bacteroides* și *Faecalibacterium*, au înregistrat scăderi semnificative, în timp ce *Enterococcus* și *Corynebacterium* au devenit predominante după tratament. Diversitatea alfa a fost mai stabilă în cohorta M, iar diversitatea beta a indicat o variabilitate crescută în cohorta T, sugerând o disbioză accentuată.

Concluzie: Rezultatele obținute subliniază impactul profund al antibioticoprofilaxiei necontrolate asupra ecosistemului microbian intestinal.

Cuvinte cheie: microbiom, antibiotice, metagenom, secvențiere, antibioticoprofilaxie, OTU

Abstract. Variation in intestinal microbiome composition as an effect of antibiotic prophylaxis in colorectal cancer patients from the Republic of Moldova

The intestinal microbiome plays a vital role in maintaining immune and metabolic balance, and its disruption can negatively affect host health. In this context, uncontrolled antibiotic prophylaxis poses a significant risk by altering microbial composition and its downstream effects on the organism.

Aim: To evaluate the plasticity of the human intestinal microbiome following stress induced by antibiotic prophylaxis in patients with colorectal cancer (CRC), as well as its capacity and degree of recovery after surgical intervention.

Materials and Methods: To achieve the study's objective, was performed metagenomic DNA sequencing on biological samples collected from CRC patients before and after antibiotic prophylaxis (surgical intervention). The resulting data were analyzed using statistical and bioinformatic methods.

Results and Discussion: Metagenomic analysis revealed significant changes in the intestinal microbiome composition following antibiotic treatment. Of the 262 operational taxonomic units (OTUs) identified, 167 were shared between both cohorts, while the remaining OTUs were specific to either the pre-treatment (M) or post-treatment (T) samples, without exceeding 1% relative abundance. Dominant commensal genera prior to treatment—such as *Prevotella, Bacteroides,* and *Faecalibacterium*—showed

marked reductions, whereas *Enterococcus* and *Corynebacterium* became predominant post-treatment. Alpha diversity was more stable in the M cohort, while beta diversity indicated increased variability in the T cohort, suggesting pronounced dysbiosis.

Conclusion: The findings highlight the profound impact of uncontrolled antibiotic prophylaxis on the intestinal microbial ecosystem, with potential implications for patient recovery and overall health.

Keywords: microbiome, antibiotics, metagenome, sequencing, antibiotic prophylaxis, OTU

Introducere

Microbiomul colonului uman este alcătuit din comunități bacteriene complexe, ciuperci, archaea, virusuri și paraziți eucarioți, având o structură dificil de evaluat și cuantificat în mod adecvat[1]. Microbiomul intestinal are un impact major asupra unor procese esențiale ale organismului uman, precum digestia, metabolismul și inflamația[2]. Aproximativ 1000 de specii bacteriene endemice populează tractul gastrointestinal uman, menținând homeostazia dintre microorganisme și gazdă[3]. Mucoasa colonică, ca barieră naturală a corpului uman, interacționează constant cu această populație bacteriană, fiind influențată de aceasta și contribuind la echilibrul dintre diversele specii bacteriene[4].

Modificările în dietă și consumul de substanțe chimice cu acțiune antibiotică vizează populații bacteriene specifice, generând alterări disbiotice care se reflectă în distribuția generală a speciilor bacteriene[5]. Astfel de schimbări pot crea un mediu favorabil dezvoltării bacteriilor oportuniste, care pot deveni predominante, iar modificările în obiceiurile alimentare s-au dovedit a avea acest efect[6]. Terapia antibiotică de scurtă durată poate avea consecințe asupra microbiotei intestinale, inducând condiții disbiotice pe termen lung (care persistă mai mult de 30 de zile), favorizând progresia și agravarea bolii[7–10]. Prin urmare, înțelegerea fiziologiei microbiomului intestinal și a modului în care acesta este afectat de stresul antibiotic reprezintă un reper esențial pentru pacienți, medici și ceilalți profesioniști din sistemul medical[11].

Studiile privind rolul microbiomului în sănătate și boală au fost considerabil facilitate de progresele în tehnologiile de secvențiere de înaltă performanță. În ultimii zece ani, profilarea compoziției genomice a comunităților microbiene prin secvențiere ADN de înaltă performanță a cunoscut o creștere remarcabilă, aducând numeroase descoperiri în ceea ce privește taxonomia, filogenia și caracterizarea microbiomului intestinal[12,13]. Secvențierea metagenomică de generație următoare (mNGS) reprezintă o tehnologie emergentă cu aplicabilitate extinsă în medicina de precizie. Această metodă presupune analiza tuturor acizilor nucleici prezenți într-o probă biologică, care poate conține populații microbiene mixte, și alocarea acestora la genomurile de referință. Astfel, se obține o imagine detaliată asupra compoziției microbiene, identificând cu acuratețe ce microorganisme sunt prezente și în ce proporții[14].

Analiza genomică a mai multor organisme obținute dintr-o singură probă, cunoscută sub denumirea de „metagenomică”, oferă o perspectivă valoroasă asupra compoziției genetice a comunităților microbiene. În mod tradițional, microorganismele au fost studiate prin cultivarea speciilor sau tulpinilor individuale pe medii de cultură artificiale; cu toate acestea, se estimează că mai puțin de 2% dintre bacterii pot fi cultivate în laborator.

Pentru a explora comunitatea microbiană naturală prin metode moleculare de înaltă rezoluție, inclusiv secvențierea de generație următoare (NGS), este esențial să se dezvolte o metodă de extracție ADN sensibilă și reproductibilă, care să permită izolarea ADN-ului microbian într-o cantitate și puritate suficiente din toate speciile microbiene existente[15].

Obiectivul principal al studiului actual a fost evaluarea plasticității microbiomului uman în urma stresului provocat de antibiotice (antibioticoprofilaxie), precum și a capacității și gradului său de recuperare după intervenția chirurgicală[16]. Modificările în compoziția microbiomului intestinal

înainte (M) și după (T) tratamentul antibiotic perioperator au fost analizate comparativ într-un grup de pacienți oncologici supuși intervențiilor chirurgicale, prin secvențiere de înaltă performanță a regiunii V2-4-8 ale genei 16S rRNA din probele de tușeu rectal ale pacienților. Trebuie subliniată importanța unui program profilactic preoperator adecvat, prietenos cu microbiomul intestinal, având în vedere ipoteza conform căreia chiar și tratamentele antibiotice de scurtă durată pot conduce la condiții disbiotice persistente pe termen lung.

Materiale și metode.

Materiale: A fost utilizat Metronidazolul 0,5% în soluție perfuzabilă intravenoasă (100 ml, de două ori pe zi) la 177 de pacienți, reprezentând 88,5% din totalul cazurilor. Combinația Cefoperazonă 1 g și Sulbactam 1 g intravenos, administrată de două ori pe zi, a fost aplicată la 148 de pacienți (74%). Cefazolina 1 g i.v., de două ori pe zi, a fost administrată la 93 de pacienți (46,5%), iar Cefoperazona 1 g i.v., fără Sulbactam, la 46 de pacienți (23%).

Ceftriaxona 1 g i.v., administrată de două ori pe zi, a fost utilizată la 24 de pacienți (12%), în timp ce Cefotaxima 1 g i.v. a fost administrată la 9 pacienți (4,5%). Obrocinul, în doză de 500 mg i.v. de două ori pe zi, a fost administrat la fel la 9 pacienți (4,5%). Amikacina 500 mg i.v. a fost utilizată la 8 pacienți (4%), iar Cefuroxima 750 mg i.v. la 2 pacienți (1%).

Într-un singur caz (0,5%), s-a administrat combinația Imipenem 500 mg și Cilastatin 500 mg intravenos, de două ori pe zi.

Metode: Prelevarea probelor biologice a fost realizată de către medicii proctologi, în urma examinării rectale. Materialul biologic colectat de pe degetul examinatorului a fost transferat imediat pe hârtii de filtru sterile. Ulterior, hârtiile de filtru au fost introduse în ambalaje de protecție (folie) și transportate în condiții adecvate către Laboratorul Științific Biologia Cancerului. Porțiunile de hârtie de filtru unde se afla proba biologică au fost tăiate cu foarfece steril și supuse extracției ADN-ului metagenomic utilizând kiturile PureLink Microbiome DNA Purification (ThermoFisher, USA) și QIAamp DNA Microbiome (Qiagen, Germania), conform protocoalelor standardizate de extracție.

Concentrația ADN-ului metagenomic a fost determinată utilizând spectrofotometrul Nanodrop (ThermoFisher, USA) și fluorometrul Qubit 3.0 (ThermoFisher, USA), acesta din urmă oferind o măsurare specifică a ADN-ului. Puritatea ADN-ului a fost evaluată prin raportul de absorbție 260/280. Ulterior au fost preparate și secvențiate librăriile metagenomice conform protocolului de la producător utilizând setul de primeri Ion 16S Metagenomics Kit (ThermoFisher, USA) și dispozitivele Ion OneTouch 2, Ion ES și Ion PGM (ThermoFisher, USA).

Au fost realizate 30 de runde de secvențiere, dintre care 7 runde au inclus câte 6 probe marcate cu coduri de bare, 7 runde au inclus câte 8 probe, iar 5 runde au inclus câte 14 probe marcate, dintre care 2 runde au fost efectuate cu probe provenite de la Institutul Regional de Oncologie Iași (IRO Iași). În plus, au fost secvențiate 11 controale negative și 13 controale pozitive.

Controalele negative au conținut în medie 22.087 de secvențe (reads) după aplicarea tuturor etapelor de filtrare. Acest număr se explică prin faptul că probele de control negativ au fost supuse procesului de izolare împreună cu probele biologice, deși protocolul prevedea includerea controlului negativ abia în etapa de pregătire a bibliotecilor genomice. Scopul acestei abordări a fost identificarea gradului de contaminare apărut în timpul izolării. Taxonii care au apărut cel mai frecvent în controalele negative au fost: *Propionibacterium, Arthrobacter, Staphylococcus* și *Ralstonia*. Având în vedere că aceste patru genuri au fost prezente în probele biologice ale pacienților într-o proporție mai mică de 1%, secvențele respective nu au fost excluse din analiză.

Setul de primeri din kitul Ion 16S Metagenomics, care amplifică regiunile hipervariabile V2-4-8, trebuie să genereze ampliconi cu lungimi de aproximativ 250 bp, 288 bp și 295 bp. După ce fiecare

secvență obținută din probele pacienților a fost tăiată (trimmed) în funcție de primer și lungime, secvența rezultată a fost ajustată la o dimensiune care să respecte criteriile de calitate. Bibliotecile de secvențe ADN metagenomice au fost compuse din secvențe cu lungimi cuprinse între 145 și 266 bp, cu o lungime medie de 237 bp, o deviație standard (SD) de 18,258 și un interval intercuartil (IQR) de 21,25.

În mod similar, au fost calculați parametrii pentru numărul de secvențe (reads) per probă secvențiată: media = 225.643, deviația standard (SD) = 142.106, intervalul intercuartil (IQR) = 160.503, valoarea minimă = 639 și valoarea maximă = 1.338.484. Numărul total de secvențe obținute (excluzând controalele pozitive și negative) a fost de 37.908.082.

Probele care au avut un număr prea mic de secvențe au fost excluse din analiza datelor, deoarece nu îndeplineau criteriile de calitate necesare pentru identificarea genurilor bacteriene. Probele excluse din analiză din cauza numărului redus de secvențe au fost reluate începând cu etapa de construcție a bibliotecilor metagenomice, utilizând o cantitate mai mare de ADN în faza inițială. Dacă, după repetarea secvențierii, numărul de secvențe obținut respecta criteriile de calitate, probele au fost incluse în analizele bioinformatice ulterioare; în caz contrar, s-a considerat că cantitatea de ADN microbian era prea mică, ceea ce a făcut imposibilă obținerea unor rezultate de calitate.

Pentru identificarea microorganismelor au fost utilizate atât baza de date Greengenes, atent curată, cât și baza de date premium MicroSEQ ID 16S rRNA, ambele integrate în software-ul Ion Reporter (ThermoFisher, USA). Aceste baze de date de referință permit alinierea secvențelor obținute cu genomuri bine caracterizate, facilitând o identificare taxonomică precisă a microorganismelor prezente în probe.

Rezultate și Discuții.

În total, au fost identificate 262 unități taxonomice operaționale (OTU) în ambele cohorte. În probele recoltate înainte de tratament (M) au fost detectate 210 OTU (la nivel de gen), iar în cele recoltate după tratament (T) au fost identificate 219 OTU. Dintre acestea, 167 OTU au fost comune ambelor grupuri de cercetare. În plus, 43 OTU au fost prezente exclusiv în probele M, dar absente în T, iar 52 OTU au fost detectate doar în probele T, fără a fi prezente în M.

Dintre cele 210 genuri identificate în cohorta M (înainte de tratament), doar 22 au prezentat o abundență relativă mai mare de 1%. În cohorta T (după tratament), din cele 219 genuri identificate, 18 au depășit același prag. Din cele 167 unități taxonomice operaționale (OTU) comune ambelor grupuri, 22 au avut o abundență medie relativă mai mare de 1% în grupul M, iar 18 în grupul T. Un număr de 14 genuri au depășit pragul de 1% în ambele cohorte, după cum urmează: *Prevotella* (14,73% în M și 4,60% în T), *Bacteroides* (14,24%:6,51%), *Faecalibacterium* (7,51%:1,02%), *Sutterella* (5,25%:3,07%), *Bifidobacterium* (4,60%:1,78%), *Finegoldia* (3,52%:3,00%), *Porphyromonas* (3,49%:1,15%), *Fusobacterium* (2,95%:1,45%), *Ruminococcus* (2,80%:1,17%), *Corynebacterium* (2,16%:11,33%), *Parabacteroides* (1,91%:2,87%), *Peptoniphilus* (1,85%:7,72%), *Acinetobacter* (1,63%:1,14%) și *Streptococcus* (1,54%:1,11%).

Se observă că abundența genurilor *Finegoldia, Parabacteroides, Acinetobacter* și *Streptococcus* nu diferă cu mai mult de 1% între cele două cohorte, ceea ce sugerează că aceste taxoni nu sunt influențați semnificativ de tratamentul antibiotic.

Cele 43 de unități taxonomice operaționale (OTU) identificate exclusiv în probele M și cele 52 OTU identificate doar în probele T nu au depășit o abundență relativă de 1% și, prin urmare, nu influențează semnificativ distribuția microbiană globală. Analiza combinată a probelor recoltate înainte de tratament și a celor recoltate la finalul tratamentului cu antibiotice a evidențiat 26 de taxoni (la nivel de gen) care prezintă o abundență relativă medie mai mare de 1% (***Tabelul 1***).

Tabelul 1. Taxoni (la nivel de gen) care prezintă o abundență relativă medie mai mare de 1%

Nr	Nume	No	Nume
1	*Prevotella*	14	*Peptoniphilus*
2	*Bacteroides*	15	*Anaerococcus*
3	*Faecalibacterium*	16	*Acinetobacter*
4	*Sutterella*	17	*Streptococcus*
5	*Bifidobacterium*	18	*Sporobacterium*
6	*Finegoldia*	19	*Alistipes*
7	*Porphyromonas*	20	*Parvimonas*
8	*Fusobacterium*	21	*Clostridium*
9	*Ruminococcus*	22	*Raoultella*
10	*Corynebacterium*	23	*Morganella*
11	*Desulfovibrio*	24	*Actinomyces*
12	*Campylobacter*	25	*Pseudomonas*
13	*Parabacteroides*	26	*Enterococcus*

Cele mai abundente genuri microbiene în cohorta M au fost *Prevotella* (14,73%) și *Bacteroides* (14,24%). Următoarele genuri predominante au fost *Faecalibacterium* (7,51%), *Sutterella* (5,25%) și *Bifidobacterium* (4,60%). În cohorta T, abundența relativă medie a acestor genuri a scăzut semnificativ: *Prevotella* (4,60%), *Bacteroides* (6,51%), *Faecalibacterium* (1,01%),

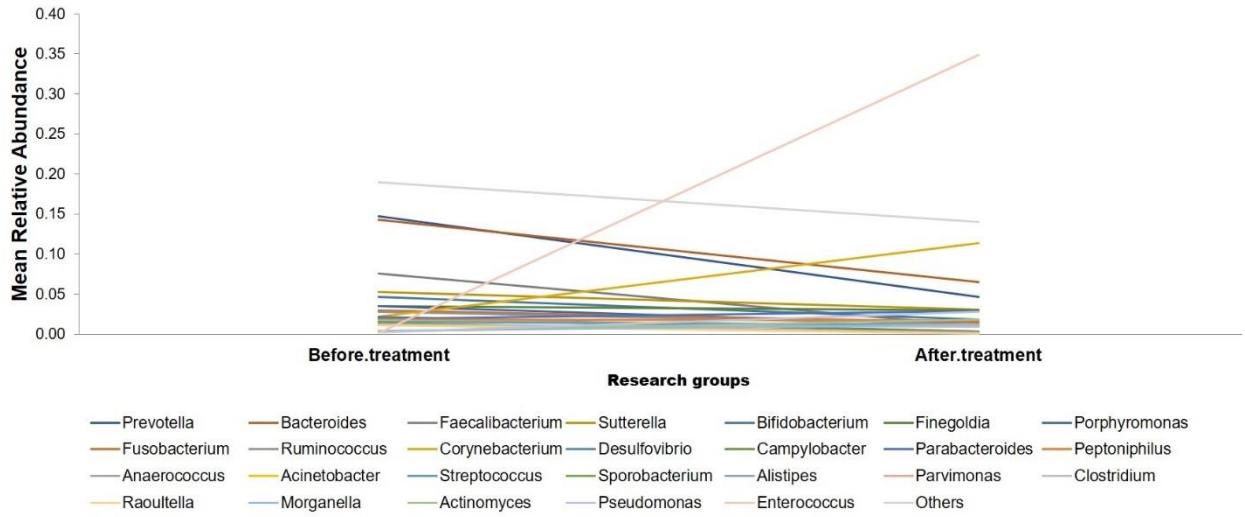


Figura 1. Analiza abundenței relative medii a celor mai frecvenți taxoni (>1%, nivel taxonomic de gen) a evidențiat diferențe semnificative cohorta M și T. În grupul M, cele mai abundente genuri sunt *Prevotella* (14,73%) și *Bacteroides* (14,24%). În cohorta T, predominanța microbiană s-a modificat considerabil, cele mai abundente genuri fiind *Enterococcus* (38,83%) și *Corynebacterium* (11,32%). Aceste două genuri au avut o prezență mult mai redusă în cohorta M, cu abundențe de doar 0,15% și, respectiv, 2,16%.

Sutterella (3,06%) și *Bifidobacterium* (1,78%). În schimb, cele mai abundente genuri în cohorta T au fost *Enterococcus* (38,83%) și *Corynebacterium* (11,32%), care în cohorta M au avut o prezență relativă mult mai redusă, de doar 0,15% și, respectiv, 2,16% (***Figura 1***).

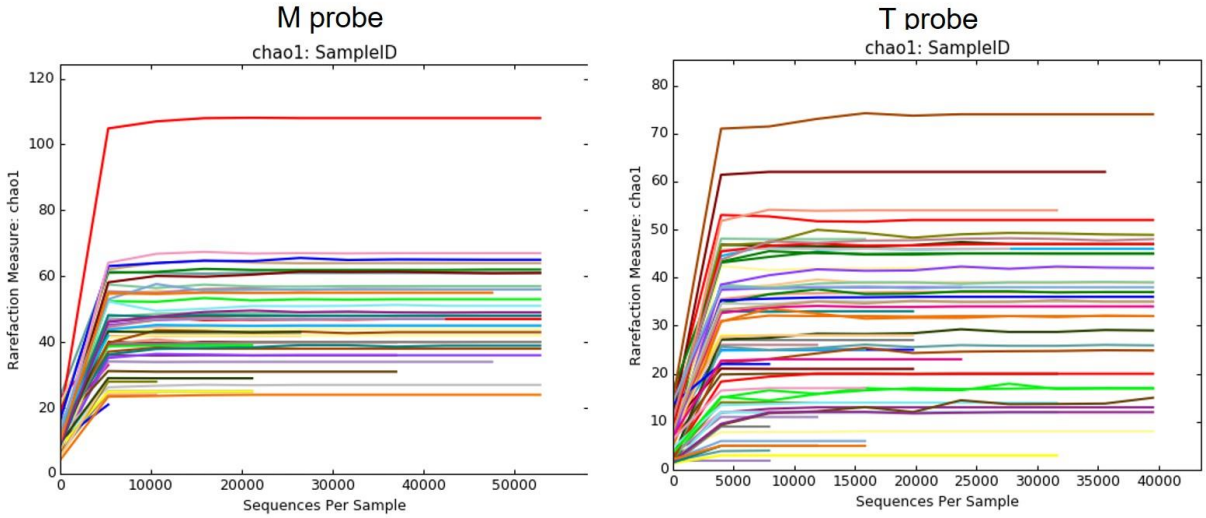


Figura 2. Diversitatea alfa (α-diversity) a probelor colectate și secvențiate în cadrul Institutului Oncologic din Republica Moldova a fost evaluată prin curbe de rarefacție utilizând modelul Chao 1. Rezultatele arată că toate probele din cohorta M, cu excepția uneia singure, ating platoul curbei, ceea ce indică faptul că toate genurile microbiene, potențial prezente, au fost detectate.

Diversitatea alfa (α-diversity), exprimată prin bogăția taxonomică (richness - numărul de grupuri taxonomice) și indicele Chao, a evidențiat o diferență mai redusă între probele recoltate înainte de tratament și o variație mai pronunțată între probele post-tratament (***Figura 2***). Probele din cohorta M au prezentat o abundență cuprinsă între 20 și 60 de taxoni (la nivel de gen), în timp ce în cohorta T s-a observat o distribuție mai largă, cuprinsă între 10 și 70 de taxoni.

Aceste rezultate sugerează o perturbare semnificativă a echilibrului microbian intestinal în urma tratamentului antibiotic, cu posibile implicații asupra stabilității ecosistemului microbian și a funcțiilor sale fiziologice.

Atingerea platoului în analiza diversității alfa reprezintă un indicator că toate genurile microbiene potențial prezente într-o probă au fost detectate. În graficul de diversitate alfa, se observă că majoritatea probelor din cohorta M ating acest platou, cu excepția uneia singure, ceea ce sugerează o acoperire taxonomică completă. În schimb, în cohorta T, nu toate probele ating platoul, indicând faptul că nu toate genurile microbiene potențiale au fost identificate în aceste probe. Acest fenomen poate reflecta o perturbare a ecosistemului microbian intestinal, cauzată de tratamentul antibiotic, care afectează detectabilitatea și diversitatea microbiană.

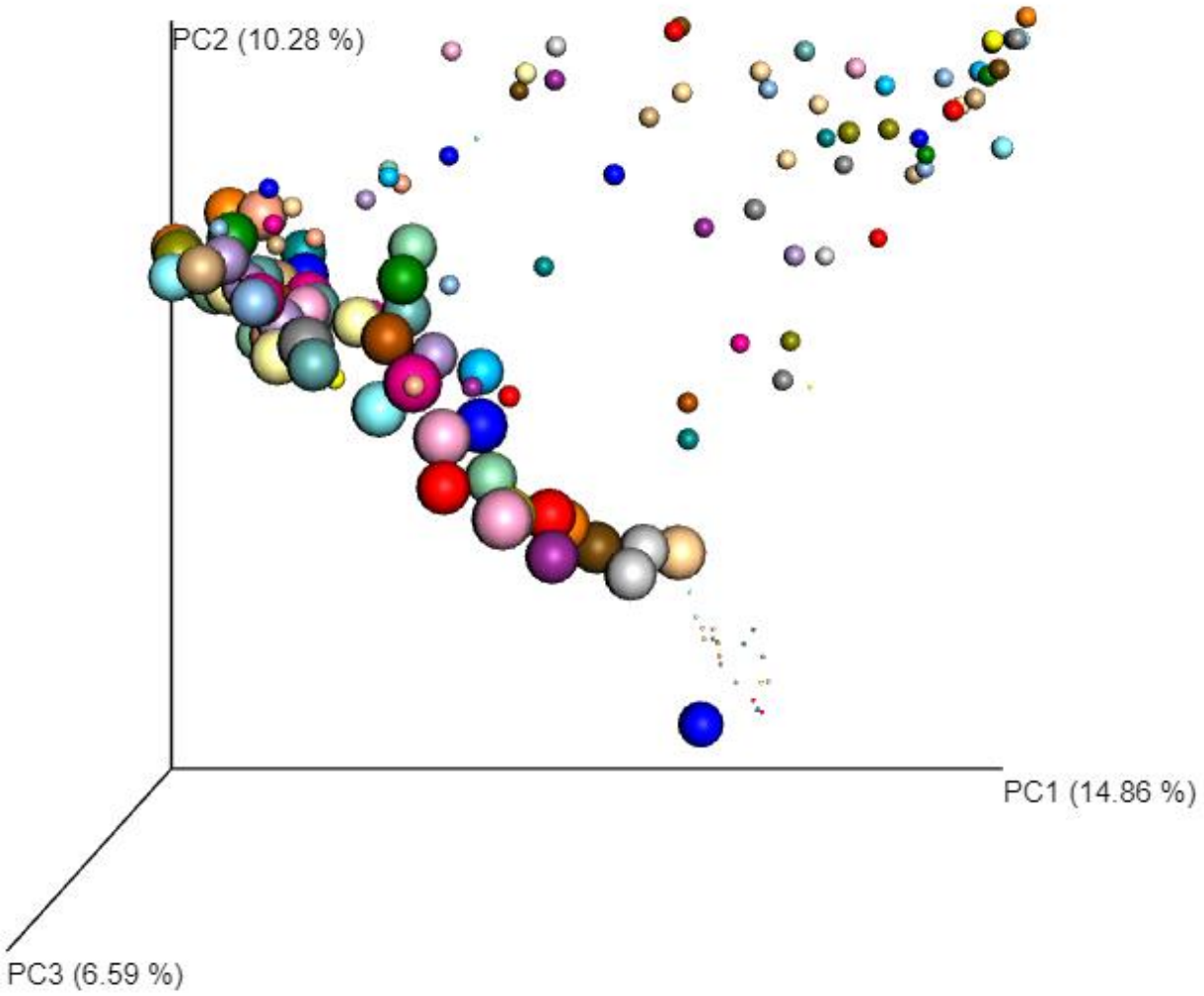


Figura 3. Diversitatea beta (β-diversity), evaluată prin indicele de dissimilaritate Bray–Curtis, evidențiază diferențe semnificative în distribuția taxonilor între cele două cohorte. Probele din cohorta T (post-tratament), reprezentate grafic prin sfere medii, sunt distribuite uniform de-a lungul spectrului, ceea ce constituie un indicator indirect al variabilității interindividuale crescute. În contrast, probele din cohorta M, ilustrate prin sfere mari, prezintă o grupare mai concentrată, indicând o compoziție microbiană mai omogenă și stabilă înainte de intervenția terapeutică.

Această observație evidențiază o limitare metodologică importantă: tratamentul antibiotic poate reduce diversitatea microbiană până la un nivel în care unele genuri devin nedetectabile, fie din cauza scăderii abundenței lor sub pragul de detecție, fie din cauza fragmentării ecosistemului microbian. În plus, sensibilitatea analizei metagenomice este influențată de cantitatea și calitatea ADN-ului extras, precum și de eficiența etapelor de amplificare și secvențiere.

Prin urmare, interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu prudență, luând în considerare nu doar valorile de abundență relativă, ci și gradul de acoperire taxonomică și consistența curbelor de diversitate. Aceste elemente sunt esențiale pentru validarea comparativă între cohorte și pentru înțelegerea impactului real al intervențiilor terapeutice asupra microbiomului intestinal.

Analiza coordonatelor principale (PCoA), bazată pe matricea de dissimilaritate Bray–Curtis a taxonilor bacterieni, evidențiază un model distinct de grupare între probele din cohorta M (pretratament) și cele din cohorta T (post-tratament) (***Figura 3***). În această reprezentare, se observă o grupare relativ omogenă a taxonilor în probele M, ilustrată prin sfere mari, ceea ce sugerează o compoziție microbiană mai stabilă și mai uniformă. În contrast, probele din cohorta T prezintă o distribuție mai largă a taxonilor, reprezentată prin sfere medii, indicând o variabilitate crescută a microbiomului intestinal după tratamentul antibiotic.

Această variabilitate post-tratament poate reflecta nu doar o reducere a taxonilor comensali, ci și o colonizare diferențiată cu specii oportuniste sau rezistente, cum ar fi *Enterococcus* și *Corynebacterium*. În acest context, diversitatea beta (β-diversity) devine un indicator esențial al perturbării ecosistemului intestinal și al capacității de recuperare a microbiomului. Probele care se îndepărtează semnificativ de centrul de gravitație al grupului M pot fi considerate ca având o disbioză accentuată, cu potențial impact asupra răspunsului imun, digestiei și riscului de complicații postoperatorii.

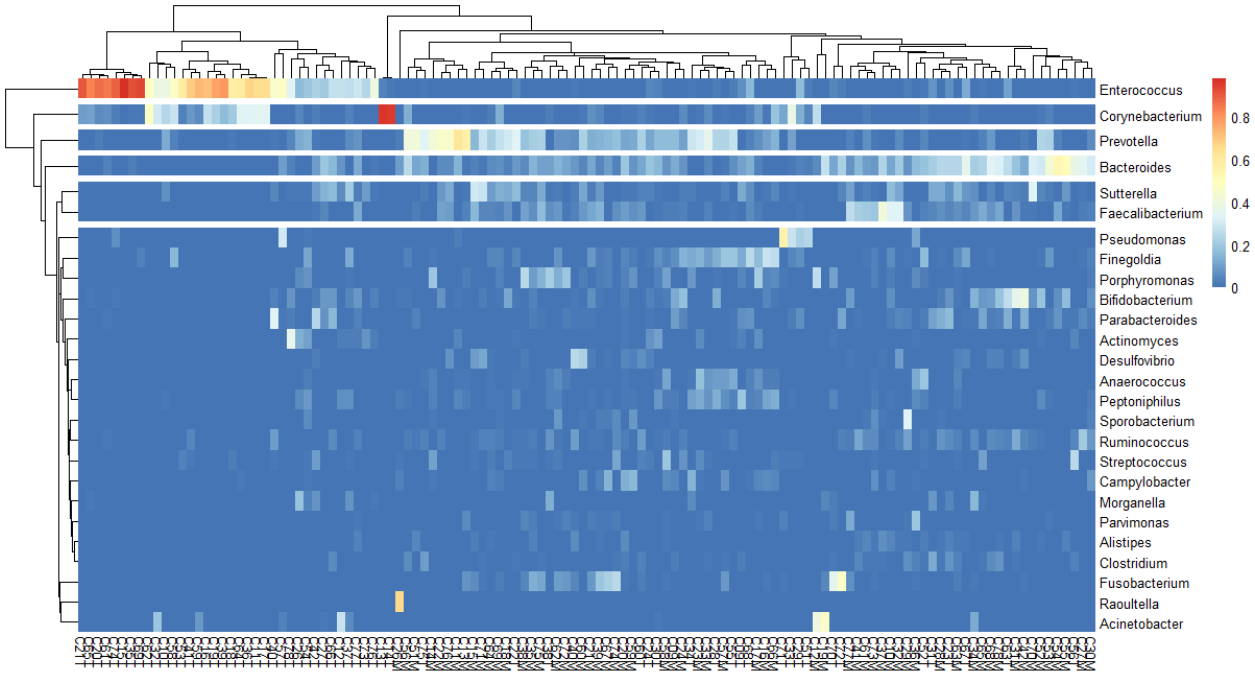


Figura 4. Clusterizarea grupurilor de cercetare. Fiecare rând din heatmap corespunde unui gen bacterian, iar fiecare coloană reprezintă o probă biologică. Pe baza abundenței relative medii, au fost identificate șase clustere distincte. Primul cluster este dominat de genul *Enterococcus*, iar al doilea de *Corynebacterium*, ambele fiind asociate în principal cu probele post-tratament (cohorta T). Al treilea cluster include probe cu abundență ridicată de *Prevotella*, caracteristică cohortelor pretratament (M). Al patrulea cluster este definit de prezența genului *Bacteroides*, iar al cincilea reunește probele cu abundență crescută de *Sutterella* și *Faecalibacterium*. Al șaselea cluster cuprinde celelalte genuri bacteriene, cu distribuții mai variate. Această structurare evidențiază diferențele clare între compozițiile microbiene ale probelor înainte și după tratamentul antibiotic, oferind o bază solidă pentru interpretarea modificărilor ecosistemului intestinal

Clusterizarea abundenței relative medii la nivel de gen, utilizând reprezentarea prin heatmap (***Figura 4***), evidențiază o zonă intens colorată (super warm area) în colțul stâng-sus al graficului. Această zonă corespunde unui grup de probe T și include unități taxonomice operaționale (OTU) aparținând genurilor *Enterococcus* și *Corynebacterium*. Heatmap-ul este organizat în șase clustere distincte, iar

probele cu profiluri microbiene similare sunt grupate vizual în proximitate. Primul cluster include probele cu o abundență ridicată de *Enterococcus*, iar al doilea cluster reunește probele cu o abundență crescută de *Corynebacterium*. Ambele clustere sunt formate în mare parte din probe T, ceea ce reflectă modificările microbiene induse de tratamentul antibiotic.

Următoarele patru clustere includ probe caracterizate printr-o abundență relativ ridicată a genurilor *Prevotella* (predominant în cohorta M), *Bacteroides, Sutterella* și *Faecalibacterium*. Al șaselea cluster reunește probele care conțin celelalte genuri bacteriene, cu abundențe mai variate. Această structurare evidențiază diferențele clare între compozițiile microbiene pre- și post-tratament, oferind o perspectivă vizuală asupra impactului terapeutic asupra diversității bacteriene intestinale.

Este posibil ca nivelurile ridicate de bacterii aparținând grupului *Bacteroides–Prevotella* să fi fost detectate deoarece toți pacienții incluși în studiu suferă de cancer colorectal. Speciile din genul *Prevotella* pot provoca infecții anaerobe și inflamații ale mucoasei colonului, în timp ce *Bacteroides spp.* sunt implicate în modularea imunității prin activarea celulelor T CD4+. Unele specii contribuie la excluderea patogenilor potențiali din intestinul uman, însă altele pot acționa ca patogeni oportuniști.

Pe de altă parte, unele specii de *Corynebacterium*, care prezintă o abundență relativă medie ridicată în probele T, pot cauza afecțiuni precum difteria. De asemenea, *Enterococii* rezistenți (cu o abundență crescută în cohorta T) colonizează intens intestinul după tratamentul antibiotic, proces care poate duce la epuizarea unei mari părți din flora comensală protectoare. Probabil, din cauza multirezistenței acestor enterococi, administrarea tratamentului antibiotic și perturbarea florei colonice favorizează o creștere semnificativă a abundenței lor.

Concluzie.

Tratamentul antibiotic a indus o perturbare semnificativă a ecosistemului microbian intestinal, cu reducerea genurilor comensale și proliferarea unor taxoni oportuniști. Aceste modificări pot avea implicații clinice asupra digestiei, imunității și riscului de complicații postoperatorii. Interpretarea rezultatelor trebuie realizată cu atenție, luând în considerare atât abundența relativă, cât și acoperirea taxonomică și consistența diversității.

Bibliografie:

1. Johnson KVA. Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. Hum Microb J. 2020;15.

2. Leeuwendaal NK, Stanton C, O'toole PW, Beresford TP. Fermented Foods, Health and the Gut Microbiome. Vol. 14, Nutrients. 2022.

3. Procházková N, Falony G, Dragsted LO, Licht TR, Raes J, Roager HM. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. Vol. 72, Gut. 2023.

4. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Tonse R, Saxena A, McGranaghan P, et al. Emerging Evidence on the Effects of Dietary Factors on the Gut Microbiome in Colorectal Cancer. Vol. 8, Frontiers in Nutrition. 2021.

5. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Effects of antibiotics upon the gut microbiome: A review of the literature. Vol. 8, Biomedicines. 2020.

6. Trakman GL, Fehily S, Basnayake C, Hamilton AL, Russell E, Wilson-O'Brien A, et al. Diet and gut microbiome in gastrointestinal disease. Vol. 37, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2022.

7. Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. Vol. 21, Nature Reviews Microbiology. 2023.

8. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. Vol. 12, Genome Medicine. 2020.

9. Kumari R, Yadav Y, Misra R, Das U, Das Adhikari U, Malakar P, et al. Emerging frontiers of antibiotics use and their impacts on the human gut microbiome. Vol. 263, Microbiological Research. 2022.

10. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. Vol. 6, Frontiers in Microbiology. 2016.

11. McInnes RS, McCallum GE, Lamberte LE, van Schaik W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. Vol. 53, Current Opinion in Microbiology. 2020.

12. Rezasoltani S, Bashirzadeh DA, Mojarad EN, Aghdaei HA, Norouzinia M, Shahrokh S. Signature of gut microbiome by conventional and advanced analysis techniques: Advantages and disadvantages. Vol. 12, Middle East Journal of Digestive Diseases. 2020.

13. Sen P, Orešič M. Metabolic modeling of human gut microbiota on a genome scale: An overview. Metabolites. 2019;9(2).

14. Maghini DG, Moss EL, Vance SE, Bhatt AS. Improved high-molecular-weight DNA extraction, nanopore sequencing and metagenomic assembly from the human gut microbiome. Nat Protoc. 2021;16(1).

15. Yang F, Sun J, Luo H, Ren H, Zhou H, Lin Y, et al. Assessment of fecal DNA extraction protocols for metagenomic studies. Gigascience. 2020;9(7).

16. Liu Y, Lau HCH, Cheng WY, Yu J. Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment. Vol. 21, Genomics, Proteomics and Bioinformatics. 2023.

CANCERELE GASTROINTESTINALE – CELE MAI IMPORTANTE CERCETĂRI PREZENTATE LA ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY) 2025

https://doi.org/10.67266/onco25.60

Bulat Iurie[1], dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat: În articol sunt prezentate rezultatele, o scurtă analiză și concluziile studiilor de faza 3 ATOMIC (cancer de colon în stadiul III cu deficit de reparare a ADN (dMMR)), MATTERHORN (cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (G/GEJ) rezecabil, în stadiu incipient), CASSANDRA (carcinomul pancreatic ductal (PDAC) rezecabil), AGITG DYNAMIC-III (cancer de colon în stadiul III, care prezintă ADN tumoral circulant (ctADN) pozitiv după rezecție), CheckMate-8HW (cancer colorectal metastatic (mCRC) cu instabilitate microsatelită ridicată/deficit de reparare a nepotrivirilor ADN (MSI-H/dMMR)), AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial (cancere ale tractului biliar (BTC) avansate local, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale radicale).

Cuvinte cheie: cancer de colon, cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene, carcinom pancreatic ductal, deficit de reparare a ADN, ADN tumoral circulant, instabilitate microsatelită ridicată, cancer al tractului biliar.

Gastrointestinal cancers – the most important research presented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025

Abstract: The article presents the results, a brief analysis and the conclusions of the phase 3 trials ATOMIC (stage III colon cancer with DNA repair deficiency (dMMR)), MATTERHORN (resectable early-stage gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer), CASSANDRA (resectable pancreatic ductal carcinoma (PDAC)), AGITG DYNAMIC-III (stage III colon cancer showing circulating tumor DNA) (ctDNA) positive after resection), CheckMate-8HW (metastatic colorectal cancer (mCRC) with high microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency (MSI-H/dMMR)), AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial (locally advanced biliary tract cancers (BTCs) undergoing radical surgery).

Key words: colon cancer, gastric or gastroesophageal junction cancer, pancreatic ductal carcinoma, DNA repair deficiency, circulating tumor DNA, high microsatellite instability, biliary tract cancer.

Mai jos este prezentată o succintă analiză și unele comentarii ale rezultatelor celor mai importante cercetări dedicate tratamentului contemporan al cancerelor gastrointestinale comunicate în cadrul Conferinței Anuale ASCO2025.

ATOMIC: Atezolizumab + FOLFOX îmbunătățește semnificativ supraviețuirea fără progresie (DFS), reduce riscul de recurență în cancerul de colon în stadiul III cu dMMR. (Frank Sinicrope, Fang-Shu Ou, Dirk Arnold et al., Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA1)).

„Studiul nostru demonstrează că adăugarea imunoterapiei – anticorpul anti-PD-L1 atezolizumab – la chimioterapia FOLFOX poate îmbunătăți semnificativ DFS în comparație cu FOLFOX administrat în monoterapie la pacienții cu cancer de colon în stadiul III, cu ganglioni limfatici pozitivi și dMMR”, a

declarat Dr. Frank A. Sinicrope de la Clinica Mayo din Rochester, Minnesota, adăugând că rezultatele vor duce, cel mai probabil, la transformarea chimioimunoterapiei într-un standard de îngrijire pentru acești pacienți. Este primul studiu, care oferă date despre imunoterapia adjuvantă la pacienții cu cancer de colon în stadiul III și dMMR.

Pacienții cu cancer colorectal dMMR reprezintă aproximativ 10%-15% din cazurile de cancer colorectal nemetastatic, sau aproximativ 330.000 de cazuri în fiecare an la nivel global [1]. Deși chimioterapia adjuvantă cu fluoropirimidine și oxaliplatină este considerată tratament standard pentru cancerul de colon în stadiul III, indiferent de statusul MMR, pacienții cu boală dMMR prezintă rezistență la fluoropirimidine [2]. Inhibitorii punctelor de control imun sunt aprobați în contextul metastatic pentru cancerele cu dMMR, dar anterior nu se știa dacă acești agenți ar putea îmbunătăți rezultatele după rezecție [3]. „Aceste tumori prezintă o încărcătură mare de mutații, care sunt imunogene și pot duce la răspunsuri imune antitumorale mai puternice atunci când sunt tratate cu imunoterapie", a menționat dr. Sinicrope. Studiul ATOMIC a inclus 712 pacienți pentru a primi fie FOLFOX și atezolizumab timp de 6 luni, urmate de atezolizumab în monoterapie timp de 6 luni (355 de pacienți), fie FOLFOX în monoterapie timp de 6 luni (357 de pacienți). Vârsta mediană a fost de 65,0 ani în grupul cu atezolizumab și 63,0 ani în grupul cu FOLFOX în monoterapie, iar puțin peste jumătate din ambele grupuri au fost femei (52,4% și, respectiv, 57,7%). În ambele grupuri, numărul mediu de cicluri de fluorouracil în bolus primite a fost de 12; același lucru a fost valabil și pentru perfuziile cu fluorouracil, iar numărul median de cicluri de oxaliplatină primite a fost de 10 în ambele grupuri. În grupul cu imunoterapie, pacienții au primit o medie de 23 de cicluri de atezolizumab. După o perioadă mediană de urmărire de 37,2 luni, criteriul principal de evaluare DFS a favorizat brațul tratat cu atezolizumab; au existat 45 de evenimente DFS în acest grup, comparativ cu 80 în grupul tratat doar cu FOLFOX. Rata DFS la 36 de luni a fost de 86,4% cu atezolizumab față de 76,6% pentru doar cu FOLFOX (HR 0,50, CI 95% [0,34, 0,72]; $P < 0,0001$; Figura 1). DFS a fost mai bună cu atezolizumab în varietatea de subgrupuri.

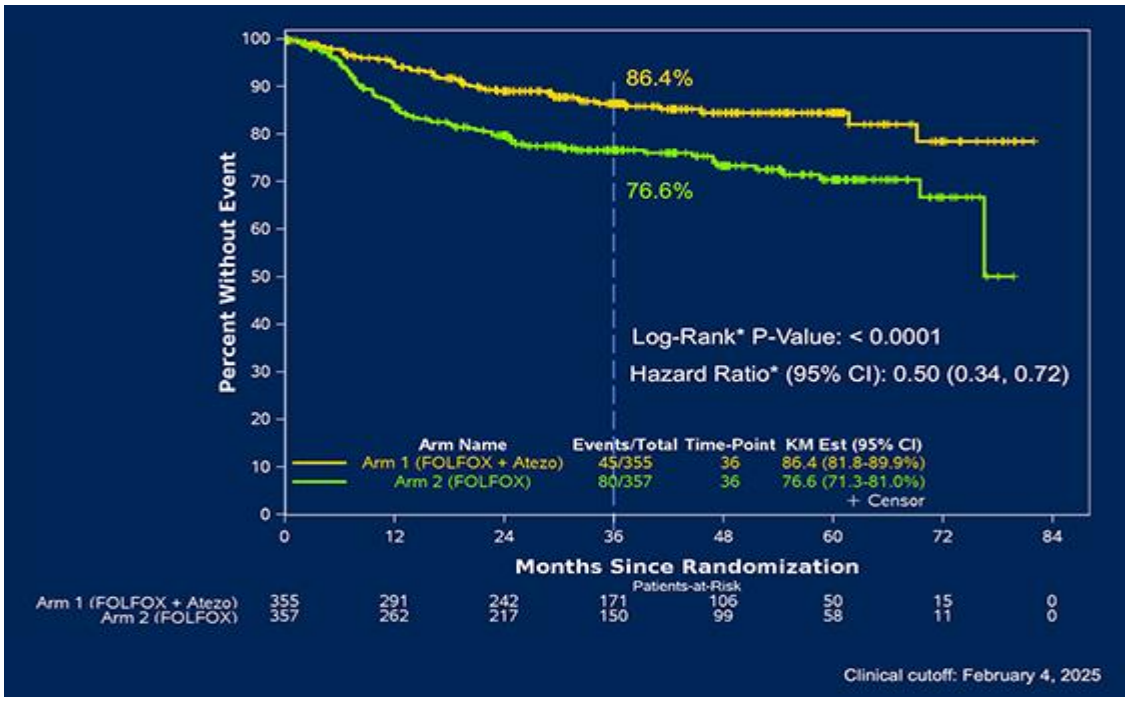


Figura 1. Criteriu principal de evaluare pentru studiul ATOMIC: DFS.

Abrevieri: Atezo, atezolizumab; DFS, supraviețuire fără boală; KM Est, estimare Kaplan-Meier.

Datele privind OS din cadrul studiului clinic nu erau încă mature, cu o urmărire mediană a OS de 42,5 luni până în prezent. Este important de menționat că, în cele din urmă, comparația OS va fi influențată de pacienții care primesc imunoterapie ulterioară, a remarcat Dr. Sinicrope.

Cele mai frecvente reacții adverse (AE) în ambele grupuri au inclus oboseală, greață, neuropatie senzorială periferică și scăderea numărului de neutrofile și trombocite (Figura 2). Au existat semnificativ mai multe AE de gradul 3 și mai mare în grupul tratat cu atezolizumab, inclusiv oboseală, greață, anorexie, scăderea numărului de leucocite și creșterea nivelului de aspartat aminotransferază. Numărul scăzut de neutrofile de gradul 3 a apărut la 28,6% din grupul tratat cu atezolizumab și la 29,4% din grupul tratat cu FOLFOX în monoterapie. Cu toate acestea, pentru evenimentele de gradul 4, aceste rate au fost de 14,0% și, respectiv, 7,0%. Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește reacțiile adverse imune de gradul 3 sau superior.

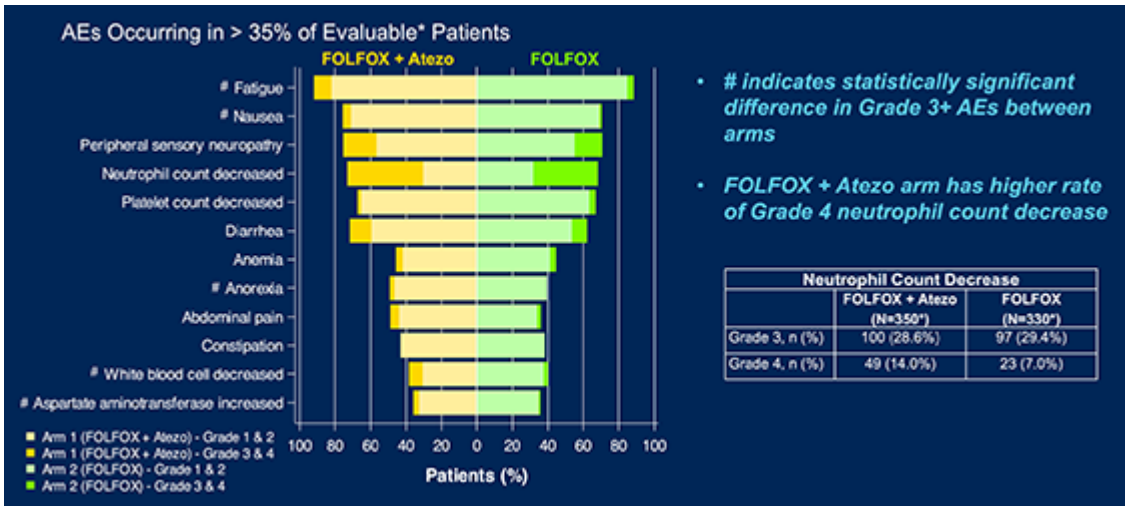


Figura 2. Rezumatul siguranței.

Abrevieri : AE, eveniment advers; Atezo, atezolizumab.* Pacienții evaluabili sunt cei care au primit cel puțin o doză de tratament.

A fost subliniat, că studiul ATOMIC a început în 2017; analizele ulterioare au constatat că, la unii pacienți, 3 luni de chimioterapie adjuvantă nu este inferioară celor 6 luni, ceea ce înseamnă că pacienții din acest studiu ar fi putut primi mai mult decât este necesar [4]. Se acumulează date privind siguranța și eficacitatea imunoterapiei neoadjuvante în acest context și privind potențialul său de a scuti pacienții de chimioterapie. Un astfel de studiu este studiul AZUR-2, randomizat, deschis, de fază 3, care recrutează acum și va compara dostarlimab perioperator cu chimioterapia adjuvantă [5].

MATTERHORN: Durvalumab + chimioterapie demonstrează o supraviețuire fără evenimente (EFS) superioară tratamentului standard în cancerul gastric/joncțiunei gastroesofagiane rezecabil. (Yelena Janjigian, Salah-Eddin Al-Batran, Zev Wainberg et al., Event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomized, phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel chemotherapy (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA5)).

Deși pacienții cu cancer gastric rezecabil primesc, în general, chimioterapie cu intenție curativă, recurențele sunt frecvente, iar mai puțin de jumătate dintre pacienți rămân în viață după 5 ani.

„MATTERHORN este primul studiu clinic global, randomizat, de fază 3, care demonstrează o EFS superioară cu o combinație de imunoterapie față de standardul actual la pacienții cu cancere G/GEJ rezecabile, în stadiu incipient și local avansate”, a declarat Yelena Y. Janjigian, MD, de la Centrul de

Cancer Memorial Sloan Kettering, care a prezentat în cadrul Sesiunii Plenare. „Rezultatele studiului clinic susțin acest regim inovator ca un potențial nou standard global pentru acești pacienți.”

Samuel J. Klempner, medic FASCO, de la Spitalul General din Massachusetts, a fost de acord, că această combinație va deveni probabil standardul global, urmând să obțină aprobări de reglementare în viitorul apropiat. „Concluzia este, că este un studiu excelent pentru pacienți și este primul studiu clinic pozitiv, care introduce imunoterapia în paradigma noastră standard de tratament FLOT.”

Inhibitorii punctelor de control imun sunt aprobați în prezent pentru utilizare împreună cu chimioterapia la pacienții cu cancer metastatic G/GEJ [6, 7]. Cercetătorii din cadrul MATTERHORN au emis ipoteza, că adăugarea durvalumabului la regimul FLOT ar suprima boala micrometastatică și ar îmbunătăți rezultatele.

Studiul a inclus 948 de pacienți cu adenocarcinom G/GEJ fără dovezi de metastaze, care nu primiseră terapie anterioară. Studiul a fost global, incluzând pacienți din Asia, Europa, America de Nord și de Sud. Un total de 474 de pacienți au fost incluși în fiecare braț, un braț primind durvalumab plus FLOT, iar celălalt primind placebo plus FLOT atât pre-, cât și postoperatoriu, urmat de durvalumab sau placebo (Figura 1).

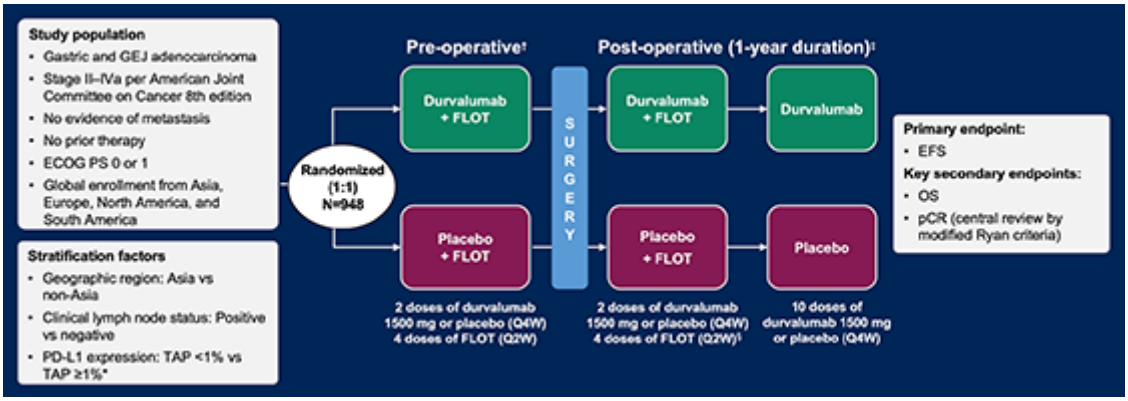


Figura 1. Designul studiului MATTERHORN.

Abrevieri: ECOG, Grupul Oncologic Cooperativ Estic; EFS, supraviețuire fără evenimente; FLOT, 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatină și docetaxel; GEJ, joncțiune gastroesofagiană; IHC, imunohistochimie; IUO, numai pentru utilizare experimentală; OS, supraviețuire generală; pCR, răspuns patologic complet; PS, stare generală; Q2W, la fiecare 2 săptămâni; Q4W, la fiecare 4 săptămâni; TAP, Pozitivitatea zonei tumorale.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele 2 brațe. Vârsta mediană în grupul cu durvalumab și în grupul cu placebo a fost de 62, respectiv 63 de ani; mai mulți pacienți din ambele grupuri au fost bărbați, 69%, respectiv 75%. Aproximativ două treimi dintre pacienți au avut tumori gastrice, restul având tumori ale joncțiunii gastroesofagiene, iar aproximativ 70% au avut ganglioni limfatici pozitivi clinic. Criteriul principal de evaluare a fost EFS, iar combinația cu durvalumab a avut performanțe semnificativ mai bune decât placebo/FLOT (Figura 2). EFS mediană nu a fost atinsă cu durvalumab, fiind de 32,8 luni cu placebo (HR 0,71, CI 95% [0,58, 0,86]; $P < 0,001$). La 18 luni, rata EFS cu durvalumab a fost de 73%, comparativ cu 64% fără acesta. La 24 de luni, aceste rate au fost de 67% și, respectiv, 59%. O analiză a subgrupurilor a arătat, că toate subgrupurile au favorizat durvalumab plus FLOT față de placebo plus FLOT, deși nu toate subgrupurile au inclus suficienți pacienți pentru a atinge semnificație statistică. Eficacitatea a părut similară între pacienții din Asia (19% din cohortă) și cei din afara Asiei (81%), precum și atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin, în funcție de statusul clinic al ganglionilor limfatici și în alte grupuri.

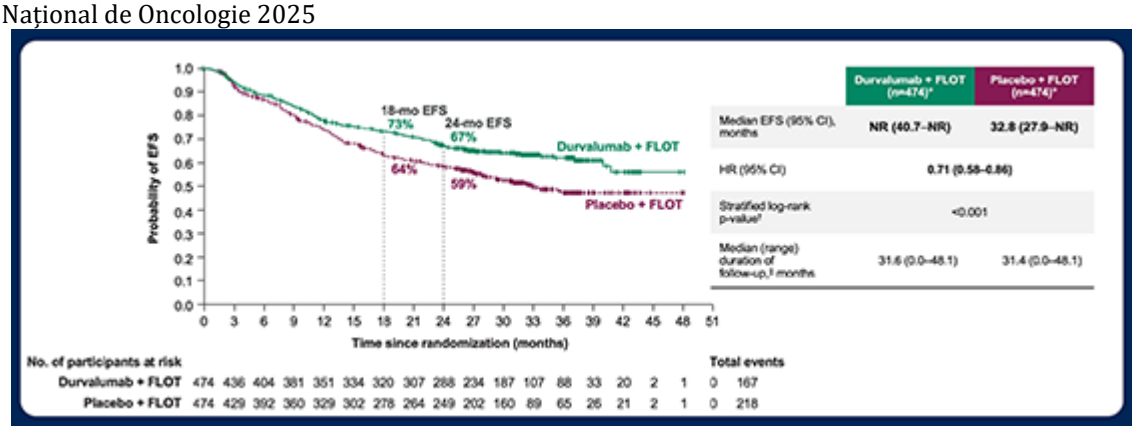


Figura 2. Criteriu principal de evaluare în MATTERHORN: EFS.

Abrevieri: BICR, evaluare centrală independentă, orb; EFS, supraviețuire fără evenimente; FLOT, 5-FU, leucovorin, oxaliplatină și docetaxel; mo, luni; NR, neatins.

Datele privind OS nu erau încă complet mature; cu toate acestea, a existat o tendință în favoarea durvalumab. OS mediană nu a fost atinsă cu durvalumab plus FLOT față de 47,2 luni cu placebo plus FLOT (HR 0,78, CI 95% [0,62, 0,97]; *P* = 0,025). La 18 luni, rata OS a fost de 81% cu durvalumab și 77% fără; la 24 de luni, aceste rate au fost de 76% și, respectiv, 70%.

Ratele de răspuns patologic complet (pCR) au crescut, de asemenea, în cazul tratamentului cu durvalumab/FLOT, apărând la 19% dintre pacienți față de 7% în grupul placebo plus FLOT (*P* < 0,001). Dr. Klempner a remarcat, că ar fi benefic să se știe dacă pCR a fost corelat cu EFS.

DFS a fost similară cu rezultatele EFS, mediana nefiind atinsă cu durvalumab plus FLOT și 39,8 luni cu placebo plus FLOT (HR 0,70, CI 95% [0,53, 0,93]; *P* = 0,012). La 24 de luni, rata DFS a fost de 75% cu durvalumab plus FLOT și de 66% cu placebo plus FLOT.

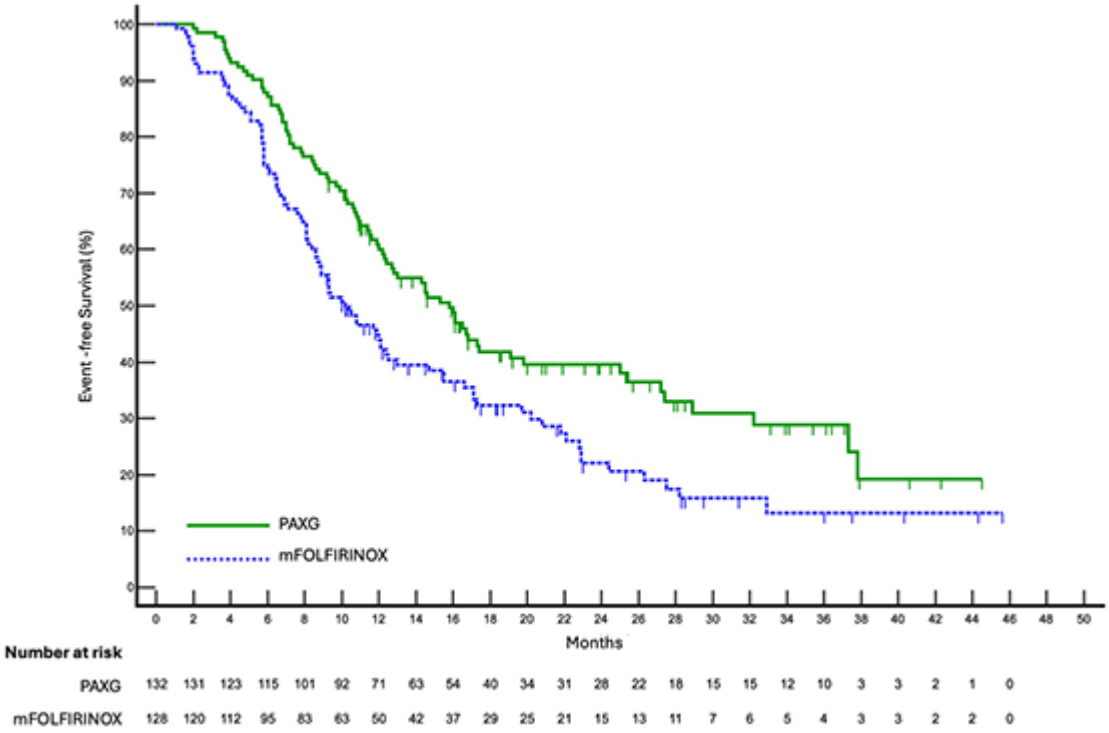
Analiza siguranței nu a ridicat noi îngrijorări nici cu privire la durvalumab, nici cu FLOT. AE de gradul 3/4 au apărut la 72% dintre pacienții din brațul cu imunoterapie și la 71% dintre cei cu placebo; AE grave au apărut la 48%, respectiv 44%. AE care au dus la deces au apărut la 5%, respectiv 4%.

Studiul CASSANDRA susține utilizarea potențială a PAXG preoperatorie față de mFOLFIRINOX în carcinomul pancreatic ductal (PDAC) rezecabil. (Michele Reni, Marina Macchini, Giulia Orsi et al., Results of a randomized phase III trial of pre-operative chemotherapy with mFOLFIRINOX or PAXG regimen for stage I-III pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA4004)).

Chimioterapia preoperatorie cu cisplatină, nab-paclitaxel, capecitabină și gemcitabină (PAXG) poate fi superioară combinării modificate a leucovorinei, 5-fluorouracilului (5-FU), irinotecanului și oxaliplatinei (mFOLFIRINOX) în extinderea EFS la pacienții PDAC rezecabil sau rezecabil la limită, conform rezultatelor studiului clinic de fază 3 CASSANDRA.

PAXG a avut o rată EFS de 31% la 3 ani; rata EFS a fost de 13% pentru cei selectați aleatoriu pentru a primi mFOLFIRINOX preoperatoriu (HR 0,64, IC 95% [0,48, 0,86]; *P* = 0,003).

Dintre 260 de pacienți din studiul clinic de fază 3 CASSANDRA, cei selectați aleatoriu pentru a primi PAXG preoperatoriu au avut o rată de sursă fără progresie (EFS) de 31%, comparativ cu 13% dintre cei selectați aleatoriu pentru a primi mFOLFIRINOX preoperatoriu (HR 0,64, CI 95% [0,48, 0,86]; *P* = 0,003; Figura). EFS mediană a fost de 16 luni, respectiv 10,2 luni, cu toxicități similare între cele 2 scheme de chimioterapie.



Figură. Criteriu principal de evaluare: Rezultate CASSANDRA – EFS.

Abrevieri : EFS, supraviețuire fără evenimente; mFOLFIRINOX, leucovorină modificată, 5-FU, irinotecan și oxaliplatină; PAXG, cisplatină, nab-paclitaxel, capecitabină și gemcitabină.

Prezentatorul Michele Reni, medic, de la Universitatea Vita-Salute San Raffaele din Italia, a subliniat că datele susțin utilizarea PAXG ca o opțiune potențială pentru pacienții cu boală rezecabilă și borderline rezecabilă. Brian M. Wolpin, MD, MPH, de la Centrul Hale Family pentru Cercetarea Cancerului Pancreatic de la Institutul de Cancer Dana-Farber, a avertizat că, deși îmbunătățirea EFS cu PAXG este „promițătoare", perioada mediană de urmărire rămâne relativ scurtă, aproximativ 25 luni. Dincolo de acestea, a adăugat el, va fi important să se vadă rezultatele studiilor clinice în curs de desfășurare, PREOPANC-3 (NCT04927780) și Alliance A021806 (NCT04340141), care compară mFOLFIRINOX administrat perioperatoriu versus adjuvant la pacienții cu PDAC rezecabil. Dr. Reni a afirmat că terapia neoadjuvantă, în studiul PREOPANC-1, a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii generale pe termen lung, comparativ cu intervenția chirurgicală inițială, la pacienții cu PDAC rezecabil/la limita rezecabilului [8]. Cu toate acestea, tratamentul perioperatoriu optim pentru acești pacienți rămâne neclar. După cum a subliniat Dr. Wolpin, au fost evaluate mai multe abordări ale terapiei perioperatorii, inclusiv diferite programe de chimioterapie, diferite durate ale chimioterapiei preoperatorii și utilizarea variată a radiațiilor. „Având în vedere datele disponibile", a spus dr. Wolpin, „a fost dificil să se determine abordarea optimă".

Studiul clinic CASSANDRA (NCT04793932), aflat în desfășurare, compară eficacitatea PAXG preoperator versus mFOLFIRINOX - precum și eficacitatea unui tratament scurt de chimioterapie preoperatorie (4 luni) versus un tratament lung (6 luni). Pacienții au fost mai întâi selectați aleatoriu pentru a primi fie PAXG (capecitabină orală zilnică, cu cisplatină, nab-paclitaxel și gemcitabină fiecare 2 săptămâni), fie mFOLFIRINOX (5-FU, leucovorin, irinotecan și oxaliplatină fiecare 2 săptămâni) timp de 4 luni. Apoi, pacienții fără progresie sau toxicitate limitantă au fost repartizați aleatoriu la încă 2 luni cu același regim, fie înainte, fie după intervenția chirurgicală.

Per total, profilurile de toxicitate au fost similare între cele 2 brațe de tratament, deși au existat unele diferențe numerice care au favorizat un regim sau altul, a spus Dr. Reni. Principalele evenimente adverse de gradul 3/4 cu PAXG și mFOLFIRINOX au inclus oboseală (8% în ambele brațe), greață/vărsături (7% și 10%), infecții (7% și 8%) și diaree (2% și 6%). Pacienții care au primit PAXG au avut o rată mai mare de neutropenie de gradul 3/4, de 42% față de 29%. Deși Dr. Reni a afirmat că rezultatele arată că PAXG este regimul de chimioterapie preoperatorie mai eficient, el a subliniat și unele necunoscute critice în efortul de a îmbunătăți managementul perioperatoriu al pacienților cu PDAC rezecabil/la limită rezecabil. „Durata chimioterapiei preoperatorii este o întrebare deschisă", a declarat Dr. Reni, menționând că, din câte știe, CASSANDRA este primul studiu clinic de fază 3, care abordează această problemă. În plus, a spus el, sunt necesare mai multe cercetări pentru a determina, ce tratamente ar trebui luate în considerare după intervenția chirurgicală.

Pozitivitatea ctADN postoperatorie indică un risc ridicat de recurență a cancerului de colon în ciuda chimioterapiei adjuvante. (Jeanne Tie, Yuxuan Wang, Jonathan Loree et al., ctDNA-guided adjuvant chemotherapy escalation in stage III colon cancer: Primary analysis of the ctDNA-positive cohort from the randomized AGITG dynamic-III trial (intergroup study of AGITG and CCTG). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr 3503)).

Conform rezultatelor studiului clinic de fază 2/3 AGITG DYNAMIC-III, pacienții cu cancer de colon în stadiul III, care prezintă ADN tumoral circulant (ctADN) pozitiv după rezecție, au un risc ridicat de recurență după terapia adjuvantă, cu o supraviețuire fără recurență (RFS) la 2 ani de 52% pentru pacienții repartizați la escaladare bazată pe ctADN, comparativ cu 61% pentru tratamentul standard. Utilizarea escaladării tratamentului bazată pe ctADN la acești pacienți nu reduce riscul de recurență. Aceste rezultate sugerează, că există o necesitate de strategii de tratament îmbunătățite dincolo de chimioterapia convențională la pacienții cu boală ctADN-pozitivă.

„Rezultatele evidențiază necesitatea unor terapii îmbunătățite, dincolo de chimioterapia convențională [pentru] pacienții cu rezultate pozitive pentru ctADN", a declarat prezentatoarea Jeanne Tie, MD, MBChB, FRACP, de la Centrul de Oncologie Peter MacCallum și Institutul de Cercetări Medicale Walter și Eliza Hall din Australia.

Studiul clinic de fază 2/3 DYNAMIC-III a inclus pacienți cu cancer de colon în stadiul III care au suportat rezecție R0. Pacienții au fost supuși unei analize ctADN, iar medicii au selectat un regim de chimioterapie standard. Pacienții au fost apoi selectați aleatoriu 1:1 pentru a urma o strategie de tratament bazată pe ctADN (502 pacienți) sau un tratament standard (500 pacienți). „Studiul abordează nevoia neacoperită de tratamente mai eficiente pentru pacienții cu cancer de colon în stadiul III, în special cei cu ctADN detectabil, deoarece mulți încă prezintă recurențe ale cancerului în ciuda chimioterapiei postoperatorii standard", a explicat Dr. Tie. „Când cancerul de colon în stadiul III este rezecat fără terapie suplimentară, 1 din 2 pacienți va prezenta de obicei o recidivă a bolii", a explicat comentatorul Julien Taieb, MD, PhD, de la Spitalul European Georges Pompidou din Franța. Dacă se administrează chimioterapie adjuvantă, numărul scade de obicei la 1 din 4 pacienți care vor prezenta o recidivă a bolii." „Întrucât cancerul de colon este foarte frecvent, aceasta înseamnă că mii și mii de vieți sunt salvate prin administrarea tratamentului adjuvant", a spus dr. Taieb. „Problema este că tratăm 75 de pacienți, care nu beneficiază de tratament, în locul celor 25 de persoane, care beneficiază. Cum identificăm pacienții care sunt deja vindecați și nu au nevoie de tratament adjuvant?"

ctADN este utilizat în prezent în gestionarea cancerului de colon pentru a evalua riscul de recurență a cancerului și pentru a căuta modificări moleculare, care ghidează deciziile privind terapia. Cu toate acestea, nu se știe cum să se utilizeze ctADN ca măsură a bolii reziduale minime pentru a ghida deciziile

privind administrarea terapiei adjuvante, a remarcat Dr. Taieb. „Știm acum că ctADN-ul este probabil cel mai bun marker pronostic, pe care l-am avut vreodată pentru cancerul de colon, așa că acum vrem să vedem dacă putem folosi ctADN-ul pentru a lua decizii adjuvante", a spus el.

În studiul DYNAMIC-III, pacienții care au avut ctADN negativ după intervenția chirurgicală au suferit o dezescaladare a tratamentului, iar cei care au avut ctADN pozitiv (129 de pacienți; 27%) au avut o escaladare utilizând una din 4 strategii de escaladare bazate pe tratamente standard predefinite: de la fără chimioterapie la fluorouracil/capecitabină, de la fluoropirimidină în monoterapie la dublet pe bază de oxaliplatină, de la dublet la 3 luni la dublet la 6 luni sau FOLFOXIRI (acid folinic, fluorouracil, oxaliplatină și irinotecan; la alegerea medicului) sau de la dublet la 6 luni la FOLFOXIRI.

„Am constatat, că pacienții cu cancer de colon în stadiul III cu ctADN detectabil au avut o rată ridicată de recurență a cancerului chiar și după chimioterapia standard și că o chimioterapie mai intensivă nu le-a îmbunătățit prognosticul, subliniind limitele abordărilor actuale", a spus dr. Tie. RFS la 2 ani a fost de 52% pentru pacienții repartizați la escaladarea informată de ctDNA, comparativ cu 61% pentru tratamentul standard (RR 1,11, IC 90% [0,83, 1,48]; $P = 0,57$). Pacienții cu clearance al ctADN după tratament au avut o RFS la 3 ani de 84%, comparativ cu 12% la pacienții fără clearance al ADNct. O comparație post-hoc a tratamentelor adjuvante nu a arătat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește RFS și rata de clearance a ADNct pentru pacienții tratați cu chimioterapie dublă și cei tratați cu FOLFOXIRI (RFS la 3 ani: 51% vs 47%). Totuși, Dr. Taieb a subliniat că acest studiu nu testa tratamente; ci investiga testarea ctADN.

„Se pare, că FOLFOXIRI nu avea rezultate mai bune decât FOLFOX/CAPOX, dar problema este că pacienții tratați cu FOLFOXIRI au avut probabil o doză mai mare deoarece aveau un stadiu mai avansat al bolii", a spus el. „Este dificil de concluzionat că FOLFOXIRI nu este util." În plus, pacienții care au fost pozitivi la testul ctADN nu au fost repartizați aleatoriu pentru a primi diferite opțiuni de escaladare a tratamentului, ceea ce face imposibilă tragerea unei concluzii definitive despre terapiile de escaladare utilizate, a spus dr. Taieb. Per total, studiul clinic este unul complex de analizat, a spus el. „Aveam nevoie de acest studiu clinic deoarece a testat testele ctADN și a arătat că, probabil, ctADN poate ajuta la adaptarea viitorului terapiei adjuvante", a spus dr. Taieb. „Întrebarea, care rămâne deschisă este despre tratament: intensificat versus neintensificat."

Rezultate actualizate ale studiului CheckMate-8HW: Nivolumab + Ipilimumab prezintă un beneficiu susținut al PFS pentru CRC metastatic MSI-H/dMMR. (Heinz-Josef Lenz, Sara Lonardi, Elena Elez et al., Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) or NIVO monotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded analyses from CheckMate 8HW. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 3501)).

Rezultatele celor mai recente analize ale studiului clinic de fază 3 CheckMate-8HW susțin în continuare nivolumab plus ipilimumab ca standard de îngrijire pentru pacienții cu mCRC MSI-H/dMMR. Este important de menționat că acestea confirmă și faptul, că „secvența tratamentului contează", a declarat prezentatorul Heinz-Josef Lenz, medic, de la Școala de Medicină Keck a Universității din California de Sud.

CheckMate-8HW a demonstrat anterior, că, pentru pacienții selectați cu mCRC, care prezintă boală MSI-H/dMMR, imunoterapia dual cu nivolumab plus ipilimumab prelungește substanțial PFS, comparativ atât cu chimioterapia în primă linie, cât și cu monoterapia cu nivolumab în toate liniile de tratament [9, 10]. Aceste rezultate au condus la aprobări recente ale combinației în Uniunea Europeană, Statele Unite și alte țări [11, 12].

În plus, datele prezentate la Reuniunea Anuală ASCO din 2024 au arătat că beneficiul în PFS al nivolumab plus ipilimumab față de chimioterapie s-a menținut chiar și după ce mulți pacienți din brațul de chimioterapie au trecut la imunoterapie [13]. Acest lucru a fost surprins de rezultatul PFS2, care ia în considerare timpul de la randomizare până la progresie după terapia sistemică ulterioară, începerea unei a doua terapii sistemice ulterioare sau deces.

Dr. Lenz a prezentat o perioadă mai lungă de urmărire a tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab versus chimioterapie, demonstrând beneficii de durată atât pentru PFS, cât și pentru PFS2 pe o perioadă mediană de 47 de luni. Valoarea mediană a PFS2 nu a fost atinsă în brațul cu imunoterapie combinată (171 de pacienți), comparativ cu 30,3 luni în brațul cu chimioterapie (84 de pacienți) - cu o reducere de 72% a riscului de deces sau progresie după prima terapie ulterioară (HR 0,28, CI 95% [0,18, 0,44]).

„Indiferent dacă administrați mai întâi [nivolumab plus ipilimumab] și apoi chimioterapie, sau invers, are un efect dramatic asupra rezultatelor", a spus dr. Lenz. De asemenea, el a raportat primele rezultate PFS2 pentru nivolumab plus ipilimumab comparativ cu nivolumab în monoterapie - unde, din nou, s-au observat beneficii susținute cu imunoterapia dual. Dintre cei 286 de pacienți cu mCRC MSI-H/dMMR confirmat central, care au fost repartizați aleatoriu să primească nivolumab în monoterapie, 29% au primit terapie sistemică ulterioară (inclusiv imunoterapie, terapii țintite și compuși de platină), la fel ca și 18% dintre cei 296 de pacienți din brațul nivolumab plus ipilimumab. Per total, analiza a constatat, că PFS2 a favorizat nivolumab plus ipilimumab, cu o reducere cu 43% a riscului de deces sau progresie a bolii după prima terapie ulterioară (HR 0,57, CI 95% [0,42, 0,78]). Valoarea mediană a PFS2 nu a fost atinsă în niciunul dintre brațe.

În ceea ce privește toxicitatea, nu au apărut noi semnale de siguranță. Rata evenimentelor adverse legate de tratament (TRAE) de gradul 3/4 a fost mai mare cu nivolumab plus ipilimumab (22%) decât cu monoterapie (14%), din cauza mai multor toxicități cutanate și endocrine. Ceea ce devine din ce în ce mai clar, a spus Dr. Lenz, este momentul ales, deoarece majoritatea TRAE cu o potențială etiologie imunologică apar în primele 6 luni de tratament.

Datele actualizate adaugă greutate rezultatelor raportate anterior din CheckMate-8HW, a remarcat discutorul Andrea Sartore-Bianchi, MD, de la Università degli Studi di Milano, din Italia. „Nivolumab plus ipilimumab oferă un control profund și durabil al bolii la pacienții cu mCRC MSI-H/dMMR", a spus el. „Ceea ce este nou și deosebit de semnificativ în această ultimă actualizare este consecvența pe termen lung între criteriile de evaluare, inclusiv PFS2, o măsură care surprinde beneficiile dincolo de progresia inițială." Datele PFS2, a spus el, indică faptul că pacienții care au început tratamentul cu nivolumab în monoterapie nu au reușit să „recupereze decalajul" cu rezultatele celor care au primit inițial nivolumab plus ipilimumab.

Însă, deși datele susțin puternic combinația nivolumab plus ipilimumab ca opțiune preferată pentru pacienții cu mCRC MSI-H/dMMR, atât Dr. Lenz, cât și Dr. Sartore-Bianchi au afirmat, că o întrebare importantă deschisă este dacă imunoterapia dual este necesară pentru fiecare pacient sau dacă unii se pot descurca la fel de bine și cu monoterapia.

Dr. Lenz a remarcat că ratele de răspuns complet sunt similare în cazul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab și al celui cu nivolumab în monoterapie, dar încă nu au fost identificați biomarkeri care să poată prezice ce pacienți sunt susceptibili să obțină acest răspuns doar cu nivolumab.

În viitor, ar putea intra în joc și biomarkeri dincolo de MSI-H/dMMR. „Este posibil să fie nevoie să analizăm încărcătura mutațională tumorală, semnăturile micromediului imunitar sau dinamica timpurie a tratamentului, cum ar fi eliminarea ADN-ului tumoral circulant, pentru a ghida alegerea între monoterapie și combinație", a spus Dr. Sartore-Bianchi. El a subliniat, că calitatea vieții și preferințele pacienților vor fi întotdeauna o parte importantă a luării deciziilor privind tratamentul.

Gemcitabina/cisplatina perioperatorie se dovedește promițătoare ca abordare pentru pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pentru cancere avansate ale tractului biliar. (Thorsten Goetze, Arndt Vogel, Johann Pratschke et al., Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 4008)).

Studiul clinic de fază 3 a constatat că, la pacienții cu cancere ale tractului biliar (BTC) avansate local, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale radicale, administrarea perioperatorie de gemcitabină plus cisplatină (gem/cis) este asociată cu îmbunătățiri ale supraviețuirii generale (OS), supraviețuirii fără evenimente și ratei de rezecție R0, precum și cu rate scăzute ale mortalității, față de chimioterapia adjuvantă.

Acest studiu clinic s-a încheiat prematur din cauza lipsei de recrutare, fiind înrolați 68 de pacienți dintr-un eșantion planificat de 300; prin urmare, rezultatele ar trebui considerate descriptive și „generatoare de semnale”. Sunt necesare studii prospective mai ample pentru a confirma impactul chimioterapiei perioperatorii la pacienții cu BTC.

Prezentatorul Thorsten Oliver Götze, medic, de la Institutul de Cercetare Clinică a Cancerului din Frankfurt, Krankenhaus Nordwest, UCT Frankfurt-Marburg, Germania, a declarat că, deși rezultatele au arătat o OS mai lungă cu abordarea perioperatorie, acestea trebuie interpretate cu prudență și „generează doar semnale”, deoarece studiul s-a încheiat la etapa de acumulare după înscrierea a 68 dintre cei 300 de pacienți planificați, iar analizele sunt doar descriptive.

Dintre cei 62 de pacienți evaluabili, supraviețuirea globală mediană (OS) a fost de 27,8 luni în brațul tratat cu gem/cis perioperator, față de 14,6 luni în brațul tratat cu adjuvant, tratament standard (SOC) (HR 0,46, CI 95% [0,22, 0,96]; P = 0,04). Chimioterapia perioperatorie a fost, de asemenea, asociată cu îmbunătățiri față de SOC în ceea ce privește supraviețuirea mediană fără evenimente (14,6 vs 4,4 luni; HR 0,35, CI 95% [0,17, 0,73]; P = 0,005) și rata de rezecție R0 (83,3% vs 40,0%), rezultând în rate ale mortalității mai mici în zilele 30 (4,2% vs 24,0%) și 90 (4,2% vs 28,0%).

În ciuda limitărilor studiului, Dr. Götze consideră că acesta demonstrează „dovada conceptului” pentru terapia neoadjuvantă sau perioperatorie la pacienții cu BTC, subliniind, de asemenea, că agenții implicați sunt ieftini. Dr. Götze a remarcat, de asemenea, că mulți chirurgi utilizează deja chimioterapia perioperatorie pentru pacienții cu BTC, deoarece este inclusă ca opțiune în ghidurile NCCN pe baza datelor retrospective [14]. GAIN oferă date prospective, care susțin abordarea dată.

Dr. Hassan Hatoum, de la Centrul de Cancer Stephenson al Universității din Oklahoma, a comentat, că „numărul mic de pacienți, închiderea prematură a studiului și dezechilibrele substanțiale dintre grupurile de studiu necesită investigații suplimentare pentru validarea rezultatelor”. El a adăugat că rata mai mare de rezecție R0 la pacienții care au primit chimioterapie preoperatorie „a determinat probabil beneficiul OS”.

Rolul chimioterapiei adjuvante în gestionarea BTC nu a fost bine definit. Chimioterapia adjuvantă nu a demonstrat un beneficiu semnificativ al OS în studiile BILCAP sau PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI [15, 16]. Cu toate acestea, în studiul JCOG1202-ASCOT, chimioterapia adjuvantă cu S-1 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a OS și a supraviețuirii fără recurență [17].

Studiul a inclus 62 de pacienți cu BTC rezecabilă nemetastatică, localizată sau local avansată. Pacienții au fost stratificați în funcție de stadiul tumorii, statusul de performanță ECOG și localizarea tumorii primare și au fost repartizați aleatoriu la grupul gem/cis timp de 3 cicluri, urmate de intervenție chirurgicală radicală (sau rezecție imediată a carcinomului vezicii biliare incidental) și apoi 3 cicluri de

gem/cis postchirurgical (32 de pacienți), sau la intervenție chirurgicală directă urmată de 24 de săptămâni de chimioterapie adjuvantă la alegerea investigatorului (30 de pacienți).

Organizatorii studiului clinic au observat unele diferențe în ceea ce privește caracteristicile pacienților. Pacienții din brațul gem/cis perioperator au fost mai în vârstă decât cei din brațul SOC (vârsta mediană, 69,5 vs 61,5 ani) și au avut o probabilitate mai mică de a avea carcinom al vezicii biliare (28,1% vs 36,7%) și o probabilitate mai mare de a avea colangiocarcinom extrahepatic (37,5% vs 23,3%). Pacienții din brațul gem/cis perioperator au avut, de asemenea, o probabilitate mai mică decât cei din brațul SOC de a avea boală cT1 (21,9% vs 33,3%) și o probabilitate mai mare de a avea boală cT2 (50,0% vs 36,7%); ratele cT3/cT4 au fost similare între brațe (28,1% vs 30,0%).

În total, intervenția chirurgicală a fost efectuată la 79,0% dintre pacienți și a fost curativă la 62,9% dintre pacienți, inclusiv 68,8% dintre cei care au primit gem/cis perioperator și 56,7% dintre cei care au primit SOC. Ratele de rezecție R0 au fost de 83,3%, respectiv 40,0%, deși valorile lipseau pentru 36,0% dintre pacienții din brațul SOC față de doar 8,3% în brațul gem/cis perioperator.

Dintre pacienții, care au suferit intervenții chirurgicale, 66,7% dintre cei din brațul gem/cis perioperator și 68,0% dintre cei din brațul SOC nu au avut complicații în urma intervenției chirurgicale. Complicațiile chirurgicale au fost raportate la 12,5%, respectiv 16,0% dintre pacienți; complicațiile medicale au fost raportate la 16,7%, respectiv 8,0%; și ambele au fost raportate la 4,2%, respectiv 8,0%.

Dr. Götze a sugerat efectuarea unui studiu global mai amplu pentru a evalua în continuare abordarea neoadjuvantă/perioperatorie. „Avem nevoie de un studiu global amplu, cu o terapie perioperatorie combinată cu [imunoterapie], cum ar fi în prima linie în [BTC]”, a spus el. În plus, Dr. Hatoum a remarcat, că eforturile globale cu colaborare internațională, îmbunătățirile chimioterapiei neoadjuvante prin selecția pacienților și identificarea predictivă a biomarkerilor, precum și expertiza chirurgicală hepatobiliară ar trebui încorporate în studiile clinice viitoare.

Referințe:

1. Richman S. Deficient mismatch repair: read all about it (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(4):1189-1202.

2. Taieb J, Gallois C. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2679.

3. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab with ipilimumab for unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer. Published April 8, 2025. Accessed May 27, 2025. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-1188.

4. Starling N, Neumann K, Colwell B, et al. AZUR-2, a phase III, open-label, randomized study of perioperative dostarlimab monotherapy vs standard of care in previously untreated patients with T4N0 or stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42:3s

5. Starling N, Neumann K, Colwell B, et al. AZUR-2, a phase III, open-label, randomized study of perioperative dostarlimab monotherapy vs standard of care in previously untreated patients with T4N0 or stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42:3s

6. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab in combination with chemotherapy for metastatic gastric cancer and esophageal adenocarcinoma. April 16, 2021. Accessed May 23, 2025.

7. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for HER2 positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma expressing PD-L1 (CPS ≥1). March 19, 2025. Accessed May 23, 2025.

8. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1220-1230.

9. André T, Elez E, Van Cutsem E, et al; CheckMate 8HW Investigators. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):2014-2026.

10. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383-395.

11. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab with ipilimumab for unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer. April 8, 2025. Accessed May 24, 2025.

12. Squibb BM. Bristol Myers Squibb receives European Commission approval for Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab) for the first-line treatment of adult patients with microsatellite instability–high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer. News release. December 23, 2024. Accessed December 23, 2024.

13. Lenz H-J, Lonardi S, Elez E, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW. *J Clin Oncol*. 2024;42:16s (suppl; abstr 3503).

14. National Comprehensive Cancer Network. Biliary tract cancers (Version 1.2025). Published March 20, 2025. Accessed May 24, 2025.

15. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):663-673.

16. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):658-667.

17. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al; Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HBPOG). Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10372):195-203.

ESPB: O TEHNICĂ EMERGENTĂ ÎN ANALGEZIA MULTIMODALĂ A PACIENTULUI ONCOLOGIC

https://doi.org/10.67266/onco25.61

Țurcanu Galina[1], medic rezident oncologie, **Baltaga Ruslan**[2], dr. șt. med., conf. univ., **Badan Andrei**[1], dr. șt. med., **Turchin Radu**[2], dr. șt. med., conf. univ.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Blocul mușchiului erector spinae (ESPB) este o tehnică modernă de anestezie regională cu aplicabilitate tot mai largă în analgezia multimodală. Descris pentru prima dată în 2016[10], ESPB se remarcă prin abordul interfascial simplu, profilul de siguranță ridicat și capacitatea de a asigura analgezie somatică și viscerală. Aceste caracteristici îl recomandă ca alternativă eficientă la tehnicile neuraxiale mai invazive, în special în cazurile complexe chirurgicale. Acest review analizează bazele anatomice, mecanismul de acțiune, indicațiile clinice și rezultatele raportate ale ESPB, atât în cuparea sindromului algic postoperator cît și a sindromului algic cronic al pacientului. Studiile clinice și revizuirile sistematice susțin eficiența ESPB în intervenții precum mastectomia, nefrectomia, colecistectomia, dar și în controlul durerii metastatice, neuropate sau postiradiere. Complicațiile sunt rare, iar tehnica este bine tolerată chiar și la pacienții cu risc crescut. În regiuni cu acces limitat la terapii avansate de control al durerii – precum Republica Moldova – ESPB poate reprezenta o opțiune practică și eficientă. Sunt necesare studii locale suplimentare pentru evaluarea aplicabilității sale în durerea postoperatorie, cronică și paliativă, precum și pentru integrarea sa în viitoare protocoale de tip Enhanced Recovery After Surgery (ERAS).

Cuvinte cheie: blocul mușchiului erector spinae, analgezia regională, durerea oncologică.

Abstract. Erector Spinae Plane Block: An emerging technique in regional anesthesia

The erector spinae plane block (ESPB) is a novel regional anesthesia technique with growing application in multimodal pain management. Initially introduced in 2016, ESPB is characterized by its simple interfascial approach, favorable safety profile, and capacity to provide both somatic and visceral analgesia. These features make it an attractive alternative to more invasive neuraxial blocks, especially in complex surgical cases. This narrative review explores the anatomical principles, mechanisms of action, clinical indications, and reported outcomes of ESPB in both oncologic and non-oncologic contexts. Clinical studies and systematic reviews support its efficacy in procedures such as mastectomy, nephrectomy, cholecystectomy, and in treating metastatic, neuropathic, or radiation-induced cancer pain. Complications remain rare, and the technique is well tolerated even in vulnerable patients. In regions with limited access to advanced interventional pain therapies, such as the Republic of Moldova, ESPB could serve as a practical and effective option. Further local studies are needed to evaluate its role in postoperative care, chronic pain, and palliative care, and to support future integration into enhanced recovery protocols.

Keywords: erector spinae plane block, regional anesthesia, cancer pain.

Introducere.

Durerea oncologică continuă să fie un simptom major și dificil de gestionat în evoluția bolii neoplazice, având un impact profund asupra calității vieții și prognosticului pacienților [5,13]. În ciuda utilizării largi a opioidelor și a altor terapii sistemice, un procent mare de pacienți rămân insuficient

controlați din punct de vedere algic sau dezvoltă reacții adverse semnificative [3,13,16]. În acest context, blocul mușchiului erector spinae (Erector Spinae Plane Block – ESPB), o tehnică interfascială de anestezie regională introdusă pentru prima dată în 2016 [10], a fost propus ca opțiune adjuvantă promițătoare în controlul durerii oncologice. Prin injectarea anesteziculului local în planul fascial profund față de mușchiul erector spinae, ESPB permite o difuzie extinsă spre spațiul paravertebral, oferind analgezie atât somatică, cât și viscerală, prin blocarea ramurilor ventrale și dorsale ale nervilor spinali [7,11,14]. Datorită profilului său favorabil de siguranță, ușurinței relative de execuție și aplicabilității variate, ESPB a fost investigat în multiple contexte oncologice, în special pentru cuparea durererii postoperatorii și durerii cronice rezistente la tratamente convenționale [5,11]. Totuși, literatura actuală este caracterizată printr-o heterogenitate metodologică considerabilă, iar nivelul dovezilor este, în majoritatea cazurilor, scăzut. În acest sens, o analiză sistematică și critică a studiilor disponibile este esențială pentru a evalua rolul ESPB în cadrul strategiilor multimodale de analgezie la pacientul oncologic și pentru a orienta cercetările viitoare în acest domeniu [3,11].

Scopul acestei lucrări este de a analiza aplicabilitatea blocului mușchiului erector spinae (ESPB) în managementul durerii acute și cronice, cu accent pe durerea oncologică, vizând eficiența, siguranța și potențialul său de integrare în strategiile moderne de analgezie multimodală.

Materiale și metode.

Au fost selectate și analizate 43 de articole științifice privind utilizarea blocului mușchiului erector spinae (ESPB) în durerea oncologică și non-oncologică, din baze de date internaționale (PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, ResearchGate) pentru perioada 2015–2025. Au fost incluse publicații în limbile română și engleză, dintre care 21 surse au fost utilizate în bibliografia finală.

Rezultate și discuții.

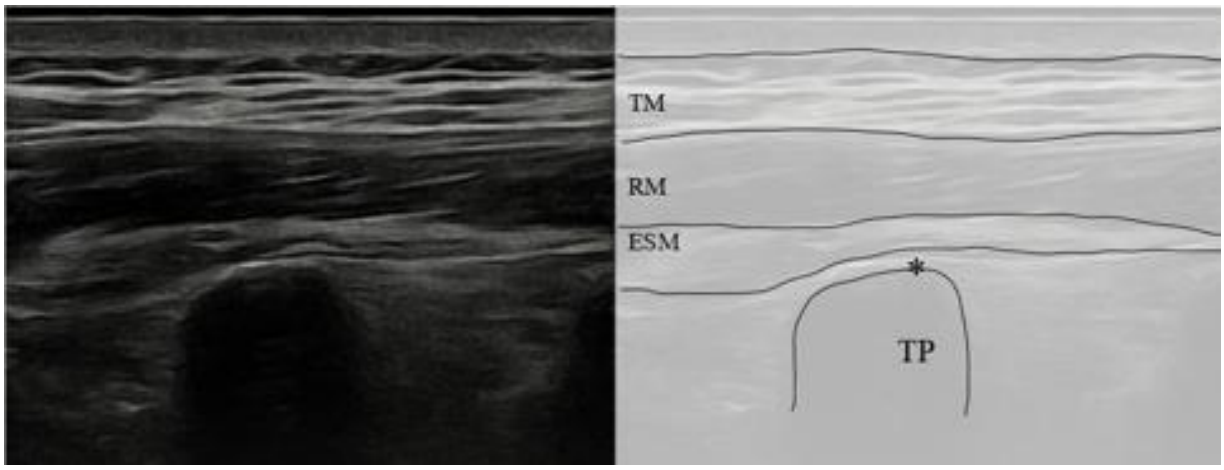
1. Blocul mușchiului erector spinae (ESPB): principii anatomice, tehnică și mecanism de acțiune. Blocul mușchiului erector spinae (ESPB) este o tehnică interfascială de anestezie regională, descrisă pentru prima dată în 2016 de Forero [10], ce presupune injectarea unui anestezic local în planul dintre mușchiul erector spinae și procesul transversal vertebral. Această tehnică are ca scop obținerea unui efect analgezic atât somatic, cât și visceral, cu o rată de complicații redusă comparativ cu alte tehnici neuroaxiale [3,7,14].Mușchiul erector spinae este un complex muscular paravertebral format din trei coloane (iliocostalis, longissimus și spinalis), care se extind de la osul sacru pînă la baza craniului [7]. Tehnica se efectuează predominant sub ghidaj ecografic, utilizând o sondă liniară de înaltă frecvență pentru abordările toracice și o sondă convexă pentru cele lombare, în funcție de adâncimea structurilor anatomice [7]. Poziția pacientului influențează semnificativ difuzia anesteziculului. Aceasta poate fi în decubit lateral, șezând sau prone, alegerea fiind dictată de regiunea blocată și de preferințele medicului [7]. Conform studiului randomizat publicat în *British Journal of Anaesthesia (2025)*, poziția în decubit ventral (prone) favorizează o răspândire extinsă a anesteziculului către spațiul paravertebral, intercostal și epidural, comparativ cu poziția supină [12]. Aceasta este atribuită gravitației și presiunii negative generate în timpul respirației spontane.

Tehnica efectuată pe pacient treaz oferă posibilitatea de a evalua eficiența și nivelul analgeziei prin testarea sensibilității cutanate. La pacienții pediatrici, blocul se efectuează după inducția anesteziei generale [18], în timp ce la adulți poate fi realizat și pe pacient treaz. Identificarea ecografică a nivelului vertebral se face prin plasarea sondei transversal, la nivelul procesului spinos, urmată de deplasarea acesteia lateral (~3 cm) până la vizualizarea procesului transvers, vizibil ecografic ca o structură hiperecogenă trapezoidală. După rotirea sondei în plan parasagital, se identifică succesiv mușchii trapez, romboid mare (prezent doar la niveluri toracice superioare) și erector spinae [8]. Acul este introdus în

plan cu sonda, în direcție cranio-caudală sau invers, până la atingerea planului interfascial dintre mușchiul erector spinae și procesul transvers. Poziția este confirmată prin hidrodisecție cu ser fiziologic, urmată de injectarea anesteziculului local. Procedura se poate realiza ca injecție unică („single-shot") sau cu montarea unui cateter pentru perfuzie continuă [7,9].

Imagine 1.

Sonoanatomia blocului ESP [8].



TM: mușchiul trapez; RM: mușchiul romboid; ESM: grupul muscular erector spinae;

TP: proces transvers; *: ținta injectării.

Injectarea anesteziculului local în planul fascial profund al mușchiului erector spinae determină o răspîndire multidirecțională, influențată de poziția pacientului, volumul injectat și presiunea de injecție [9]. Studiile imagistice moderne, inclusiv CT cu reconstrucție 3D și RMN cu substanță de contrast, au demonstrat următoarele direcții predominante ale difuziunii:

• craniocaudal: media răspândirii este de aproximativ 10 segmente toracale (T3–T12) în majoritatea cazurilor, confirmată la 100% din pacienți în studiul randomizat al lui Shan et al., publicat în *British Journal of Anaesthesia* (2025) [12]; • anterior, în spațiul paravertebral (în 96,5% dintre cazuri), în spațiul intercostal (94,2%) și în foramenul neural (77,9%), cu pătrundere ocazională în spațiul epidural (23,3%) [10]; • medial și lateral, anestezicul poate ajunge la ramurile dorsale și ventrale ale nervilor spinali, precum și la ramus communicans simpatic [10], așa cum s-a observat în studiile RMN realizate de Forero și colaboratorii săi [10], care au documentat răspîndirea prin orificiul intervertebral și în spațiul epidural în cazul unei injecții la nivelul T10. O confirmare solidă privind mecanismul de difuziune a anesteziculuiîn blocul ESP a fost oferită de un studiu anatomo-topografic realizat de Cho et al., publicat în *Regional Anesthesia and Pain Medicine* (2021). Prin utilizarea micro-CT 3D de înaltă rezoluție, autorii au demonstrat că spațiul interfascial ESP comunică direct cu spațiul paravertebral prin multiple trasee anatomice: spațiul retro-costotransversal, spațiul costotransvers și foramenul intervertebral [7]. Aceste conexiuni explică de ce injectarea anesteziculuiîn plan facial poate determina blocaje eficiente ale ramurilor ventrale și dorsale ale nervilor spinali, dar și efecte simpatice, fără a penetra direct spațiul epidural.

Tabelul 1. Utilizarea ESPB – localizarea durerii și nivele recomandate [5].

2. Indicații, contraindicații și eficacitatea blocului ESPB în practica clinică.

Indicații clinice. Blocul mușchiului erector spinae (ESPB) și-a extins semnificativ aria de utilizare clinică de la descrierea sa inițială în 2016[10], fiind în prezent aplicat într-un spectru larg de situații, atât la pacienți oncologici, cât și la cei cu afecțiuni non-maligne. Caracterul său minim invaziv, profilul excelent de siguranță și capacitatea de a produce o analgezie extinsă, somatică și viscerală, au condus la

Tipul durerii oncologice	**Nivelul ESPB recomandat**	**Context clinic / intervenții specific**
Durere toracică tumorală	T4-T7	Cancere pulmonare, recurență perete toracic, carcinom mamar avansat
Durere viscerală abdominală	T6-T10	Colangiocarcinom, carcinom gastric, pancreatic, peritoneal
Durere osoasă metastatică (vertebre, coaste, pelvis)	T7-L2	Metastaze vertebrale sau costale, infiltrare pelvină osoasă
Durere neuropată periferică	T8-L3	Infiltrare plex brahial sau lombosacrat, durere neuropată mixtă
Durere postoperatorie (mamă, nefrectomie, hemicolectomie)	T4-T9(toracic)/ L2-L4 (abdominal)	Mastectomie, nefrectomie, hemicolectomie, toracotomie
Durere pelvină malignă	L2-L4	Carcinom ovarian, rectal, de col uterin – durere pelvină profundă
Durere post-iradiere (parietală/lombară)	T10-L3	Durere parietală persistentă după iradiere torace-lombară

integrarea sa în numeroase protocoale de analgezie multimodală[9,15,19]. Conform unei meta-analize sistematice recente publicate în *J Anesth Analg Crit Care* (2024), ESPB a fost utilizat la peste 135 de pacienți oncologici, în 34 de studii clinice [5], pentru următoarele tipuri de durere: • Durere toracică de cauză tumorală – asociată cu invazie pleurală, tumori pulmonare primare sau secundare; frecvent în cancerele mamare sau sarcoamele costale [5]. • Durere viscerala abdominală – întâlnită în cancerele hepatice, colangiocarcinom, carcinom gastric sau pancreatic, adesea descrisă ca profundă, difuză și refractară la opioide [5]. • Durere osoasă metastatică – în special la nivel vertebral, costal sau pelvin, unde infiltrarea corticalei osoase produce atât durere mecanică, cât și inflamație continuă [5,13]. •

Durere postoperatorie oncologică majoră – inclusiv după mastectomie, nefrectomie, hemicolectomie, esofagectomie sau toracotomie. ESPB s-a dovedit eficient atât ca bloc preemptiv, cât și postoperator pentru reducerea utilizării opioidelor [1,3,17,21]. • Durere neuropată periferică – generată de compresia sau infiltrarea plexurilor nervoase (brahial, lombosacrat), răspuns parțial la ESPB prin influențarea căilor simpatice adiacente [5,15]. • Durere pelvină malignă – observată în carcinoame rectale, ovariene sau de col uterin, în special în stadii avansate, când ESPB lombar sau toraco-lombar poate fi integrat în planul paliativ [5]. • Durere de perete abdominal sau lombar post-iradiere – cazuri în

care fibrozarea tisulară și hipersensibilizarea centrală răspund slab la opioide, dar pot beneficia de tehnici regionale [5]. Studiile clinice și rapoartele de caz descriu ameliorări rapide și semnificative ale durerii intractabile în cancere avansate sau refractare la tratamente convenționale [5,13]. De exemplu, administrarea ESPB bilateral la nivel T8–T9 a oferit analgezie eficientă în carcinom gastric infiltrativ, iar în cazurile de recurență mamară invazivă ESPB a permis mobilizare precoce și reducerea dozei zilnice de opioide cu peste 60% [5]. Astfel, indicațiile clinice ale ESPB în oncologie s-au extins dincolo de durerea postoperatorie acută, oferind beneficii concrete și eficiente în durerea cronică, mixtă sau neuropată asociată cancerului [5,6,13]. În paralel, tot mai multe studii susțin utilizarea ESPB și în context non-oncologic, precum: · analgezia perioperatorie în intervenții toracice și abdominale (toracotomii, colecistectomii, hernioplastii) [3,9,17], • durerea lombară cronică nespecifică [16], • fracturi costale sau contuzii toracice [11], • postoperator după chirurgie spinală (decompresii, artroplastii lombare) [11], • dureri viscerale benigne sau de cauză inflamatorie [9].

Contraindicații. Deși este recunoscut pentru siguranța sa crescută, blocul mușchiului erector spinae (ESPB) nu este lipsit de limitări. Identificarea corectă a contraindicațiilor este esențială pentru prevenirea complicațiilor și pentru selectarea corectă a pacienților cărora li se poate aplica această tehnică [9,15].

Contraindicații absolute. 1.Infecție activă la locul puncției – riscul de diseminare bacteriană în planurile fasciale sau în spațiul paravertebral impune evitarea tehnicii în prezența celulitei, abcesului sau infecției cutanate localizate. 2.Alergie cunoscută la anestezicul local – în special la aminoamide (ropivacaină, bupivacaină), impune excluderea tehnicii sau substituția cu agenți alternativi validați. 3.Refuzul informat al pacientului – în acord cu principiile etice ale intervențiilor regionale [9].

Contraindicații relative. 1.Tulburări de coagulare – ESPB, deși considerat mai sigur decât blocul paravertebral sau epidural, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu INR > 1.5, trombocite < 50.000/μL sau aflați sub terapie anticoagulantă. Deși riscul de hematom este mai mic, acesta nu este nul [11,15]. 2.Anatomie regională modificată – deformări vertebrale severe, intervenții chirurgicale anterioare extinse, mase tumorale voluminoase sau infiltrații locale pot îngreuna identificarea ecografică și pot modifica răspîndirea anesteziculuiu [7,9]. 3.Instabilitate hemodinamică majoră – deși ESPB nu produce bloc simpatic extins ca epiduralul, răspunsul variabil al pacientului cu instabilitate circulatorie poate contraindica temporar tehnica [9]. O analiză retrospectivă inclusă în meta-analiza realizată de Fu et al. (*Journal of Pain Research*, 2023) a evaluat eficacitatea și siguranța ESPB în peste 500 de pacienți supuși chirurgiei spinale. Studiul nu a raportat niciun caz de pneumotorax, toxicitate sistemică a anesteziculuiu local (LAST) sau complicații neurologice asociate blocului [11]. Această consistență în raportarea unei rate scăzute de evenimente adverse susține utilizarea ESPB în contexte clinice variate, inclusiv la pacienți cu risc crescut, unde alte tehnici regionale sunt contraindicate [11,13].

Eficacitatea blocului mușchiului erector spinae (ESPB). Blocul mușchiului erector spinae (ESPB) a fost adoptat progresiv în practica clinică drept o tehnică regională eficientă pentru controlul durerii de diverse etiologii. Capacitatea sa de a bloca simultan structuri somatice, viscerale și simpatice îl recomandă în multiple contexte, de la durerea acută postoperatorie până la formele cronice, inclusiv cele de origine oncologică [5,9,15]. ESPB în durerea cronica oncologică. Conform analizei sistematice publicate de Capuano et al. (*J Anesth Analg Crit Care,* 2024), blocul a fost utilizat în 34 de studii (inclusiv 1 RCT), acoperind 135 de pacienți oncologici cu durere toracică, viscerală, osoasă sau neuropată [5]: • Majoritatea pacienților au prezentat scăderi semnificative ale scorurilor de durere (VAS/ NRS) în primele 24–72 de ore. VAS mai mic cu 2–4 puncte la 24 h, permițând mobilizare accelerată și spitalizare redusă. • S-a observat o reducere considerabilă a dozelor zilnice de opioide, în unele cazuri chiar eliminarea completă a necesarului de tratament sistemic. 75–85% comparativ cu PCA standard,

atât intraoperator, cât și postoperator, cu diferențe statistic semnificative ($p < 0.001$) [5]. • ESPB a fost eficient atât în administrare unică (single-shot), cât și prin infuzie continuă sau tehnici neurolitice (cu fenol), în special în durerea metastatică vertebrală [6]. ESPB în durerea acută postoperatorie. Eficacitatea ESPB este bine documentată și în controlul durerii postoperatorii, în special după intervenții toracoabdominale, urologice sau ortopedice: • Într-un RCT realizat de Abdelgalil et al. (J Pain Res, 2022), ESPB continuu după nefrectomie deschisă a dus la o reducere de peste 60% a consumului de morfină, scoruri VAS semnificativ mai mici și un timp prelungit până la prima solicitare de analgezie [1]. • Alte studii randomizate (ex. Yang et al., Heliyon, 2024) au confirmat eficiența ESPB în chirurgia renală laparoscopică, cu reducerea necesarului de opioide și a durerii în primele 24 de ore postoperator [21]. Comparativ cu alte tehnici, ESPB oferă un avantaj prin rata redusă de efecte adverse și ușurința tehnică, evită hipotensiunea, retenția urinară și disfuncții motorii comparativ cu epidurala [3,4,20].

Imagine 2

Eficiența ESPB la pacienți cu durere toracică de cauză oncologică[2].

Number	Age, Gender	Preoperative Diagnosis	Type of Pain	Preoperative Pain Score	Intervention	Medication Given	Preoperative Pain Score	Duration of Analgesia
1	55, Male	Melanoma with metastasis to the lung	Thoracic neuropathic pain	10/10	Left-sided T5 ESP Block	20 mL of 0.2% ropivacaine and 10 mg of dexamethasone	0/10	2 wks
2	58, Male	Metastatic lung cancer status post thoracotomy & lobectomy	Intercostal neuropathy/ thoracic back pain	9/10	Right-sided ESP Block	15 mL of 0.25% bupivacaine and 5 mg of dexamethasone	0/10	2 wks
3	81, Male	Peritoneal carcinomatosis with metastasis to the 10th rib	Thoracic back pain in T3-T10 region	10/10	Left-sided T5 ESP Block	13 mL of 0.25% bupivacaine and 5 mg of dexamethasone	3/10	1 mo
4	47, Male	Disseminated lung carcinoid tumor status post lobectomy	Thoracic back pain at T8. Right side worse than left	9/10	Bilateral T5 ESP Block	11 mL of a 22 mL 0.2% ropivacaine and 10 mg of dexamethasone on each side	6/10	No follow-up

Complicații raportate. Blocul mușchiului erector spinae (ESPB) este în general considerat o tehnică cu un profil de siguranță favorabil. Datorită abordului fascial superficial, la distanță de măduva spinării și de structurile vasculare majore, ESPB este bine tolerat chiar și de pacienți cu risc crescut: oncologici, vârstnici, sau cu tulburări de coagulare ușoare până la moderate [9,11,15]. Totuși, în literatura de specialitate sunt descrise o serie de efecte adverse și complicații, împărțite convențional în majore, minore și situații specifice.

Complicații majore , deși rare, au fost semnalate următoarele complicații: Pneumotorax - risc prezent în special în blocurile ESPB toracice superioare (T2–T5), când acul este orientat prea profund sau când lipsesc repere ecografice clare. Incidența exactă este necunoscută, dar estimările din literatura internațională o plasează sub 0,01% [12]; Toxicitate sistemică cu anestezice locale (LAST) - teoretic posibilă în caz de injectare intravasculară accidentală sau doze cumulative excesive. Într-o analiză sistematică a ESPB în durerea postoperatorie (Fu et al., *J Pain Res*, 2023), cu peste 500 pacienți incluși, nu au fost raportate episoade de toxicitate sistemică [11]; Diseminare epidurală excesivă - răspândirea anesteziculuiîn spațiul epidural este raportată în 20–25% din cazuri (RMN cu substanță de contrast), însă rar produce manifestări clinice semnificative.În contextul injectării de volum mare (peste 30–40 mL), poate apărea hipotensiune ușoară sau pareză tranzitorie a membrelor inferioare, mai ales în abordurile lombare [7,10].

Complicații minore. Durere locală la locul puncției - Una dintre cele mai frecvente reacții, de intensitate scăzută, autolimitată în 24–48h [9]; Hematom paraspinal mic - Poate apărea, mai ales la pacienții cu tratament anticoagulant, dar fără consecințe neurologice.În majoritatea cazurilor este

detectat doar ecografic și nu necesită intervenție [11]; Eșecul tehnic al blocului - Unele raportări clinice raportează o rată de eșec de 5–15%, cauzată de: localizare imprecisă a acului (în afara planului fascial); variații anatomice; subdozare a anesteziculului; răspîndirea insuficientă a soluției injectate [9,14]. Migrarea cateterului în blocurile continue - Mai rară decât în epidurale, dar descrisă în unele cazuri (ex: retracție spontană, infuzie ineficientă după 24–48h). Poate fi prevenită prin fixare adecvată și verificare periodică [9]. Situații particulare: tehnici neurolitice. În cazurile oncologice avansate, ESPB a fost utilizat și ca bloc neurolitic cu fenol 5–6%, pentru dureri rezistente (ex. în metastaze vertebrale). În aceste situații au fost raportate: Hipoestezie extinsă la nivelul dermatoamelor T5–T12; Într-un caz, parestezie prelungită, dar fără afectare motorie [6,13].

Concluzii.

1.Tehnică sigură și minim invazivă. ESPB are un profil de siguranță înalt datorită abordului interfascial superficial și riscului scăzut de complicații majore. Este bine tolerat inclusiv de pacienți vârstnici sau vulnerabili, unde alte tehnici regionale sunt mai puțin eficiente.

2. Studiile clinice și revizuirile sistematice arată reducerea semnificativă a scorurilor de durere și a necesarului de opioide la pacienții oncologici.

3. În intervenții majore precum nefrectomia, mastectomia sau colectomia, utilizarea ESPB a redus consumul de opioide cu 60–85%, contribuind la creșterea confortului postoperator și la mobilizarea precoce a pacientului.

4. Poate fi utilizat atât ca injecție unică (single-shot), cât și ca perfuzie continuă sau bloc neurolitic (fenol) pentru durerea cronică rezistentă.

5. ESPB nu prezintă efecte adverse precum hipotensiunea, retenția urinară și disfuncțiile motorii, păstrând totuși eficiența analgezică, spre deosebire de blocurile epidurale sau paravrtebrale, raportate în 5-15 % dintre situații

Direcții viitoare de cercetare.

În contextul sistemului medical din Republica Moldova, unde resursele sunt adesea limitate, iar accesul la tehnici avansate de control al durerii este variabil, ESPB prin abord sonografic reprezintă o oportunitate accesibilă și eficientă pentru tratarea sindromului algic la pacientul oncologic. În acest sens, se recomandă următoarele direcții de cercetare și implementare:

1.Studiu prospectiv local privind eficacitatea ESPB în durerea postoperatorie după intervenții frecvente în oncologie (ex. mastectomie, nefrectomie, colectomie), pentru validarea experienței internaționale în context autohton.

2.Evaluarea ESPB cu abord sonografic în durerea cronică oncologică (inclusiv în forme neuropate și metastatice), în colaborare cu secțiile de oncologie medicală și îngrijiri paliative.

3.Integrarea ESPB în protocoalele ERAS, mai ales în chirurgia abdominală și urologică, în vederea reducerii consumului de opioide și a duratei de spitalizare.

4.Formarea profesională continuă a anesteziștilor, prin cursuri practice de analgezie multimodală cu aplicarea tehnicilor interfasciale prin abord ecografic (eventual în colaborare cu USMF „Nicolae Testemițanu” și instituții europene).

5.Crearea unui atlas clinic ESPB național, în care să fie colectate date standardizate privind indicațiile, nivelurile utilizate, eficacitatea și eventualele complicații, contribuind astfel la dezvoltarea unei baze științifice locale.

6.Implementarea metodelor de ESPB cu ghidaj ultrasonografic în protocoalele naționale pentru cuparea sindromului algic atât acut, cât și cronic.

Bibliografie.

1. Abdelgalil AA, et al. ESPB versus standard care in open nephrectomy: a randomized controlled trial. *J Pain Res*. 2022;15:1761–1768.

2. Aggarwal N, Baldev K, Chow R. Erector Spinae Plane Blocks in Patients with Chronic Cancer-Associated Thoracic Pain and a Literature Review. *Pain Med Case Rep*. 2021;5(3):93–97.

3. Albrecht E, Chin KJ, et al. Comparative efficacy and safety of analgesic techniques for thoracic surgery: ESPB vs paravertebral block. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1341–1351.

4. Altıparmak B, et al. Comparison of ESPB and PVB for postoperative analgesia after breast surgery. *Braz J Anesthesiol*. 2019;69(6):588–593.

5. Capuano P, et al. Cancer pain relief with erector spinae plane block: a systematic review. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024;9(1):101–109.

6. Castillo-Ramirez J, et al. Erector spinae block with phenol in oncologic vertebral pain. *Pain Med Case Rep*. 2021;5(2):89–92.

7. Cho HY, et al. Topographic anatomy of ESPB diffusion using micro-CT: evidence for paravertebral and epidural spread. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(3):229–234.

8. De Cassai A, Geraldini F, Freo U, Boscolo A, Pettenuzzo T, Zarantonello F, et al. Erector Spinae Plane Block and Chronic Pain: An Updated Review and Possible Future Directions. *Biology*. 2023;12(8):1073. doi:10.3390/biology12081073.

9. Elsharkawy H, et al. Interfascial plane blocks: back to basics. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(3):279–285.

10. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(5):621–627.

11. Fu J, et al. Efficacy and safety of erector spinae plane block for perioperative pain management in lumbar spinal surgery: a meta-analysis. *J Pain Res*. 2023;16:321–334.

12. Hamilton DL, Manickam B. Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *Anaesthesia*. 2017;72(7):931–932.

13. Hochberg U, et al. ESPB in palliative care: outcomes in advanced cancer patients. *Palliat Med Rep*. 2022;3(1):41–47.

14. Ivanusic J, Konishi Y, Barrington MJ. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae block. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(6):567–571.

15. Narouze SN, et al. Current status of the ESPB: mechanism, indications and limitations. *Curr Anesthesiol Rep*. 2021;9(2):101–112.

16. Schwartzmann A, et al. Use of ESPB for chronic low back pain: case series and anatomical considerations. *Pain Physician*. 2020;23(5):E483–E490.

17. Teles AR, et al. Erector spinae plane block in thoracic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(4):1201–1210.

18. Ueshima H, Otake H. Clinical experiences of erector spinae plane block for children. *J Clin Anesth*. 2018;47:41.

19. USMF „Nicolae Testemițanu”. Tehnici de analgezie de plan fascial a regiunilor toraco-abdominale cu ghidaj sonografic. Chișinău: Ghid didactic clinic; 2025.

20. US National Library of Medicine. PubMed database. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

21. Yang L, et al. Efficacy of ESPB in laparoscopic renal surgery: a prospective RCT. *Heliyon*. 2024;10(1):e16023.

IMPACTUL PSIHOLOGIC PRE ȘI POST-RADIOTERAPIE ȘI GESTIONAREA STRESULUI ÎN CANCER RECTAL

https://doi.org/10.67266/onco25.62

Ungureanu Cezara[1], PhD student, MD, **Habasescu Cornelia**[1], MD, **Ciobanu Marcel**[1], MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere: Cercetarea actuală își propune să evalueze impactul stresului psihologic asupra rezultatelor tratamentului prin radioterapie în cancerul rectal și să identifice strategii eficiente pentru gestionarea stresului, cu scopul de a optimiza rezultatele terapeutice și calitatea vieții pacienților.

Materiale și Metode: Studiul a inclus analiza datelor provenite de la 104 pacienți diagnosticați cu cancer rectal, tratați prin radioterapie utilizând tehnici moderne: radioterapie cu intensitate modulată și terapie arcată volumetric modulată, comparativ cu tehnica conformațională tridimensională convențională (3D). Pacienții au beneficiat de strategii integrate de suport psihologic, incluzând terapie cognitiv-comportamentală, grupuri de suport, mindfulness și comunicare empatică, pentru evaluarea nivelurilor de stres și a calității vieții înainte, în timpul și după tratament.

Rezultate: Analiza datelor relevă că stresul cronic experimentat de pacienți în timpul radioterapiei are consecințe semnificative asupra eficacității tratamentului. Pacienții cu niveluri ridicate de stres au prezentat imunitate redusă, complianță scăzută și rezultate terapeutice mai slabe. În contrast, pacienții care au beneficiat de intervenții pentru gestionarea stresului au prezentat complianță crescută, efecte adverse reduse și rezultate terapeutice semnificativ îmbunătățite. Tehnicile moderne de radioterapie – radioterapia cu intensitate modulată și terapia arcată volumetric modulată – au redus semnificativ toxicitatea și au îmbunătățit calitatea vieții comparativ cu tehnica conformațională 3D.

Concluzii: Studiul confirmă ipoteza conform căreia managementul precoce și integrat al stresului psihologic este esențial în tratamentul radioterapic al cancerului rectal. Implementarea unor strategii psihologice și emoționale eficiente conduce la rezultate terapeutice superioare și îmbunătățește considerabil calitatea vieții pacienților. Tehnicile avansate de radioterapie (IMRT și VMAT) aduc beneficii suplimentare prin reducerea efectelor adverse și a stresului asociat tratamentului.

Cuvinte-cheie: stres psihologic, radioterapie, cancer rectal, calitatea vieții, suport

Abstract

Introduction: The current research aims to evaluate the impact of psychological stress on the results of radiotherapy treatment in rectal cancer and identify effective strategies for managing stress in order to optimize therapeutic results and quality of life of patients.

Materials and methods: The study included analysis of data from 104 patients diagnosed with rectal cancer, treated by radiotherapy using modern techniques: radiation therapy with modulated intensity and volumetric modulated arc therapy compared to conventional conformational 3D3D technique. Patients have benefited from integrated psychological support strategies, including cognitive-behavioral therapy, support groups, mindfulness and empathic communication for assessing stress levels and quality of life before, during and after treatment.

Results: The analysis of the data reveals that the chronic stress experienced by patients during radiation therapy has significant consequences on the effectiveness of treatment. Patients with high stress

levels experienced reduced immunity, decreased compliance and poorer therapeutic results. In contrast, patients who received stress management interventions showed increased compliance, decreased side effects and significantly improved therapeutic results. Modern radiotherapy techniques: modulated intensity radiotherapy and volumetric modulated arc therapy have significantly reduced toxicity and improved quality of life compared to 3Dconformational technique.

Conclusions: The study confirms the hypothesis that early and integrated management of psychological stress is essential in the radiotherapy treatment of rectal cancer. The implementation of effective psychological and emotional strategies leads to superior therapeutic results and greatly improves the quality of life of patients. Advanced radiotherapy techniques (IMRT and VMAT) bring additional benefits by reducing the side effects and stress associated with treatment.

Keywords: Psychological stress, radiotherapy, rectal cancer, quality of life, support

Introducere: Cancerul rectal este o problemă majoră de sănătate la nivel mondial, iar tratamentul său optim necesită o abordare multimodală (chirurgie, radioterapie și chimioterapie). Radioterapia (adesea administrată preoperatoriu în cancerele rectale) are rolul de a micșora tumora, de a crește rata de rezecabilitate și de a reduce riscul recurenței locale. Progresele tehnice în radioterapie – de la tehnica 3D conformațională la tehnici moderne precum :radioterapie cu intensitate modulate și terapie cu arc modulată volumetric– au permis îmbunătățirea distribuției dozei către țintă și protejarea organelor sănătoase, cu potențial de reducere a toxicității. În același timp, se recunoaște importanța abordării holistice a pacientului oncologic: pe lângă eficacitatea tratamentului, trebuie gestionat și impactul psihologic pre- și post-tratament, având în vedere stresul și posibilele tulburări de adaptare ce pot apărea în timpul și după încheierea terapiei radiante. La nivel global, cancerul colorectal (colon și rect) este al treilea cel mai frecvent diagnosticat cancer. În 2020 s-au înregistrat peste 1,9 milioane de cazuri noi de cancer colorectal și 935 de mii de decese asociate, ceea ce reprezintă aproximativ 10% din totalul cancerelor diagnosticate și 9.4% din mortalitatea prin cancer (Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Current Situation and Screening in North and Central Asian Countries - PMC). [1] Incidența cancerului rectal urmează un pattern similar cu cel al cancerului de colon, cu rate mai mari în țările dezvoltate și unele regiuni din Asia de Est (Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Current Situation and Screening in North and Central Asian Countries - PMC). [1]În Republica Moldova, cancerul colo-rectal constituie una dintre cele mai importante probleme oncologice. Conform datelor GLOBOCAN și ale registrului național, cancerul colorectal ocupă locul 1 la incidență (aproximativ 1.868 cazuri noi în 2022, reprezentând ~12,6% din totalul cancerelor) și este a doua cauză de deces prin cancer (în 2022 s-au înregistrat ~1.133 decese prin cancere colorectale, ~13,9% din mortalitatea prin cancer). Aceste statistici subliniază povara mare a bolii și necesitatea optimizării tratamentelor. Radioterapia este parte integrantă a tratamentului curativ în majoritatea cazurilor de cancer rectal local avansat, contribuind la îmbunătățirea controlului local al bolii. (De altfel, se estimează că aproximativ **50%** dintre toți pacienții cu cancer vor necesita radioterapie la un moment dat pe parcursul managementului bolii (Psychosocial needs of postradiotherapy cancer survivors and their direct caregivers – a systematic review - PMC). [2,3]

Material și metode: tehnici de radioterapie: 3dcrt versus imrt/vmat.

Radioterapia 3D conformațională (3DCRT) reprezintă o tehnică mai veche în care fasciculele de radiații sunt modelate conform formei tumorii folosind colimatori și câmpuri fixe din mai multe unghiuri. Aceasta oferă o dozare tridimensională conformă, însă distribuția dozei rămâne relativ uniformă în interiorul fiecărui fascicul, ceea ce poate duce la iradierea unei porțiuni mai mari din țesutul sănătos din jurul tumorii. R**adioterapia cu intensitate modulată (IMRT)** este o evoluție a 3DCRT ce

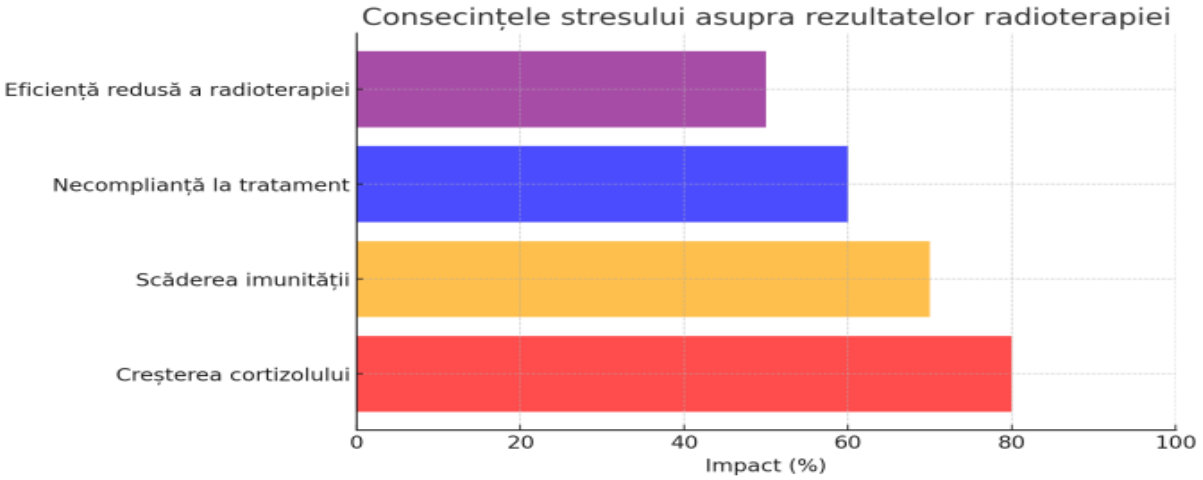
permite modularea intensității fiecărui fascicul de radiație. Prin optimizare computerizată, se obține o **distribuție a dozei mult mai conformă și omogenă** în volumul-țintă comparativ cu 3DCRT (dosimetric comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for locally advanced rectal cancer with simultaneous integrated boost | oncotarget). [4] IMRT utilizează numeroase segmente de fascicule cu intensități variabile, ceea ce face posibilă o mai bună **scutire a organelor la risc** (ex: intestin subțire, vezică urinară, măduva spinării) situate în proximitatea tumorii. O variantă avansată a IMRT este **VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy**), în care aparatul de radioterapie administrează doza în timp ce rotește continuu în jurul pacientului. VMAT permite același nivel de conformare a dozei ca IMRT, dar cu un timp de tratament per fracțiune adesea mai scurt (fasciculul se deplasează continuu, administrând radiația pe un arc de 360°).

Avantajele tehnicilor moderne (IMRT/VMAT) în comparație cu 3DCRT includ: **Conformitate și omogenitate superioară a dozei în volumul tumoral**: Planurile IMRT/VMAT ating indici de conformitate și omogenitate mai buni decât 3DCRT, asigurând că tumora primește doza prescrisă uniform, în timp ce doza către țesuturile sănătoase din jur este minimizată. [7,8] Acest lucru poate fi critic în cancerul rectal, unde structuri sensibile precum intestinul subțire și vezica sunt în vecinătatea țintei. Studiile dosimetrice arată că IMRT și VMAT reduc semnificativ volumul de intestin subțire și vezică iradiat la doze medii-înalte, comparativ cu 3DCRT[9,10] .Cu alte cuvinte, **organele la risc sunt mai bine protejate**: de exemplu, volumul intestinului subțire iradiat la doze >15–40 Gy este mai mic cu IMRT/VMAT, iar vezica urinară primește o doză medie mai redusă . [9,10] Prin menajarea acestor organe, **toxicitatea gastrointestinală** și genito-urinară acută este scăzută. Într-un studiu clinic comparativ, utilizarea VMAT a redus drastic incidența toxicităților acute gastro-intestinale de grad înalt la doar 5%, față de 20% în grupul tratat prin 3DCRT (p=0,0081). Similar, toxicitatea tardivă severă a scăzut la 6% cu VMAT comparativ cu 22% cu 3DCRT (p=0,0039) [11,12] . S-au observat diferențe notabile în favoarea VMAT mai ales privind reacțiile cutanate și proctita radică. [13]. Aceste date demonstrează un profil de siguranță îmbunătățit al tehnicilor moderne, ceea ce poate permite intensificarea tratamentului sistemic (de exemplu, administrarea concomitentă de chimioterapie sau creșterea dozei la tumora țintă) fără a crește riscul de efecte adverse grave [14].

Posibilitatea escaladării dozei și a boost-ului integrat: Datorită preciziei sporite, IMRT/VMAT permit aplicarea unor doze mai mari tumorii sau realizarea unui *boost* simultan integrat (SIB) în volumurile cu încărcătură tumorală mai mare, fără a extinde durata totală a tratamentului. Astfel, se poate îmbunătăți rata de răspuns patologic complet sau controlul local, menținând totodată toxicitatea la un nivel acceptabil. Studiile au arătat că prin IMRT/VMAT se pot obține doze mai concentrate în tumoră (**hot-spot** mai bine controlat) și o scădere a dozei către țesuturile sănătoase, comparativ atât cu 3DCRT, cât și cu alte tehnici (ex: Tomoterapia). [15].

Confortul pacientului și alinierea optimă: Tehnica VMAT, în special, are avantajul **scurtării timpului de iradiere per ședință** față de IMRT convențional (care necesită livrarea succesivă a mai multor câmpuri staționare). Un timp de tratament mai scurt înseamnă că pacientul trebuie să stea nemișcat mai puțin timp pe masă, reducându-se disconfortul și riscul de mișcare internă a organelor (de exemplu, peristaltism intestinal) în timpul iradierii. Prin reducerea erorilor de aliniere cauzate de mișcare, se **sporește acuratețea** livrării dozei. *(Notă: Unele studii semnalează drept **dezavantaj** al IMRT prelungirea timpului de tratament per fracțiune, ceea ce, fără măsuri compensatorii, poate diminua precizia datorită mișcărilor pacientului (VMAT planning study in rectal cancer patients | springermedizin.de).* [16,17]. *VMAT reușește însă să atenueze această problemă prin livrarea rapidă pe arc.)* În concluzie, IMRT și VMAT oferă avantaje clinice clare în tratamentul cancerului rectal: distribuție optimă a radiației, toxicitate redusă și posibilitatea de intensificare a terapiei. Pe de altă parte, ele solicită investiții tehnologice și o atenție sporită la detalii tehnice. Alegerea tehnicii depinde de

dotarea centrului și de situația clinică individuală, însă tendința globală este de a înlocui 3DCRT cu tehnici modulate acolo unde este fezabil, datorită profilului superior risc/beneficiu al acestora.Pe baza cercetărilor preoperatorii efectuate pacienților din lotul de studiu în 13 cazuri a fost stabilit stadiul I



(cT1-2N0M0), în 57- stadiul II (cT3-4N0M0) și în 46 cazuri stadiul III (cT1-4N1-2M0) al cancerului rectal. După radiochimioterapia neoadjuvantă de lungă durată, pe baza cercetărilor imagistice RMN) efectul pozitiv a fost semnalizat în 93 cazuri , ceea ce reprezintă 80,2%; în 82 din cazuri s-a determinat o ameliorare a statutului local tumoral (”down size”) , ganglionii limfatici suspectați preoperator a fi metastaze dispărând , iar acești pacienți fiind transferați în grupul cu stadiul II al maladiei. Astfel , radiochimioterapia neoadjuvantă de lungă durată micșorează esențial riscul de diseminare intraoperatorie a celulelor tumorale și probabilitatea progresării loco-regionale a tumorii și are o influenţă majoră tratamentului oncologic neoadjuvant a supra rezultatelor tratamentului chirurgical (cuantificat ca și rezecție R0 sau non - R0) la pacienţii cu neoplasm rectal.Impactul psihologic post-radioterapie și gestionarea stresului la supraviețuitorii de cancer rectal-Supraviețuire în cancerul rectal a crescut odată cu îmbunătățirea tratamentelor, ceea ce înseamnă că tot mai mulți pacienți trăiesc pe termen lung după încheierea terapiei. **Calitatea vieții (QoL) și sănătatea mentală** a acestor supraviețuitori au devenit preocupări majore. Radioterapia – deși esențială pentru controlul bolii – poate lăsa sechele fizice și psihologice pe termen lung. Studii centrate pe **QoL după radioterapie** în cancere colorectale arată că tratamentul radian poate afecta în mod particular **continuența fecală (aparitia incontinenței sau a urgentelor defecației)** și **funcția sexuală** (disfuncții erectile la bărbați, simptome de uscăciune vaginală sau dispareunie la femei), influențând viața intimă a pacienților. [18]. Pacienții pot prezenta diaree cronică, mucus rectal, sângerări sau stricturi anale care le afectează confortul zilnic și încrederea de a socializa. Bărbații pot suferi de impotență din cauza afectării nervilor erecți de către radiații, iar femeile pot experimenta simptome de menopauză precoce sau disfuncție sexuală. Aceste efecte fizice au adesea și o componentă psihologică: pot genera **rușine, jenă și anxietate socială**, afectând relațiile personale și imaginea de sine a supraviețuitorilor. [19,20]. În plus, experiența diagnosticării cu cancer și parcurgerea tratamentului (inclusiv ședințele de radioterapie zilnice, pe o durată de 5-6 săptămâni) constituie un **stres psihologic major**. În timpul radioterapiei, pacienții se confruntă cu **frici și anxietăți** legate de procedură: de exemplu, unii resimt **distres legat de imobilizarea pe masa de tratament** (fiind fixați în poziție cu ajutorul dispozitivelor de imobilizare) și **teama de necunoscut** față de aparatura și mediul de tratament. [21].

Figura 1. Reprezentarea grafică a consecințelor stresului asupra rezultatelor radioterapiei.

După încheierea tratamentului activ, deseori pacienții se simt „abandonați” în lupta cu boala, iar frica de recidivă poate deveni copleșitoare. Problemele de ordin psiho-social sunt frecvente: un review

sistematic din 2023 a arătat că aproximativ o treime dintre pacienții care au trecut prin radioterapie au nevoi psihosociale neacoperite, cum ar fi nevoie de consiliere emoțională, sprijin informațional suplimentar sau ajutor în gestionarea relațiilor familiale afectate. [21]. Un aspect adesea raportat de pacienți și partenerii lor este deteriorarea vieții intime – modificările fizice (ex. disfuncția sexuală) și psihice (scăderea libidoului, depresie) pot duce la probleme de relaționare și comunicare în cuplu. În absența intervenției, aceste nevoi neadresate pot duce la scăderea calității vieții pe termen lung și chiar pot influența negativ recuperarea completă sau monitorizarea ulterioară a pacientului. [22,23].

Rezultate: Gestionarea stresului post-tratament în rândul supraviețuitorilor de cancer rectal trebuie să fie multidimensională și adaptată fiecărui individ. Câteva strategii și intervenții dovedite includ: **Informarea și educația** – O bună parte din anxietatea pacienților provine din teama de necunoscut și incertitudine. Asigurarea unor **ședințe de informare pre-tratament** (așa-numitele *"pre-radiotherapy counseling sessions"*) poate reduce frica și stresul legate de proceduri, familiarizând pacientul cu pașii tratamentului și efectele așteptate[21,24]. .De asemenea, la finalul tratamentului, oferirea unui plan clar de urmărire (ce investigații și consultații urmează, la ce semne de alarmă să fie atenți) poate diminua teama de recidivă prin creșterea sentimentului de control.

Suport psihologic și intervenții creative – Este recomandată implicarea specialiștilor în sănătate mintală (psihologi, psihiatri) în echipa de îngrijire a pacientului oncologic. **Consilierea psihologică individuală** sau participarea la **grupuri de suport** pentru supraviețuitorii de cancer pot oferi un cadru în care pacienții își pot exprima temerile și împărtăși experiențe cu alții care au trecut prin situații similare. Tehnici de terapie prin arta (art-terapie), muzică sau alte metode expresive s-au dovedit utile în reducerea distresului psihologic post-cancer [21,24]. Unii pacienți beneficiază de **terapie cognitiv-comportamentală** pentru a învăța mecanisme de coping (adaptare) la stres și pentru a combate gândurile catastrofice legate de boală.

Reabilitare și recuperare funcțională – Având în vedere impactul tratamentului asupra funcțiilor organelor pelvine, pot fi necesare programe de reabilitare specifice. **Kinetoterapia și exercițiile de reeducare a planșeului pelvin** pot ajuta la îmbunătățirea continenței anale și a funcției sfincteriene după radioterapie. La fel, intervențiile de recuperare sexuală sunt esențiale: de exemplu, consilierea de cuplu, terapia sexuală și, acolo unde este indicat, tratamente medicale (inhibitori de fosfodiesterază pentru disfuncția erectilă, tratamente hormonale sau lubrifianți pentru femei) pot ameliora **disfuncțiile sexuale** și reduce impactul lor asupra relațiilor interpersonale [25]. Acest tip de **program de reabilitare sexuală** este recomandat de experți pentru a aborda frontal problema, întrucât atât pacienții cât și partenerii pot ezita să discute astfel de subiecte sensibile dacă nu sunt întrebați proactiv [25]. **Monitorizarea pe termen lung a sănătății mintale** – Este important ca supraviețuitorii de cancer rectal să fie monitorizați periodic nu doar somatic (analize, colonoscopie, imagistică), ci și în ceea ce privește starea psihologică.

Medicul oncolog ar trebui să evalueze la fiecare control semne de depresie, anxietate sau tulburare de stres post-traumatic și să îndrume pacientul către servicii de specialitate dacă este cazul. Implicarea familiei și a comunității (grupuri de pacienți, organizații non-profit) poate oferi un sistem de sprijin valoros în procesul de reintegrare în viața normală.

Discuții: Merită de subliniat că dezvoltarea tehnicilor moderne de radioterapie contribuie și la ameliorarea calității vieții. Prin reducerea toxicităților acute și cronice, pacienții au șanse mai mari să nu dezvolte complicații pe termen lung care să le afecteze starea psihică. De exemplu, menținerea unei mai bune continențe fecale și a funcției sexuale datorită protejării nervilor și organelor pelvine (posibilă cu IMRT/VMAT) face ca pacientul să se confrunte cu mai puține motive de distres și izolare. [26]. Totuși, chiar și în condițiile unui tratament optim tehnic, suportul psihologic este indispensabil. Abordarea

integrată mind-body a pacientului cu cancer rectal – adică tratarea tumorii, dar și îngrijirea suferinței emoționale – reprezintă standardul actual către care tindem într-o medicină oncologică centrată pe pacient.

Concluzii: Radioterapia joacă un rol esențial în managementul cancerului rectal, aducând un aport substanțial la controlul local al bolii și la creșterea ratelor de supraviețuire, mai ales în combinație cu chirurgia și chimioterapia. Evoluțiile tehnologice de la 3DCRT la IMRT și VMAT au îmbunătățit considerabil raportul risc-beneficiu al tratamentului radian: astăzi putem administra doze eficiente tumorii cu minime efecte adverse comparativ cu trecutul, fapt demonstrat de scăderea marcantă a toxicității severe gastrointestinale și genito-urinare în studiile recente [27]. Acest lucru permite personalizarea și intensificarea tratamentului atunci când este necesar, fără a compromite calitatea vieții pacientului. Studiile clinice care au analizat cohorte de pacienți (incluzând ~104 pacienți sau mai mult) confirmă că metodele moderne de radioterapie oferă aceleași șanse de vindecare ca și tehnicile convenționale, dar cu toleranță mai bună. Pe de altă parte, succesul pe termen lung în tratarea cancerului rectal nu se măsoară doar în parametri oncologici, ci și în recuperarea psiho-socială a pacientului. Gestionarea stresului post-tratament a devenit o componentă integrală a îngrijirii supraviețuitorilor de cancer. Este crucial ca sistemul medical să ofere suport multidisciplinar: îngrijiri paliative și psihologice precoce, consiliere, precum și intervenții de reabilitare adaptate nevoilor individuale. Astfel, pacienții pot fi ajutați să depășească trauma cancerului și să își reia viața cu un nivel cât mai ridicat de funcționalitate și bunăstare emoțională.În final, analiza comprehensivă a datelor epidemiologice și clinice subliniază necesitatea continuării cercetării și investițiilor în tehnologii avansate de radioterapie, simultan cu dezvoltarea programelor de suport pentru supraviețuitori. În Republica Moldova, alinierea la standardele internaționale atât în dotarea tehnică, cât și în serviciile de suport psiho-oncologic, va fi esențială pentru a îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții pacienților cu cancer rectal. Prin combinarea științei medicale (datele din studii actualizate, precum cele oferite de OMS, GLOBOCAN și registrele de cancer) cu o abordare umanistă a îngrijirii, putem asigura pacienților tratamente eficace, sigure și o recuperare cât mai completă, atât fizică cât și psihică.

Lista abrevierilor:

OMS – Organizația Mondială a Sănătății
IMRT – Radioterapie cu intensitate modulată
VMAT – Terapie cu arc modulată volumetric
3DCRT – Radioterapie tridimensională conformațională
TCC – Terapie cognitiv-comportamentală
QoL – Calitatea vieții
RT – Radioterapie

Bibliografie:

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

2. International WCRF . Global cancer data by country(2022). Available at: https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country/.

3. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci (2012) 9(3):193–9. doi: 10.7150/ijms.3635

4. Duthoy W, De Gersem W, Vergote K, Boterberg T, Derie C, Smeets P, De Wagter C, De Neve W. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 60:794–806.

5. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, Norman AR, Bedford JL, Harrington KJ, Nutting CM, Dearnaley DP, Tait DM. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 65:907–916.

6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, Version 4. 2024. Available online: www.nccn.org (accessed on 23 August 2024).

7. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 52:176–183.

8. Tho LM, Glegg M, Paterson J, Yap C, MacLeod A, McCabe M, McDonald AC. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 66:505–513.

9. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 70:413–418.

10. Wolff HA, Wagner DM, Conradi LC, Hennies S, Ghadimi M, HessCF, Christiansen H. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: A planning study with clinical implications. Radiotherapy and Oncology. 2012; 102:30–37. doi: 10.1016/j.radonc.2011.10.018.

11. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012;30(16):1926–1933. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

12. Engelen SM, Maas M, Lahaye MJ, Leijtens JW, van Berlo CL, Jansen RL, Breukink SO, Dejong CH, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. Eur J Cancer. 2013;49(10):2311–2320. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.006.

13. Jabbour SK, Patel S, Herman JM, Wild A, Nagda SN, Altoos T, Tunceroglu A, Azad N, Gearheart S, Moss RA, et al. Intensity-modulated radiation therapy for rectal carcinoma can reduce treatment breaks and emergency department visits. Int J Surg Oncol. 2012;2012:891067. doi: 10.1155/2012/891067.

14. Richetti A, Fogliata A, Clivio A, Nicolini G, Pesce G, Salati E, Vanetti E, Cozzi L. Neo-adjuvant chemo-radiation of rectal cancer with volumetric modulated arc therapy: summary of technical and dosimetric features and early clinical experience. Radiat Oncol. 2010;5:14. doi: 10.1186/1748-717X-5-14. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. Compared planning dosimetry of TOMO, VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions

16. Jang-Chun Lin [1,2,3,4], Jo-Ting Tsai [1,2], Li-Jhen Chen [1], Ming-Hsien Li [1], Wei-Hsiu Liu [5,6]PMCID: PMC5522046 PMID: 28159930; Oncotarget. 2017 Jan 31;8(26):42020–42029. doi: 10.18632/oncotarget.14923.

17. Guerrero Urbano MT, Henrys AJ, Adams EJ, Norman AR, Bedford JL, Harrington KJ, Nutting CM, Dearnaley DP, Tait DM: Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally

advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006, 65(3):907–916.

18. Mok H, Crane CH, Palmer MB, Briere TM, Beddar S, Delclos ME, Krishnan S, Das P: Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma. Radiat Oncol 2011, 6:63.

19. Gilbert A, Ziegler L, Martland M, Davidson S, Efficace F, Sebag-Montefiore D, et al. Systematic Review of Radiation Therapy Toxicity Reporting in Randomized Controlled Trials of Rectal Cancer: A Comparison of Patient-Reported Outcomes and Clinician Toxicity Reporting. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;92(3):555–67.

20. Sodergren SC, Vassiliou V, Dennis K, Tomaszewski KA, Gilbert A, Glynne-Jones R, et al. Systematic review of the quality of life issues associated with anal cancer and its treatment with radiochemotherapy. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2015;23(12):3613–23.An important systematic review that characterizes he common QOL complaints of anal cancer survivors and highlights the need for an anal cancer-specific-QOL questionnaire.

21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365–76. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

22. Psychosocial needs of post-radiotherapy cancer survivors and their direct caregivers – a systematic reviewKa Hei Man [1], Helen Ka-Wai Law [1,*], Shing Yau Tam [1,2] Front Oncol. 2023 Oct 26;13:1246844. doi: 10.3389/fonc.2023.1246844

23. American Cancer Society . How radiation therapy is used to treat cancer(2019). Available at: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html.

24. *Elsner K, Naehrig D, Halkett GKB, Dhillon HM. Reduced patient anxiety as a result of radiation therapist-led psychosocial support: a systematic review. J Med Radiat Sci (2017) 64(3):220–31. doi: 10.1002/jmrs.208.*

25. *Riedl D, Gastl R, Gamper E, Arnold CR, Dejaco D, Schoellmann F, et al. Cancer patients' wish for psychological support during outpatient radiation therapy : Findings from a psychooncological monitoring program in clinical routine. Strahlenther Onkol (2018) 194(7):655–63. doi: 10.1007/s00066-018-1288-0 .*

26. InsiderL.Psychosocialneedsdefinition.Available at: https://www.lawinsider.com/dictionary/psychosocial-needs.

27. *Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer. 1999;35(2):238–47.*

28. Reduced toxicity in the treatment of locally advanced rectal cancer: a comparison of volumetric modulated arc therapy and 3D conformal radiotherapy

29. Leif Hendrik Dröge [1], Hanne Elisabeth Weber [1], Manuel Guhlich [1], Martin Leu [1], Lena-Christin Conradi [2], Jochen Gaedcke [2], Steffen Hennies [1,3], Markus Karl Herrmann [1,4], Margret Rave-Fränk [1], Hendrik Andreas Wolff [1,3,✉] ,BMC Cancer. 2015 Oct 20;15:750. doi: 10.1186/s12885-015-1812-x.

COMPLICAȚII POSTOPERATORII ÎN CHIRURGIA CANCERULUI GASTRIC – PERSPECTIVE ACTUALE ASUPRA RISCULUI ȘI PREVENȚIEI

https://doi.org/10.67266/onco25.63

Golovatii Eugen[1,2] , dr. șt. med.; **Antoci Lilian**, dr. șt. med.; **Șchiopu Victor**, dr. șt. med.; **Mednicov Lorena**, dr. șt. med.; **Cernat Mircea**, dr. șt. med.; **Catrinici Victor**, dr. șt. med.; **Gherasim Mihaela**, MD; **Ghidirim Nicolae**, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
[2] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Introducere. Chirurgia este componenta principală în tratamentul curativ al cancerului gastric, dar ratele ridicate de complicații postoperatorii rămân o provocare semnificativă. Fistulele anastomotice, infecțiile plăgii operatorii, complicațiile cardiopulmonare și hemoragiile influențează nu numai supraviețuirea, ci și calitatea vieții.

Materiale și metode. Am efectuat o revizuire narativă a literaturii științifice publicate în perioada 2014–2024 care investighează incidența, factorii de risc și strategiile de prevenție pentru complicații postoperatorii în cancerul gastric. Am inclus studii clinice, observaționale și meta-analize. Datele au fost extrase și comparate privind mortalitatea, morbiditatea și durata spitalizării.

Rezultate. Ratele complicațiilor postoperatorii sunt raportate între 12–65%, cu cele mai frecvente fiind pacienții cu fistule anastomotice, complicații pulmonare și hemoragii. Factorii de risc majori identificați în mai multe studii includ: vârsta peste 65 de ani, diabetul zaharat, durata intervenției chirurgicale > 3–4 ore, pierderi mari de sânge, status nutrițional deficitar și utilizarea reconstrucțiilor complexe. Strategiile preventive, cum ar fi protocoalele ERAS (enhanced recovery after surgery), suport nutrițional perioperator, titraj strict al fluidelor și monitorizare intensivă, arată reduceri semnificative ale morbidității și mortalității.

Concluzii. Pentru a reduce impactul complicațiilor postoperatorii în cancerul gastric este esențială o abordare multidisciplinară care implică screeningul riguros al factorilor de risc, aplicarea protocoalelor moderne de recuperare, optimizarea stării generale înainte de operație și intervenția precoce în cazul apariției complicațiilor.

Cuvinte-cheie: complicații postoperatorii; cancer gastric; prevenție; risc operator; protocol ERAS

STUDIUL DE FAZĂ II AL HER-VAXX, UN VACCIN PE BAZĂ DE PEPTIDE CU CELULE B, LA PACIENȚII CU CANCER GASTRIC AVANSAT CU SUPRAEXPRIMARE HER2, TRATAȚI CU CHIMIOTERAPIE PE BAZĂ DE PLATINĂ (HERIZON)

https://doi.org/10.67266/onco25.64

Feghiu Elena[1], oncolog medical; **Clipca Ivana**, dr. șt. med.; **Monul Victoria**, dr. șt. med.; **Gherasim Mihaela**, chirurg-oncolog, **Bulat Iurie**, dr. hab. șt. med., profesor cercetător;

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Studiul multicentric, randomizat, deschis, de fază II (HERIZON; NCT02795988) a urmărit să evalueze eficacitatea clinică și răspunsul imunologic al HER-Vaxx (IMU-131), un vaccin pe bază de peptide care stimulează celulele B și vizează supraexpresia HER2, prezentă în aproximativ 6–30% dintre adenocarcinoamele gastroesofagiene (GEA).

Material și metode. Au fost incluși 36 de pacienți cu GEA, repartizați fie la chimioterapia standard (n=17), fie la combinația HER-Vaxx plus chimioterapie (n=19), utilizând doza recomandată de fază II pentru vaccin. Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea globală (OS). Printre obiectivele secundare s-au numărat siguranța, supraviețuirea fără progresie (PFS) și răspunsul clinic. Parametrii exploratori au vizat nivelurile serice de anticorpi specifici HER2 induși de vaccin și corelația acestora cu răspunsul tumoral.

Rezultate. Pacienții tratați cu HER-Vaxx și chimioterapie au prezentat un avantaj de 40% în OS (raport de risc [RR] = 0,60), cu o supraviețuire mediană de 13,9 luni (IC 80%: 7,52–14,32), comparativ cu 8,31 luni (IC 80%: 6,01–9,59) în grupul cu chimioterapie exclusivă. Brațul vaccinal a arătat și un beneficiu de 20% în PFS (RR = 0,80; IC 80%: 0,47–1,38). Administrarea HER-Vaxx nu a generat toxicități suplimentare. Niveluri crescute de anticorpi IgG și IgG1 specifici HER2 ($P < 0,001$ vs. control) s-au corelat cu reducerea dimensiunii tumorale (IgG, $P = 0,001$; IgG1, $P = 0,016$). Acești anticorpi au demonstrat capacitatea de a inhiba fosforilarea căilor de semnalizare intracelulară HER2, de a media citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi și de a reduce populația de celule T reglatoare FOXP3+ imunosupresoare.

Concluzii. Combinația HER-Vaxx și chimioterapie standard s-a dovedit sigură și a îmbunătățit supraviețuirea globală. Răspunsul imun indus de vaccin a fost asociat semnificativ cu reducerea masei tumorale, versus chimioterapia standard. Această strategie vaccinală ar putea fi o alternativă la tratamentul cu trastuzumab, în situații de indisponibilitate sau intoleranță, dacă eficacitatea comparabilă va fi confirmată prin studii suplimentare.

Cuvinte-cheie: HER-Vaxx; adenocarcinom gastroesofagian; HER2.

TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE ALE INTESTINULUI SUBȚIRE

https://doi.org/10.67266/onco25.65

Cernat Mircea[1], MD, PhD, **Mișin Igor**, Prof., MD, PhD, **Antoci Lilian**, MD, PhD, **Mednicov Lorena**, MD, PhD, **Șchiopu Victor**, conf. univ., MD, PhD, **Chemencedji Inga**, MD, **Vornic Marina**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: tumorile gastrointestinale stromale (TGIS) sunt neoplazii mezenchimale rare ale tractului digestiv. Frecvența afectării intestinului subțire constituie 30-40%.

Obiectiv: analiza frecvenței, particularităților tabloului clinic, aspectelor histopatologice și imunohistochimice și a rezultatelor tratamentului TGIS ale intestinului subțire (IS).

Material și metode: studiu retrospectiv a 211 pacienți cu TGIS (*c-kit*(CD117)(+) ale intestinului subțire operați între 2007–2024.

Rezultate: lotul de cercetare – 69 (32,7%) pacienți cu TGIS-IS, raportul bărbați:femei–1:1,1. Vârsta medie 57,36±1,68 ani (95% CI: 54,01–60,71). Simptomul principal – durerea abdominala – s-a înregistrat în 60 (86,9%) cazuri. Prezentare inițială print-o complicatie în 24 (34,8%) cazuri – hemoragie digestivă superioră – 12 (50%) cazuri, perforație – 8 (33,3%), ocluzie intestinală – 4 (16,7%). Localizarea tumorilor în IS: jejun – 40 (58%) cazuri, ileon – 29 (42%) cazuri. Tumori solitare s-au depistat la 64 (92,8%) pacienți, iar tumori multiple – 5 (7,2%) (p<0,0001). Tipul exoluminal de creștere a tumorii a fost reprezentat de 44 (63,8%) cazuri, tipul endoluminal – 4 (5,8%) și tipul mixt – 21 (30,4%). Spectrul intervențiilor chirurgicale efectuate: rezecție cuneiformă a IS, excizie limitată a tumorii IS – 16 (23,2%) cazuri, rezecția IS cu anastomoză – 53 (76,8%) (p<0,0001). Dimensiunea medie a TGIS-IS – 9,13±0,75cm (95% CI: 7,64–10,63). Frecvența TGIS-IS cu dimensiunea ≤5cm *vs*. >5cm – 17 (24,6%) *vs*. 52 (75,4%) (p<0.0001). Numărul mitozelor în medie al grupului ≤5cm *vs*. >5cm – 3,0±0,72 (95% CI: 1,48–4,52) *vs*. 12,2±1,69 (95% CI: 8,82–15,60). La examinarea morfologică și imunohistochimică: CD117 (c-kit)(+) – 69 (100%) pacienți, iar valoarea medie a Ki-67 – 10,1±1,3% (95% CI: 7,43—12,84). Metastaze la adresarea primară s-au înregistrat în 11 (15,9%) cazuri. Progresarea bolii în 9 (13%) cazuri. Au fost supuși tratamentului complex (chirurgical+imatinib mesilat) – 36 (52,2%) pacienți. Supraviețuirea generală a constituit în medie 68,9±6,40 luni (95% CI: 56,17–81,71).

Concluzii: TGIS-IS se caracterizează prin tablou clinic nespecific sau se pot prezenta primar printr-o complicație, sunt frecvent solitare și, în majoritatea cazurilor, sunt în grupul de risc înalt. Tratamentul chirurgical este principala opțiune curativă (operații cu volum limitat), însă caracteristicile histopatologice dictează rațonalitatea utilizării tratamentului complex (chirurgical+imatinib mesilat).

Cuvinte cheie: tumora gastrointestinala stromala, intestin subtire, tratament complex.

TENDINȚELE EPIDEMIOLOGICE ACTUALE ÎN CANCERUL COLORECTAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.66

Morgun Ecaterina[1], MD; **Ciobanu Marcel**, dr. șt. med., **Bejenaru Lilian**, MD; **Balan Nicu**, MD; **Patrașcu Octavian**, MD; **Ștepa Șerghei**, dr. șt. med.; **Gârleanu Lidia**, dr. șt. med.; **Roșca Serghei**, MD; **Vlah Ella**, MD; **Deriughin Nazar**, MD; **Bordei Dmitri**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Cancerul colorectal (CCR) a devenit în ultimele decenii o stringentă problemă de sănătate publică grație creșterii lente, dar continui a indicilor de morbiditate și mortalitate în aproape toate țările de pe glob. Studiile despre tendințele epidemiologce ale CCR sunt și, probabil, vor fi încă mult timp, actuale, prin prisma fenomenelor raportate, iar cunoașterea acestor tendințe poate servi argument serios pentru implementarea programelor naționale de screening și depistare precoce.

În prezentul articol sunt reflectate datele epidemiologice principale ale CCR din Republica Moldova pentru ultimii 8 ani.

Scopul lucrării: prezentarea datelor epidemiologice ale CCR din Republica Moldova pentru ultimii 8 ani, aprecierea importanței CCR în sănătatea publică a republicii.

Materiale și metode: Pentru atingerea scopului studiului, au fost studiate datele despre incidență, mortalitate, depistare pe stadii și prevalență ale CCR în Republica Moldova pe perioada 2016-2023. Datele depistate au fost comparate cu datele estimative „Globocan 2022 (version 1.1)" care este menționat pe pagina Cancer Today a IARC (International Agency for Research on Cancer) ca sursa principală de date pentru statisticile globale privind cancerul.

Datele obținute au fost analizate comparativ, stabilindu-se diferențele și divergențele.

Rezultate și discuții: În perioada 2018-2023 CCR a înregistrat în general o ascensiune a tuturor indicatorilor epidemiologici. Astfel, incidența CCR, care de peste 5 ani deține întâietatea printre tumorile maligne, a constituit respectiv anilor 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 și 2023: 1256, 1234, 1338, 1357, 1127, 1175, 1307 și 1348. Mortalitatea de CCR cedează în fața cancerului bronhopulmonar și a constituit în aceleași perioade 877, 869, 860, 887, 861, 893, 839 și 915 respectiv anilor. Lasă de dorit și depistarea precoce, care este destul de scăzută. Astfel, depistarea în stadiul I și II a constituit în ultimii 5 ani (2019, 2020, 2021, 2022 și 2023): 4,3% și 31,7%, 4,3% și 28,8%, 4,4% și 32,7%, 5,4% și 32,1%, 6,0% și 28,6%. În general depistarea în stadiile incipiente (I și II) a oscilat de la 33,1% până la 37,5%, iar aceste cifre sunt pe departe de a fi satisfăcătoare. De asemenea, pesimiste sunt și cifrele despre depistarea în stadiile avansate. Așadar, depistarea în stadiul III și IV a CCR a constituit în aceeași perioadă (2019, 2020, 2021, 2022 și 2023): 35,1% și 23,7%, 35,1% și 25,8%, 33,7% și 24,7%, 33,7% și 26,2%, 35,2% și 27,4%. Depistarea tardivă (stadiile III și IV împreună) a oscilat de la 58,4% până la 62,6%, iar aceste cifre sunt extrem de îngrijorătoare. Totuși, în pofidă depistării tardive, succesele în tratamentul CCR (intervențiile chirurgicale extinse, rezecțiile multiviscerale, tratamentul neoadjuvant, adjuvant șu paliativ radio- și chimioterapeutic etc.) au condus la o majorare continuă a prevalenței. Astfel, prevalență prin CCR a constituit respectiv anilor 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 și 2023: 5648, 5999, 6510, 6848, 6917, 7159, 7598 și 7947. Este interesant că datele statistice din Cancer-registru Național diferă destul de semnificativ cu datele Globocan 2022. De exemplu pentru anul 2022 au fost depistate următoarele diferențe între datele dib Cancer-registru și Globocan 2020: Incidența CCR: 1307 și 1886 (diferența de 561 cazuri); Mortalitatea: 839 și 1133 (diferența de 294 cazuri); Prevalența: 7598 și 5405 (diferența de 2542 cazuri). Există rezonabila presupunere că pe departe nu toate cazurile depistate în republică sunt raportate în Cancer-registru, iar pentru lichidarea acestui neajuns sunt necesare pe viitor politici și programe bine gândite.

Concluzie: Datele epidemiologice raportate reflectă o povară semnificativă a CCR în Republica Moldova, cu o incidență și mortalitate relativ ridicate comparativ cu media europeană, depistarea precoce și programele naționale de screening și raportare de cazuri ar putea soluționa cumva situația alarmantă.

STUDIU DE FAZĂ I PENTRU EVALUAREA SIGURANȚEI, FARMACOCINETICII (PK), ȘI FARMACODINAMICII (PD), PRECUM ȘI PENTRU DETERMINAREA DOZEI RECOMANDATE PENTRU FAZA II (RP2D) A CETRELIMABULUI (CET) ADMINISTRAT SUBCUTANAT LA PACIENȚI CU TUMORI SOLIDE AVANSATE

https://doi.org/10.67266/onco25.67

Monul Victoria [1], dr. șt. med., **Feghiu Elena**, MD, **Gherasim Mihaela**, MD, **Bulat Iurie**, dr. hab. șt. med, prof. cerc.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere:

Cetrelimabul este un inhibitor PD-1 cu caracteristicile de PK/PD, profilul de siguranță și activitatea clinică similare celor raportate pentru inhibitorii PD-1 cunoscuți și aprobați (Felip și colab., Cancer Chemother Pharmacol, 2022). Dozele recomandate pentru Cetrilimab cu administrare intravenoasă - 240 mg la 2 săptămâni sau 480 mg la 4 săptămâni. Acest studiu a evaluat siguranța, farmacocinetica, farmacodinamica și determinarea dozei moleculei pentru administrare subcutanată a Cetrelimabului la pacienți cu tumori solide avansate.

Metode:

În părțile 3 și 4 ale studiului LUC 1001, pacienților cu tumori solide avansate, refractare la terapiile standard, li s-a administrata Cetrelimabul subcutanat în două forme: concentrație mică (30 mg/mL [CET-LC]) și concentrație mare (150 mg/mL [CET-HC]), în următoarele regimuri:

Partea 3: 600 mg CET-LC, cu interval inițial de 6 săptămâni, apoi la fiecare 3 săptămâni.

Partea 4: 900 mg doză de încărcare CET-HC, apoi 600 mg la 3 săptămâni.

Rezultate:

În studiu au fost incluși 30 pacienți (mediana vârstei 54,5 ani, 57% bărbați, majoritatea caucazieni, mediana liniilor de tratament anterioare 3. Tumorile cele mai frecvente: cancer colorectal (20%), mamar (13%), colangiocarcinom și CPNMC (10% fiecare).

Reacții adverse frecvente: oboseală (37%), creștere ALT (23%), durere abdominală, constipație și creștere AST (20%).

Reacții adverse asociate Cetrilimabului: 67% pacienți; ≥ grad 3- 27%; imun-mediate - 30%; reacții locale SC - 6% de grad 1.

Nu s-au raportat reacții adverse grave legate de Cetrilimab.

Răspunsuri durabile - 2 pacienți (7%); boală stabilă ≥ 24 săptămâni - 4 pacienți (13%).

PK: 900 mg doza de încărcare + 600 mg la 3 săptămâni subcutanat au asigurat expunere comparabilă cu regimurile intravenoase cu dozele recomandate pentru faza II; ocuparea receptorilor PD-1 a fost completă; cu incidență scăzută a anticorpilor anti-Cetrilimab, fără anticorpi neutralizanți.

Concluzii:

Cetrelimabul administrat subcutanat a prezentat un profil de siguranță similar cu cel intravenos și expunere sistemică echivalentă. Doza recomandată este 900 mg prima doză de încărcare urmată de 600 mg la fiecare 3 săptămâni. Sunt planificate studii suplimentare pentru a evalua siguranța și eficacitatea Cetrilimabului SC în combinație cu alți agenți.

PREZENTARE DE CAZ: EVOLUȚIA ȘI REZULTATELE TRATAMENTULUI COMBINAT NEOADJUVANT ÎN CANCERUL RECTAL

https://doi.org/10.67266/onco25.68

Habașescu Cornelia[1] , MD, **Cheptuș Alina,** MD, **Matiuța Alina**, MD, **Talmaci Nicolae**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere:

Cancerul colorectal (CCR) este al treilea cel mai frecvent cancer diagnosticat și a doua cauză principală de deces la nivel global în 2023. Tratamentul combinat neoadjuvant în cancerul rectal (CR) reprezintă o abordare standardizată în managementul pacienților cu tumori local avansate. Evoluția progresivă a tehnicilor de radioterapie (RT) în CR de la 3D-CRT la IMRT și VMAT optimizează distribuția dozei, sporește protecția organelor critice (OAR) și reduce toxicitățile acute și tardive.

Materiale și metode: Pacienta X., de 52 de ani, se prezintă la IMSP Institutul Oncologic în 2019 cu sindrom algic moderat în abdomen, prezența striurilor de sânge în scaun, pierdere ponderală de 6 kg în 30 zile. La rectoromanoscopie (RRS) s-a determinat o formațiune tumorală cu creștere exofită, la aproximativ 10cm. Videocolonoscopia (VCS) + biopsie a confirmat diagnosticul de adenocarcinom colonic. Imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast (IMR+C) a pelvisului a identificat o infiltrație tumorală circulară a rectului la 3,7 cm de plica recto-anală, pe parcursul a 4,5 cm, cu extindere tras-parietală până la fascia mezorectală și multipli noduli limfatici mezorectali.

Rezultate: În baza investigațiilor și examenul histopatologic s-a stabilit diagnosticul de Cancer 1/3 medie-inferioară a rectului cT3N2bMx, st.II-III. Histologic - Adenocarcinom colonic. S-a decis tractica de tratament în volum de RT + MChT de radiosensibilizare cu Capecitabină 1,75/m^2. Metoda de RT folosită a fost 3D-CRT. În câmpul de iradiere a fost inclus rectul + ggl iliaci interni, externi și obturatori cu DT de 45 Gy în 25 sedințe cu DS=1.8 Gy. Protecția OAR: intestinul subțire V45Gy < 195c, Dmax< 50Gy, vezica urinară V35<50%, V40<35%, V50< 5%, capurile femurale V30<50%,V40<35%, Dmax<52 Gy, organele genitale V20<50%, V30Gy<35%,V40Gy<5%. În urma tratamentului realizat, au apărut toxicități acute: rectită gr.II și cistită gr.II. După 2 luni de la tratament, la IRM+ C a organelor abdominale, s-a determinat regresie tumorală grad 2, prin reducerea volumetrică a infiltrației tumorale cu >2/3 din volumul inițial, retragerea acesteia din țesutul adipos mezorectal și din nodulii limfatici mezorectali. S-a efectuat repetat VCS unde s-a determinat în rectul mediu cicatrice după RT de 2 x 3 cm, se stabilește regresia tumorii cu restadializare - Cancer 1/3 medie - inferioară a rectului cT1N0Mx, St.I. Următoarea etapă a presupus intervenția chirurgicală, la care pacienta a refuzat. La 7 luni de la tratamentul RT a efectuat 6 cure de MChT cu Capecitabină și în martie 2021 se constată regresia totală a procesului tumoral confirmată prin IMR+C a organelor abdominale. Pacienta a fost monitorizată în dinamică la fiecare 3-6 luni, timp de 5 ani – fără date de progresare a maladiei oncologice de bază.

Concluzii: Tratamentul combinat neoadjuvant cu radioterapie și Capecitabină stabilizează evoluția tumorii în cancerul rectal, reprezentând o opțiune terapeutică atunci când chirurgia sau chimioterapia sistemică nu sunt viabile din diverse motive.

Cuvinte-cheie: radioterapie, cancer rectal, monochimioterapie.

CANCER COLONIC SCUAMOCELULAR – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

https://doi.org/10.67266/onco25.69

Vlah Ella[1], medic rezident, **Ciobanu Marcel**, dr. șt. med., **Patrașcu Octavian**, MD, **Balan Nicu**, MD, **Bejenaru Lilian**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Introducere: Cancerul scuamocelular colonic prezintă o patologie extrem de rară, având o incidență sub 1% din totalul cancerilor colorectale. Datorită rarității, diagnosticul preoperator este dificil, iar abordarea terapeutică nu este bine standardizată.

Materiale si metode: Pacienta de 64 ani cu acuze de discomfort abdominal, garguiment intestinal, periodic scaune cu eliminari de sange si mucus, s-a adresat la medicul de familie in luna ianuarie 2025. S-a efectuat Videocolonoscopie care a evidențiat în regiunea ileocecală, pe valva ileocecală, o ulcerație de aproximativ 1 cm, dură la palpare și ușor sângerândă. Biopsia inițială a sugerat diagnosticul de adenocarcinom de colon G2, cu component mucinos. Ulterior a fost efectuata tomografie computerizata bilanț ocologic, care a relevat un proces infiltrativ în treimea proximală a colonului ascendent și ganglioni limfatici intraabdominali si mezinteriali pe dreapta – Node – RADS4, fără date de metastaze la distanță. Investigațiile de laborator au evidențiat anemie ușoară (Hemoglobina 102 g/l).

Rezultate: Pacienta a fost internată în secția chirurgie colorectală a Institutului oncologic, unde s-a efectuat hemicolonectomie dreaptă. Intraoperator: formațiune tumorală în cec de circa 3 × 4 cm, la inspecție fără date de metastaze la distanță. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu externare în ziua a 7-a postoperatorie. Examenul histopatologic definitiv a stabilit diagnosticul de carcinom scuamocelular NOS de colon (pT3, N0, PnI0, LVI0, R0).

Concluzie: Cancerul scuamocelular colonic rămîne o patologie rară și dificil de diagnosticat, fiind necesară corelarea clinico-histologică. Rapoartele de caz contribuie la o mai bună înțelegere a evoluției și la dezvoltarea strategiilor terapeutice.

Cuvinte cheie: Cancer colonic scuamocelular, examinare histopatologică, chirurgie colorectală.

ROLUL TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ÎN DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR HEPATICE

https://doi.org/10.67266/onco25.70

Stihi Paula[1], studentă anul V, **Nepotu Marina**, asist. univ., doctorand anul I

[1] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Introducere: Leziunile hepatice sunt frecvent întâlnite în contextul bolilor hepatice cronice și oncologice, necesitând o caracterizare precisă. Tomografia computerizată multifazică a devenit metodă imagistică esențială oferind informații despre vascularizație și morfologie, necesare pentru orientarea conduitei clinice.

Obiectiv: Determinarea acurateței tomografiei computerizate multifazice în diferențierea leziunilor hepatice benigne și maligne, prin analiza integrativă și comparativă a datelor publicate recent.

Metodologie: Au fost analizate date din trei studii PubMed, pe loturi de 40–80 pacienți, investigați prin tomografie computerizată multidetector în fazele arterială, port-venoasă și întârziată. Leziunile au fost hemangiom, hepatocarcinom, adenom și metastaze. S-au utilizat tehnici dual-energy, analiza iodofilă, corelația histopatologică și analiza ROC.

Rezultate: Sensibilitatea tomografiei computerizate pentru hepatocarcinom (HCC) a variat între 82% și 86%, iar pentru hemangioame între 90% și 94%, indicând o acuratețe ridicată în detecția leziunilor hepatice. Parametrii iodici normalizați au prezentat diferențe semnificative ($p<0,05$) între leziunile benigne și maligne. Leziunile sub 20 mm au înregistrat o sensibilitate scăzută (<45%), necesitând evaluare suplimentară prin IRM. Hiper-contrastarea arterială și „wash-out”-ul portal au fost markeri imagistici relevanți pentru HCC. Protocoalele multiphase și tehnologia dual-energy au crescut acuratețea și sprijinit decizia clinică.

Concluzii: Tomografia computerizată multifazică s-a dovedit eficientă în caracterizarea leziunilor hepatice, confirmând utilitatea sa în practica clinică. Rezultatele susțin integrarea tehnologiilor avansate, precum tehnica dual-energy, pentru optimizarea performanței diagnostice. Ipoteza a fost confirmată.

Cuvinte cheie: CT, imagistica, leziuni hepatice, hepatocarcinom, hemangiom.

EVALUAREA IMAGISTICĂ POSTCHIMIOTERAPIE A METASTAZELOR HEPATICE ÎN CANCERUL COLORECTAL: PROVOCĂRI DIAGNOSTICE ȘI PERSPECTIVE MULTIDISCIPLINARE

https://doi.org/10.67266/onco25.71

Nepotu Marina[1], asist. univ., student doctorand, **Șchiopu Victor**[2], Conf.univ, dr. șt.med., **Golovatîi Eugen**[3], MD, **Maliga Oxana**[1], dr. șt.med.

[1] Catedra Radiologie și Imagistică, USMF „Nicolae Testemițanu”,
[2] Catedra de Oncologie, USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[3] Catedra de Chirurgie, USMF „Nicolae Testemiţanu”.

Introducere: Metastazele hepatice reprezintă cea mai frecventă localizare secundară în cancerul colorectal, iar evaluarea imagistică postchimioterapie este esențială pentru monitorizarea răspunsului terapeutic, planificarea intervențiilor chirurgicale și estimarea prognosticului. Chimioterapia, adesea asociată cu terapii țintite, poate induce modificări semnificative ale leziunilor hepatice, inclusiv fenomenul de „disappearing liver metastases” (DLM), cu implicații clinice majore.

Obiectiv: Studiul urmărește analiza comparativă a performanței tehnicilor imagistice în detectarea și caracterizarea metastazelor hepatice postchimioterapie, cu accent pe sensibilitatea tomografiei computerizate (CT), imagisticii prin rezonanta magnetică (IRM) cu utilizarea contrastului hepatospecific și tomografiei cu emisie de pozitroni PET/CT, precum și potențialul tehnologiilor avansate de predicție a răspunsului tumoral.

Metodologie: Sunt revizuite modalitățile imagistice standard (CT contrastat, MRI cu gadoxetat disodic, DWI) și avansate (PET/CT, PET/MRI, radiomics, analiza parametrică), cu evaluarea sensibilității în detectarea DLM și a leziunilor reziduale. Se analizează și validarea protocolului ajustat de MRI pentru monitorizarea postchimioterapie.

Rezultate: CT-ul cu contrast prezintă o sensibilitate redusă pentru evaluarea rezultatelor postchimioterapie, în special pentru leziunile mici. MRI hepatospecific cu DWI oferă o sensibilitate superioară (90–91%) comparativ cu CT (77–82%) în detectarea DLM. Dispariția imagistică nu garantează absența tumorală histologică, între 33% și 83% dintre DLM conținând celule viabile. PET/CT și PET/MRI adaugă valoare metabolică, dar nu depășesc performanța MRI în detecție. Tehnologiile avansate permit caracterizarea biologică a leziunilor și predicția răspunsului la tratament.

Concluzii: Managementul imagistic postchimioterapie al metastazelor hepatice colorectale necesită o abordare integrată, cu accent pe MRI hepatospecific pentru leziunile mici și DLM. Tehnicile avansate de imagistică și analiza cantitativă contribuie la personalizarea tratamentului și la optimizarea deciziilor terapeutice multidisciplinare.

Cuvinte cheie: metastaze hepatice, neoplazie colorectală, imagistică, IRM, CT.

CANCERELE GENITOURINARE

MIGRAREA GRADULUI ȘI AL STADIULUI CANCERULUI DE PROSTATĂ TRATAT PRIN PROSTATECTOMIE RADICALĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.72

Piterschi Alexandru [1], dr. șt. med., **Mustea Anatolie**[1], dr. șt. med., **Gorincioi Ghenadie**[1], MD, **Vasiliev Vladislav**[1], MD.

[1] IMSP Institutul Oncologic

Introducere. Cancerul de prostată (CP) este o boală heterogenă, atât morfologic, cât și din perspectiva evoluției clinice. CP se caracterizează prin afectare tumorală multifocală și multiclonală. În 30–60% dintre cazuri, diagnosticul se agravează morfologic, fenomen denumit upgrading (creșterea gradului histopatologic), iar în unele situații are loc și avansarea stadiului clinic, fenomen denumit upstaging. O evaluare corectă a caracteristicilor morfopatologice este esențială atât din punct de vedere prognostic, cât și terapeutic, pentru a evita supratratamentul sau subtratamentul.

Scop. Scopul acestui studiu a fost evaluarea migrării gradului de grup ISUP (bioptic vs. postoperator) și a diferențelor între stadializarea clinică și patologică, precum și identificarea factorilor prognostici pentru upgrading și upstaging.

Materiale și metode. Au fost analizați 100 de pacienți consecutivi supuși biopsiei de prostată și prostatectomiei radicale la IMSP Institutul Oncologic. Au fost evaluate: vârsta, nivelul seric al PSA, caracteristicile IRM, examenul digital rectal, datele histopatologice bioptice (gradele de grup ISUP, numărul și procentul cilindrilor pozitivi, invazia perineurală – Pn, invazia limfovasculară – Lv). În piesele de prostatectomie au fost analizate gradele de grup ISUP, stadiul patologic (pT, pN), prezența Pn și Lv, precum și statutul marginilor de rezecție. Upstaging a fost definit ca avansarea către pT3 sau mai mare, nesuspectată clinic anterior. Upgrading și downgrading au fost definite ca modificări ale gradului de grup ISUP.

Rezultate. Migrarea gradului de grup ISUP a fost observată la 57% dintre pacienți: upgrading în 48% (48 pacienți), downgrading în 9% (9 pacienți). Upgradingul a fost cel mai frecvent în ISUP 1 (83,3%, n=15; OR=6,0; IC95%: 1,6–22,7), urmat de ISUP 2 (59,1%, n=26). La pacienții cu ISUP 3, upgradingul a fost de 19,3% (n=6; OR=0,2; IC95%: 0,1–0,5), iar downgradingul de 16,1% (n=5, toți către ISUP 2). În ISUP 4, upgradingul a fost prezent într-un singur caz (14,3%), iar downgradingul în 57,1% (n=4). ISUP 5 nu a fost identificat la biopsie, dar a fost evidențiat la 5 pacienți postoperator. Upstagingul a fost diagnosticat în 38% dintre cazuri (n=38), downstagingul în 1% (n=1). Pentru pacienții cu T1 (n=6), 66,7% au devenit pT2 și 33,3% pT3; pentru T2 (n=76), 42,1% au fost reclasificați pT3. La pacienții cu pT2 (n=49), nu au fost identificate metastaze ganglionare, iar margini pozitive au fost observate la un singur pacient (2,0%). În pT3 (n=51), metastaze ganglionare au fost diagnosticate la 29,4% (n=15), iar margini pozitive la 13,7% (n=7).

Concluzii. Upgradingul a fost identificat în 48% dintre cazuri, iar upstagingul în 38%. Niciuna dintre variabilele analizate (vârstă, PSA, IRM, examen digital rectal, date morfopatologice, stadiu clinic) nu a prezentat corelații semnificative cu aceste modificări (P>0,05). Sunt necesare instrumente suplimentare pentru a putea anticipa upgradingul și upstagingul, în vederea unei consilieri mai precise și a unei planificări terapeutice optime.

Cuvinte cheie: cancer de prostată, biopsie de prostată, prostatectomie radicală, Gleason, ISUP.

Summary. Grade and stage migration in prostate cancer treated with radical prostatectomy

Introduction. Prostate cancer (PCa) is a heterogeneous disease, both morphologically and in terms of clinical evolution. PCa is characterized by multifocal and multiclonal tumor involvement. In 30–60% of cases, the diagnosis worsens morphologically, a phenomenon termed upgrading (increase in histopathological grade). Similarly, clinical stage advancement, known as upstaging, may also occur. Accurate assessment of the morphopathological features of PCa is crucial for both prognosis and treatment, in order to avoid overtreatment or undertreatment.

Aim. The aim of this study was to evaluate the migration of ISUP grade groups (biopsy vs. prostatectomy) and clinical vs. pathological staging, as well as to identify prognostic factors for upgrading and upstaging.

Materials and Methods. Data from 100 consecutive patients who underwent prostate biopsy and radical prostatectomy at the Institute of Oncology were analyzed. The following parameters were evaluated: age, serum PSA level, MRI findings, digital rectal examination, and biopsy histopathology (ISUP grade groups, number and percentage of positive cores, presence of perineural invasion – Pn, and lymphovascular invasion – Lv). In prostatectomy specimens, ISUP grade groups, pathological stage (pT, pN), Pn and Lv status, and surgical margins were assessed. Upstaging was defined as pathological upstaging to ≥pT3 not suspected preoperatively. Upgrading and downgrading were defined as an increase or decrease in ISUP grade group.

Results. ISUP grade group migration occurred in 57% of patients: upgrading in 48% (n=48) and downgrading in 9% (n=9). Upgrading was most frequent in ISUP 1 (83.3%, n=15; OR=6.0; 95% CI: 1.6–22.7), followed by ISUP 2 (59.1%, n=26). In ISUP 3, upgrading was observed in 19.3% (n=6; OR=0.2; 95% CI: 0.1–0.5) and downgrading in 16.1% (n=5, all to ISUP 2). In ISUP 4, upgrading was identified in one case (14.3%), while downgrading was present in 57.1% (n=4). ISUP 5 was not identified on biopsy, but was found in 5 patients after prostatectomy. Upstaging was diagnosed in 38% of cases (n=38), and downstaging in 1% (n=1). Among T1 patients (n=6), 66.7% were reclassified as pT2 and 33.3% as pT3; among T2 patients (n=76), 42.1% were reclassified as pT3. In pT2 patients (n=49), no lymph node metastases were identified, and positive margins were observed in one case (2.0%). In pT3 (n=51), lymph node metastases were found in 29.4% (n=15), and positive margins in 13.7% (n=7).

Conclusions. Upgrading was identified in 48% of cases, and upstaging in 38%. None of the variables analyzed (age, PSA, MRI, digital rectal examination, biopsy parameters, clinical stage) showed significant correlations with these changes (P>0.05). Additional predictive tools are required to anticipate upgrading and upstaging, in order to improve patient counseling and treatment planning.

Keywords: prostate cancer, prostate biopsy, radical prostatectomy, Gleason, ISUP.

Introducere.

Cancerul de prostată (CP) este o boală heterogenă atât din punct de vedere morfologic cât și din punct de vedere a evoluției clinice. [1] Pentru CP este caracteristică afectarea tumorală multifocală și multiclonală. Pentru evaluarea morfopatologică a bolii sunt utilizate mai multe sisteme de gradare, așa ca Gradele de grup a Societății Internaționale de Patologie Urologică (ISUP) și Scorul Gleason (GS) care se obține prin adăugarea a celui mai mare / frecvent patern morfologic și a celui mai agresiv, prezent în mai mult de 5% de țesut. [2] Biopsia prostatei este standartul de aur în diagnosticul CP. [3] Aceasta

poate fi realizată prin abord transrectal sau transperineal aparent fără avantaje ale uneia dintre metode, dar diagnosticul cel mai corect, definitiv și informativ este realizat prin evaluarea morfopatologică a piesei de prostatectomie.

S-a observat că în între 30 și 60% dintre cazuri, diagnosticul se agravează din punct de vedere morfologic, aceste fenomen fiind numit – upgrading, deci creșterea gradului histopatologic, dar de asemenea s-a observat că și din punct de vedere clinic are loc o avansare a stadiului, acesta find numită – upstaging. [4] O evaluare corectă a aspectelor morfopatologice este crucială atât din punct de vedre prognostic cât și din punct de vedere a tratamentului. Scorul Gleason sau ISUP apreciat bioptic este foarte important având în vedee prezența a mai multor altenative de tratament al CP așa ca prostatectomia radicală, radioterapia curativă și supravegherea activă. Aprecierea corectă a caracteristicilor morfologice ale CP este importantă pentru evitarea supratratamentului sau a subtratamentului. [5]

Scopul acestui studiu a fost de a evalua migrarea gradului de grup ISUP bioptic și patologic, precum și stadializarea clinică și patologică într-o serie de pacienți supuși biopsiei de prostată și prostatectomiei radicale, precum și identificarea factorilor prognostici pentru upgrading și upstaging.

Materiale și metode

Pacienți: Au fost colectate în mod prospectiv și evaluate în mod retrospectiv datele a 100 de pacienți consecutivi la care biopsia de prostată și prostatectomia radicală a fost realizată la IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2024 – 2025. Biopsia prostatei a fost efectuată prin abord transrectal sub ghidaj ecografic, au fost colectate câte 12 probe la fiecare pacient. Toți pacienții pre-bioptic au fost investigați imagistic prin Rezonanță Magneto-Nucleară (IRM) a bazinului mic cu substanță de contrast; 1,5 Tesla.

Tratamentul chirurgical: toți pacienții au fost tratați prin prostatectomie radicală ce a fost realizată în termen de până la 3 luni de la biopsia prostatei. Intervențiile au fost efectuate prin abord clasic, retropubic conform tehnicii chirurgicale descrise de Walsh. Toate operațiile au fost realizate de către 3 chirurgi cu volum mare de intervenții. Indicațiile pentru efectuarea limfodisecției pelvine au fost stabilite conform nomogramei Briganti.

Indicatorii cercetați: au fost evaluate vârsta pacienților, nivelul seric al antigenului prostatic specific (PSA), Caracteristicile IRM ale tumorii: scorul PIRADS, diametrul leziunii suspecte, afectarea uni sau bilobară, prezența extensiei axtraprostatice și a afectării veziculelor seminale. Pentru stadializarea clinică a bolii a fost utilizat sistemul Tumori Noduli Metastaze al AJCC (American Joint Committee on Cancer) ediția 8 (2017).

Evaluarea morfopatologică: la biopsie au fost evaluați Gradele de Grup ISUP, numărul de probe pozitive, procentul afectării, prezența invaziei perineurale (Pn) și limfovasculare (Lv).

În specimenul de la prostatectomie au fost analizați: Gradele de Grup ISUP, stadiul morfopatologic (p, pN), prezența invaziei perineurale și limfovasculare, statutul marginelor de rezecție chirurgicală. Grupurile de Ggrad ISUP au fost atribuite conform recomandărilor ISUP 2014 [2]. Upgrading-ul a fost considerat atunci când s-a detectat orice creștere a grupului de grading ISUP între biopsia de prostată (cISUP) și patologia de la RP (pISUP). Upstaging-ul a fost confirmat dacă un pacient a fost diagnosticat clinic cu o boală avansată (≥pT3), dar fără suspiciune clinică prealabil. Upgrading-ul și downgrading-ul au fost definite ca o creștere sau scădere, respectiv, a unui grup de prognostic, similar cu up- sau downstaging-ul.

Criterii de excludere: tratament hormonal anterior, CP nescorificabil pe biopsie.

Rezultate.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 66,77 ± 6,62 ani, cu limite cuprinse între 50 și 78 de ani. Nivelul mediu al PSA a fost de 12,55 ± 2,3 ng/ml, valorile variind între 2,16 și 48 ng/ml; în 45% dintre cazuri (45 pacienți), PSA s-a situat în intervalul 4–10 ng/ml.

Distribuția scorurilor PI-RADS a evidențiat: PI-RADS 2 – 5% (5 pacienți), PI-RADS 3 – 6% (6 pacienți), PI-RADS 4 – 33% (33 pacienți) și PI-RADS 5 – 56% (56 pacienți). Examinarea imagistică a arătat afectarea unui singur lob prostatic la 73% dintre pacienți (73 cazuri), iar afectarea bilaterală la 27% (27 cazuri). Extensia extraprostatică a fost confirmată la IRM în 14% dintre cazuri (14 pacienți), iar afectarea veziculelor seminale în 10% (10 pacienți).

În ceea ce privește stadializarea locală (T), distribuția a fost următoarea: T1 – 6% (6 cazuri), T2 – 76% (76 cazuri) și T3 – 18% (18 cazuri). Caracteristicile clinico-imagistice ale populației studiate sunt rezumate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristici clinico-imagistice ale pacienților

Indicatori	**Valori**
Vârsta (ani)	
Medie	66,77 ± 6,62
interval	50 – 78
PSA (ng/ml)	
Medie	12,55 ± 2,3
interval	2,16 – 48
PSA între 4 și 10	45 % (45)
PIRADS	
2	5 % (5)
3	6 % (6)
4	33 % (33)
5	56 % (56)
Afectare imagistică	
un lob al prostatei	73 % (73)
doi lobi ai prostatei	27 % (27)
Extensie extraprostatică la IRM	14 % (14)
Afectarea veziculelor seminale la IRM	10 % (10)
Statutul local (T)	
T1	6 % (6)
T2	76 % (76)
T3	18 % (18)

Analiza caracteristicilor morfopatologice ale bioptatelor de prostată a evidențiat următoarea distribuție a Gradului de Grup ISUP: ISUP 1 – 18% (18 cazuri), ISUP 2 – 44% (44 cazuri), ISUP 3 – 31% (31 cazuri) și ISUP 4 – 7% (7 cazuri). Distribuția grafică este prezentată în Figura 1.

Invazia perineurală a fost identificată în 55 % (55 cazuri), iar cea limfovasculară în 24 % (24 cazuri).

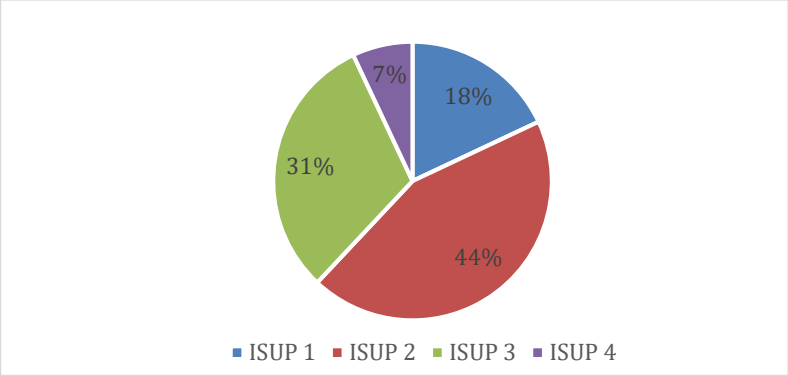


Fig. 1. Distribuția Gradului de Grup ISUP la biopsia prostatei

Analiza pieselor de prostatectomie a evidențiat o distribuție variată a Gradului de Grup ISUP, cu predominanța formelor cu grad înalt. Cele mai frecvente au fost ISUP 3 – 55% (55 cazuri) și ISUP 2 – 30% (30 cazuri), în timp ce gradele extreme, ISUP 1 și ISUP 5, au fost rar întâlnite, fiecare reprezentând doar 3% din cazuri (3 pacienți).

Stadializarea patologică a arătat o distribuție aproape echilibrată între pT2 (49%) și pT3 (51%), subliniind o frecvență crescută a formelor local avansate. Afectarea ganglionilor limfatici regionali (pN1) a fost prezentă în 15% dintre cazuri, cu un număr mediu de ganglioni excizați de 14,05. Extensia extraprostatică a fost prezentă în 46% din cazuri, iar afectarea veziculelor seminale a fost constatată la 31% dintre pacienți, cu o distribuție aproape echilibrată între formele unilaterale (45,16%) și bilaterale (54,84%). Din punct de vedere al extinderii tumorale în prostată, majoritatea pacienților (95%) au prezentat afectarea ambilor lobi, în timp ce afectarea unilaterală a fost semnalată doar la 5%. Un aspect notabil îl constituie invazia perineurală, identificată la 94% dintre pacienți, ceea ce confirmă agresivitatea tumorală crescută. Invazia limfovasculară a fost prezentă în 30% din cazuri, indicând un potențial suplimentar de diseminare tumorală. În ceea ce privește statusul marginii chirurgicale, R1 (margine pozitivă) a fost identificat la 8% dintre pacienți, ceea ce sugerează o rată relativ scăzută de rezecții incomplete. Caracteristicile morfopatologice ale pieselor de prostatectomie sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Caracteristicile morfopatologice ale piesei de prostatectomie

Indicatori	**Valori**
ISUP	
1	3 % (3)
2	30 % (30)
3	55 % (55)
4	9 % (9)
5	3 % (3)
Afectarea unui lob al prostatei	5 % (5)
Afectarea a doi lobi ai prostatei	95 % (95)
Extensie extraprostatică	46 % (46)

Afectarea veziculelor seminale	31 % (31)
Unilateral	45,16 % (14)
Bilateral	54,84 % (17)
Invazie perineurală	94 % (94)
Invazie limfovasculară	30 % (30)
pT2	49 % (49)
pT3	51 % (51)
pN1	15 % (15)
Nr mediu de ganglioni înlăturați la limfodisecție	14,05
R1	8 % (8)

Analizând piesele de prostatectomie, am constatat că migrarea gradului de grup ISUP s-a produs în 57% dintre cazuri (57 pacienți). Dintre acestea, upgrading-ul a fost evidențiat în 48% (48 pacienți), iar downgrading-ul în 9% (9 pacienți). În 43% dintre cazuri (43 pacienți), gradul de grup a rămas neschimbat.

La pacienții diagnosticați inițial cu ISUP 1 (18%, n=18), migrarea gradului s-a produs în 83,3% dintre cazuri (15 pacienți), OR = 6,0 (CI 95%: 1,6–22,7). Dintre aceștia, 38,9% (7 pacienți) au migrat spre ISUP 2 și 44,4% (8 pacienți) către ISUP 4, în timp ce doar 16,7% (3 pacienți) au rămas la același grad.

În cazul pacienților cu ISUP 2 (44%, n=44), 40,9% (18 pacienți) au rămas neschimbați, iar 59,1% (26 pacienți) au avut upgrading: dintre aceștia, 23 (52,3%) au migrat spre ISUP 3, 2 (4,5%) spre ISUP 4 și 1 (2,3%) spre ISUP 5.

La pacienții diagnosticați cu ISUP 3 (31%, n=31), upgrading-ul a fost identificat la 19,3% (6 pacienți), OR = 0,2 (CI 95%: 0,1–0,5). Dintre aceștia, 16,1% (5 pacienți) au migrat către ISUP 4 și 3,2% (1 pacient) către ISUP 5. Downgrading-ul a fost diagnosticat la 16,1% (5 pacienți), toți către ISUP 2, iar 64,5% (20 pacienți) au rămas neschimbați.

Pentru pacienții cu ISUP 4 (7%, n=7), upgrading-ul a fost diagnosticat într-un singur caz (14,3%), downgrading-ul la 57,1% (4 pacienți), iar 28,6% (2 pacienți) au rămas nemodificați.

Niciun pacient nu a fost diagnosticat inițial cu ISUP 5 la biopsie, însă piesele de prostatectomie au evidențiat 5 cazuri, subliniind subestimarea frecventă a gradului tumoral prin biopsie. Datele analizate sunt prezentate în Figura 2.

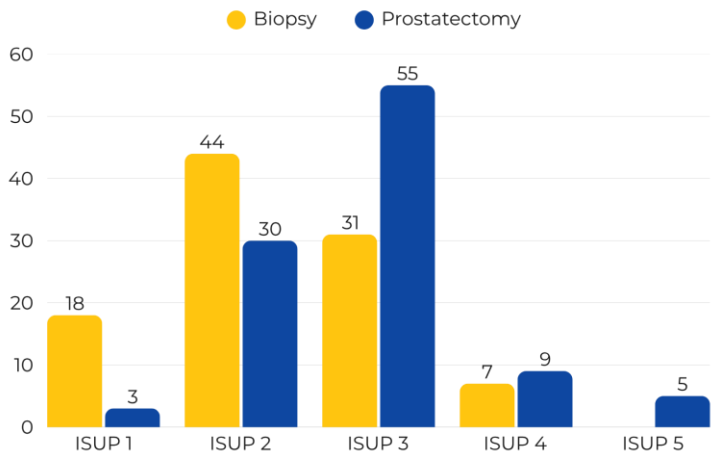


Fig. 2. Migrarea gradului ISUP după prostatectomie

Un alt indicator investigat a fost migrarea stadiului local tumoral în urma prostatectomiei radicale. Analiza datelor a arătat că în 38% dintre cazuri (38 pacienți) s-a produs upgstagingul, în 1% (1 pacient) s-a constatat downstagingul, iar în 61% (61 pacienți) stadiul tumoral a rămas neschimbat.

La pacienții diagnosticați inițial cu T1 (6%, n=6), în urma prostatectomiei radicale, 66,7% (4 pacienți) au fost reclasificați ca pT2, iar 33,3% (2 pacienți) ca pT3.

Dintre pacienții cu stadiul clinic T2 preoperator (76%, n=76), la 42,1% (32 pacienți) s-a observat migrarea către pT3, în timp ce la restul de 57,9% (44 pacienți) stadiul a rămas neschimbat. Datele analizate sunt prezentate în Figura 3.

Analiza afectării ganglionare și a statutului marginilor de rezecție chirurgicală a evidențiat că, în cazul pacienților cu pT2 (49%, n=49), nu a fost identificată prezența metastazelor limfoganglionare regionale (pN1: 0). Margini pozitive au fost prezente la un singur pacient (R1: 2,0%, n=1).

În schimb, la pacienții cu cancer local avansat (pT3: 51%, n=51), în urma limfodisecției, metastaze ganglionare au fost diagnosticate la 29,4% (15 pacienți), iar margini pozitive au fost evidențiate la 13,7% (7 pacienți).

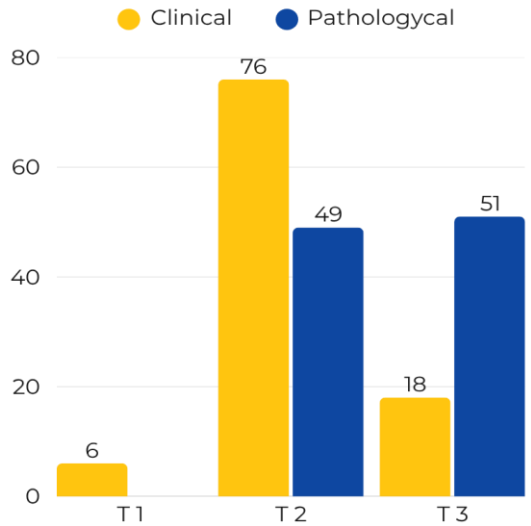


Fig. 3. Migrarea stadiului după prostatectomie

Discuții.

Având în vedere că, în prezent, cancerul de prostată poate fi tratat atât prin metode invazive, precum prostatectomia radicală sau radioterapia, cât și prin supraveghere activă, importanța determinării corecte a gradelor de grup ISUP devine crucială în evaluarea pacienților.

În ultimii ani, mai mulți cercetători au analizat rezultatele histopatologice ale biopsiilor de prostată și ale prostatectomiilor radicale, observând variații în aproximativ 50% dintre cazuri. [6-9]

Potrivit lui Epstein, care a realizat cea mai amplă analiză a datelor existente (7.643 cazuri), diferențele dintre diagnosticul preoperator și cel postoperator pot fi determinate de factori obiectivi și subiectivi, printre care: erori de interpretare morfopatologică, existența unor grade limitrofe sau erori asociate prelevării materialului bioptic. [10] Printre cele mai frecvente erori de anatomie patologică se numără: supraevaluarea patternului Gleason 4 în cazul glandelor mici cu pattern 3 secționate tangențial, care pot imita glande slab formate; subevaluarea patternului cribriform Gleason 4 ca fiind pattern 3; subevaluarea scorurilor Gleason 9–10. În ceea ce privește erorile de prelevare, cea mai frecventă este omiterea unui patern mai agresiv în timpul recoltării, cauzată de prelevarea unui număr insuficient de bioptate sau a unor probe mai scurte ori de calitate redusă.

Într-o analiză a 300 de cazuri consecutive de prostatectomii radicale în ciuda evaluării multiplelor variabile predictive, D'Elia și coolegii nu a identificat niciun factor de predicție clar pentru upgrading, rezultate confirmate și de cercetarea noastră. [11]

Concluzii.

Conform rezultatelor studiului nostru, upgradingul a fost identificat în 48% dintre cazuri, în timp ce upstagingul a fost observat în 38% dintre cazuri.

Am evaluat corelațiile dintre vârstă, nivelul preoperator al PSA seric, datele IRM, tușeul rectal digital, rezultatele biopsiei, numărul și procentul fragmentelor pozitive, stadiul clinic – și niciuna dintre variabilele analizate nu a prezentat o corelație semnificativă cu upgradingul sau upstagingul ($P > 0,05$).

Prin urmare, sunt necesare instrumente suplimentare pentru a putea prezice upgradingul și upstagingul la pacienții noștri, în vederea asigurării unui diagnostic mai precis și a unei planificări optime a tratamentului.

Bibliografie.

1. Hanno P, Malkowicz SB and Wein AJ (eds): Clinical Manual of Urology. 3rd edition. McGraw-Hill, New York, NY, pp519, 2001.

2. van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e87.

3. Cornford, P., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2024. 86: 148.

4. Goel, S., et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 10.

5. Wang, Y., et al. Predictive Factors for Gleason Score Upgrading in Patients with Prostate Cancer after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Int, 2023. 107: 460.

6. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al: Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. Urology 67: 379-383, 2006.

7. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, et al: Trends in distribution and prognostic significance of Gleason grades on radical retropubic prostatectomy specimens between 1989 and 2001. Cancer 106: 2630-2635, 2006.

8. Melia J, Moseley R, Ball RY, et al: A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. Histopathology 48: 644-654, 2006.

9. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, et al: Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. BJU Int 103: 1647-1654, 2009.

10. Epstein et al. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grade.s Eur Urol. 2012 May ; 61(5): 1019–1024.

11. D'Elia et al: Upgrading and upstaging in prostate cancer. Molecular And Clinical Oncology 2: 1145-1149. 2014.

DERIVAȚIILE URINARE ÎN CISTECTOMIILE RADICALE

https://doi.org/10.67266/onco25.73

Mustea Anatolie [1], dr. șt. med., chirurg urolog, **Stascoveac Iadviga**[1], MD, **Gorincioi Ghenadie**[1], MD, **Piterschi Alexandru**[1], dr. șt. med.

[1] IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

În studiul de față sunt prezentate datele unui lot eterogen de 176 de pacienți supuși cistectomiei pentru cancer al vezicii urinare în perioada 2017–2025, în Secția de Urologie a IMSP Institutul Oncologic. Derivația urinară de tip Bricker a fost realizată la 141 de pacienți (80,11%). Mortalitatea postoperatorie a fost de 0,71% (1 pacient). Au fost înregistrate 8 complicații precoce (5,67%), dintre care 3 au fost rezolvate conservator. Isoperistaltismul segmentului izolat și particularitățile florei ileonului distal permit efectuarea uretero-ileo-anastomozei fără tehnici antireflux. Această derivație este simplu de realizat și poate fi aplicată la pacienți cu dilatarea căilor urinare superioare. În lotul cu derivația Studer (35 de pacienți) nu s-au înregistrat decese (mortalitate 0%). De asemenea, nu au fost constatate dehiscențe anastomotice ileo-ileale sau ileo-ureterale. Complicații chirurgicale au apărut la 3 pacienți (8,57%); în două cazuri a fost necesară reintervenția (5,71%), iar un caz a fost gestionat conservator (2,86%). Rezultatele funcționale au fost favorabile la toți pacienții. La 6 luni postoperator, toți cei 35 de pacienți au prezentat continență urinară diurnă și nocturnă bună. Implementarea acestei metode contribuie la ameliorarea funcției renale și a calității vieții pe termen lung la pacienții supuși cistectomiei pentru cancer vezical.

Cuvinte cheie: cistectomie, derivații urinare, derivația Bricker, cancer vezical.

URINARY DIVERSIONS IN RADICAL CYSTECTOMY

Summary: This study presents data from a heterogeneous cohort of 176 patients who underwent cystectomy for bladder cancer between 2017 and 2025 in the Urology Department of IMSP IO. Bricker diversion was performed in 141 patients (80.11%). The postoperative mortality rate was 0.71% (1 case). There were 8 early complications (5.67%), 3 of which were managed conservatively. The isoperistalsis of the isolated segment and the specific flora of the distal ileum allow uretero-ileal anastomosis without antireflux techniques. This diversion is technically straightforward and can be applied in patients with a dilated upper urinary tract. Among the 35 patients who underwent Studer diversion, no deaths were recorded (0% mortality). No ileo-ileal or ileo-ureteral anastomotic dehiscence was observed. Surgical complications occurred in 3 patients (8.57%): 2 required reintervention (5.71%), while 1 was managed conservatively (2.86%). Functional outcomes were favorable in all cases. At 6 months postoperatively, all 35 patients had good daytime and nighttime urinary continence. The implementation of this method improves long-term renal function and quality of life in patients undergoing cystectomy for bladder cancer.

Key words: cystectomy, urinary diversions, Bricker diversion, bladder cancer.

Introducere

Derivația urinară este intervenția chirurgicală prin care se realizează devierea temporară sau definitivă a fluxului urinar de la uretere, impusă de leziuni morfologice (congenitale, tumori, infecții, traumatisme, iradiere) sau funcționale (neurologice) ale căilor urinare inferioare [1]. În aproximativ 80% din cazuri, derivația urinară este indicată de tumorile vezicii urinare ce necesită cistectomie radicală [2].

Cistectomia radicală la bărbat constă în înlăturarea vezicii urinare cu urachus, peritoneul pelvin, prostata cu veziculele seminale și țesutul adipos ilio-pelvin [8]. La femei, intervenția include uterul în bloc cu vezica urinară și peretele anterior vaginal [3,4,6]. În majoritatea cazurilor, indicația o reprezintă cancerul vezical infiltrativ; la circa 30% dintre pacienți, la momentul prezentării, se constată tumori pT2–pT3. Standardul de aur actual în tratamentul cancerului vezical invaziv este cistectomia radicală. Primele încercări ale acestei operații au fost raportate în 1949 de Marshall și Whitmore [3]. Lipsa unor tehnici adecvate de derivație urinară, alături de morbiditatea și mortalitatea ridicate, a condus la abandonarea temporară a procedurii în anii 1950–1960. Rezultatele ureterosigmostomiei raportate de Jacobs și Stirling (1952), respectiv Clarke și Leadbetter (1955), au fost descurajatoare.

În 1950, Bricker a realizat cu succes derivația uretero-ileo-cutanată utilizând o porțiune distală a ileonului (Fig. 1a,b). Până în anii 1970–1980, mortalitatea și rata complicațiilor postoperatorii rămâneau ridicate (≈30%). Perfecționarea tehnicilor chirurgicale, a materialelor de sutură, progresul antibioterapiei și apariția dispozitivelor continente, concomitent cu extinderea indicațiilor pentru cistectomie radicală, au făcut ca alegerea derivațiilor urinare să devină una dintre principalele probleme în chirurgia tumorilor vezicale invazive [5]. În 1989, Studer a prezentat rezultatele clinice (250 de cazuri) ale unei noi tehnici de neovezică ileală ortotopică, confecționată dintr-un segment ileal de ~60 cm, izolat la ~25 cm de la valva Bauhin (Fig. 1a,b,c). Rezervorul constă dintr-un segment cranial detubulat de 40–45 cm și o porțiune caudală de ~14 cm, în care se implantează ambele uretere [5].

Materiale și metode

Studiul include 176 de pacienți operați în perioada 2017–2025 în Secția de Urologie a IMSP Institutul Oncologic. La toți pacienții cu diagnostic de cancer vezical, stadiul de invazie pT și gradul de diferențiere (G) au fost verificate preoperator prin biopsie tumorală (rezecție transuretrală a vezicii urinare cu scop biopsic – RTUv) și examen histopatologic. Toți pacienții au fost supuși cistectomiei radicale (cistoprostatectomie la bărbați și cist-histero-anexectomie cu rezecția peretelui anterior vaginal la femei), urmată de limfadenectomie pelvină, prin abord laparotomic median-inferior.

Lotul este eterogen în ceea ce privește vârsta, extensia bolii, statusul somatic și starea căilor urinare superioare. La 19 pacienți a fost depistată preoperator ureterohidronefroză unilaterală de diferite grade, iar la 3 pacienți – bilaterală. Un pacient internat în stare gravă, cu hidronefroză bilaterală, a beneficiat inițial de nefrostomii percutane bilaterale, cistectomia fiind efectuată la 3 săptămâni după normalizarea ureei și ameliorarea stării generale.

Derivația urinară tip Bricker (Fig. 1) a fost realizată la 141 de pacienți cu cancer vezical. Particularitățile tehnice ale intervenției au fost descrise anterior (Arta Medica, 2007) [9]. Durata medie a intervenției: 210 minute; pierderea sanguină medie: 450 ml.

La 35 de pacienți s-a realizat neovezică ortotopică ileală tip Studer (Fig. 2). Particularitățile tehnice au fost publicate anterior (Arta Medica, 2011) [10]. Durata medie a intervenției: 310 minute; pierderea sanguină medie: 450 ml.

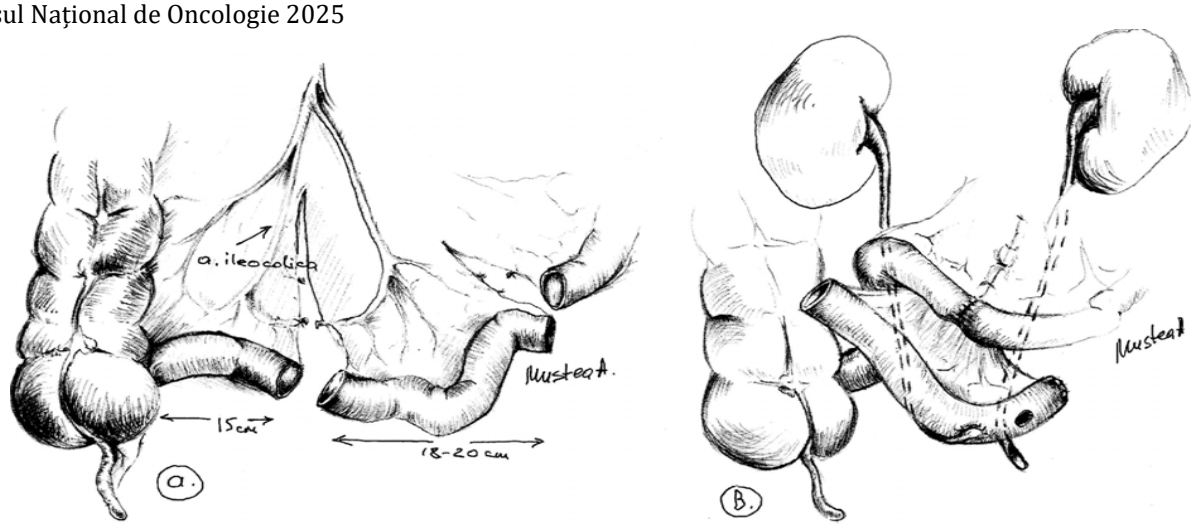


Figura 1. Derivația urinară tip Bricker

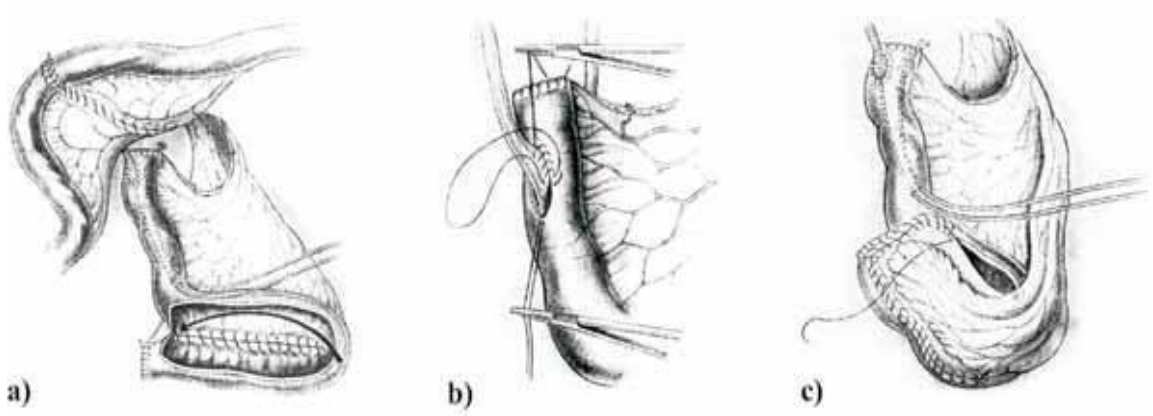


Figura 2. Derivația urinară tip Studer

Rezultate

Derivația Bricker (n = 141). Mortalitatea a fost 0,71% (1 caz), cauzată de tromboembolism pulmonar.

Complicații chirurgicale (8 cazuri; 5,67%):

Dehiscența anastomozei ileo-ileale la 3 pacienți (2,12%), necesitând reintervenție și spitalizare prelungită pentru sepsis abdominal.

Dehiscența uretero-ileo-anastomozei la 2 pacienți (2,12%), rezolvată prin nefrostomie percutană cu păstrarea stentului ureteral.

Infarct al conductului ileal în ziua a 3-a postoperator, cu conversie în ureterocutaneostomie și rezecția segmentului ileal compromis (1 caz).

Ileus în ziua a 8-a postoperator, tratat chirurgical prin adezioliză (1 caz). Au fost necesare pansamente prelungite la 4 pacienți pentru infecția plăgii postoperatorii.

Complicații precoce minore: ileus paralitic rezolvat conservator; ischemia stomei, de regulă tranzitorie, cu rezoluție spontană.

Complicații tardive: stenoză a joncțiunii uretero-ileale unilaterale (2 pacienți). Complicațiile legate de stomă au fost în principal de îngrijire (dermatită peristomală, sângerare). Tulburări electrolitice (acidoză hipercloremică) nu au fost constatate.

Neovezică Studer (n = 35). Nu s-au înregistrat decese (mortalitate 0%); nu au fost documentate dehiscențe anastomotice ileo-ileale sau ileo-ureterale. Un pacient a necesitat reintervenție în ziua a 8-a postoperator pentru ileus mecanic prin aderarea unei anse intestinale de peretele posterior al porțiunii craniale a rezervorului, cu fistulizare; s-a efectuat conversie în derivație Bricker prin înlăturarea porțiunii craniale a neovezicii și transformarea porțiunii caudale nedetubulate în conduct ileal. Conversie perioperatorie la Bricker s-a efectuat și la un pacient cu mezou scurt al ansei selectate, care nu a permis anastomozarea rezervorului cu bontul uretral. Un pacient a necesitat drenaj urinar prelungit pentru fistulă la joncțiunea uretro-intestinală, închisă spontan în ziua a 16-a pe sonda uretro-neovezicală; sonda a fost îndepărtată în ziua a 28-a. Doi pacienți au necesitat pansamente prelungite pentru infecția plăgii.

Complicații tardive: capacitatea rezervorului a variat inițial între 150–250 ml, crescând la ~450 ml la 6 luni. Continența diurnă și nocturnă a fost inițial bună la 28 de pacienți; la restul pacienților s-a restabilit pe parcursul a 6 luni. La un pacient s-au constatat tulburări electrolitice ușoare (acidoză hipercloremică), corectate medicamentos.

Discuții

Conform datelor Registrului Cancerului din Republica Moldova, anual sunt înregistrați aproximativ 200 de pacienți cu cancer vezical primar. La circa 30% dintre aceștia, la prezentare, boala este infiltrativă (pT2–pT4). Standardul actual de tratament pentru cancerul vezical invaziv rămâne cistectomia radicală. Pe fondul extinderii indicațiilor de cistectomie, alegerea derivației urinare reprezintă problema centrală a chirurgiei tumorilor vezicale infiltrative.

Deși au trecut peste 50 de ani de la descrierea inițială a lui Bricker, derivația ileală rămâne frecvent utilizată și relativ simplă tehnic. În Secția de Urologie a IMSP Institutul Oncologic, această metodă este practicată din 2001. Experiența acumulată susține că metoda este simplu de realizat și prezintă mai multe avantaje:

isoperistaltismul segmentului intestinal izolat funcționează ca mecanism antireflux, protejând rinichii de infecția ascendentă;

rata redusă a complicațiilor intra- și postoperatorii imediate;

un singur orificiu de ileostomă este mai ușor de îngrijit și mai puțin predispus la stenozare decât două ureterocutaneostome.

Limitări:

prezența stomei umede (impact psihologic);

necesitatea dispozitivelor de continență.

Derivațiile continente ortotopice de substituție reprezintă o perspectivă solidă în urologia modernă, oferind:

rezervor cu capacitate de stocare și golire controlabilă de pacient;

menținerea continenței;

absența stomei cutanate.

Vascularizația bună a ileonului, mobilitatea și flora microbiană redusă au susținut preferința pentru ileon în cistoplastia de substituție. Neovezica Studer oferă un rezervor de joasă presiune și protecție antireflux pentru tractul urinar superior (ansă intestinală de ~17 cm montată isoperistaltic). Excluderea din circuitul digestiv a ~60 cm de ileon nu a avut consecințe digestive sau metabolice relevante în lotul analizat. La 6 luni, capacitatea rezervorului a atins ~450 ml, cu continență diurnă și nocturnă bună.

Concluzii

În lotul de pacienți cu cistectomie radicală și derivație Bricker, rata de deces postoperatorie a fost 0,71% (1 din 141).

Derivația Bricker este simplu de realizat și poate fi aplicată și la pacienți cu dilatarea căilor urinare superioare.

Complicațiile precoce (≈3–11%) sunt în principal legate de amploarea chirurgiei la pacienți oncologici cu comorbidități.

Isoperistaltismul segmentului izolat și particularitățile florei ileonului distal permit efectuarea uretero-ileo-anastomozei fără tehnici antireflux.

Respectarea principiilor chirurgiei oncologice este esențială pentru confecționarea neovezicii ortotopice.

Prezența carcinomului în uretra posterioară reprezintă contraindicația majoră pentru neovezica ortotopică.

Mobilizarea adecvată a segmentului intestinal și a ureterelor previne tensionarea anastomozelor uretero-/uretro-intestinale și reduce riscul fistulelor.

În caz de dificultăți tehnice sau complicații, conversia de la Studer la Bricker este fezabilă.

Păstrarea sfincterului uretral extern determină gradul de continență; în lotul nostru, continența diurnă și nocturnă la 6 luni a fost bună.

Bibliografie

Wiley – *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004, p. 27–30.

Sinescu G., Gluck G. *Derivații urinare*. București: Editura Enciclopedică; 2004; cap. II, p. 24.

Whitmore W.H. Jr., Marshall V.F. Radical Total Cystectomy for Cancer of the Bladder; 230 Consecutive Cases Five Years Later. *J Urol*. Iun 1962;87(6):519–520.

Skinner D.G. Technique of Radical Cystectomy. *Urologic Clinics of North America*. Iun 1981;8(2):67.

Studer U.E., Varol C., Danuser H. Surgical Atlas: Orthotopic ileal neobladder. *BJU Int*. 2004;93(2):183–193.

Fray F., Marshall N., Brent F., Treiger G. Radical Cystectomy (Anterior Exenteration) in the Female Patient. *Clinics of North America*. Nov 1991;18(4):35.

Bricker E. Bladder substitution after pelvic evisceration. *J Urol*. 1950:1511–1531.

Hinman F. Jr. *Atlas of Urologic Surgery*. W.B. Saunders; 1989, p. 443–447.

Mustea A. Derivația urinară tip Bricker la pacienții cu cistectomie radicală pe motiv de cancer al vezicii urinare. *Arta Medica* 5(26):24–27.

Mustea A., Gorincioi Gh., Iurcu C. Ileoplastia de substituție a vezicii urinare (prezentare de caz clinic). *Arta Medica* (45):55–57.

CORELATIA: PSA, VÎRSTA ȘI DIAGNOSTICUL HISTOPATOLOGIC A AFECȚIUNILOR DE PROSTATA DIN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.74

Iurcu Corneliu[1], dr.șt.med.; **Goricioi Ghenadie[1],** MD**, Stanislav Balan[2],** MD;

[1] Institutul Oncologic Republica Moldova,
[2] USMF „N.Testemițanu”

Rezumat

Cancerul de prostată și hiperplazia benignă de prostată reprezintă cele mai frecvente afecțiuni ale prostatei în rândul bărbaților, cu o incidență în creștere odată cu înaintarea în vârstă. În anul 2024, în cadrul Institutului Oncologic din Republica Moldova, au fost evaluați 183 de pacienți cu suspiciuni clinice sau diagnostice confirmate legate de afecțiunile prostatei. Dintre aceștia, 115 pacienți (62,8%) au fost diagnosticați cu cancer de prostată, iar 68 (37,2%) cu hiperplazie benignă. Distribuția pe grupe de vârstă a relevat că peste 92% dintre pacienți aveau peste 60 de ani, subliniind rolul vârstei ca factor de risc major. Valorile PSA au fost distribuite astfel: 8,2% au avut PSA între 0 și 4 ng/ml, 47,5% între 4,1 și 10 ng/ml, 26,8% între 10,1 și 20 ng/ml și 17,5% peste 20 ng/ml. Zona PSA 4,1-10 ng/ml este considerată „zonă gri”, întrucât cuprinde atât pacienți cu cancer, cât și cu hiperplazie, ceea ce impune o evaluare suplimentară pentru un diagnostic precis. Rezultatele confirmă importanța screeningului precoce, monitorizarea periodică și folosirea unei strategii diagnostice integrate pentru detectarea și tratarea eficientă a cancerului de prostată.

Summary

Prostate cancer and benign prostatic hyperplasia are the most common prostate diseases among men, with incidence increasing with age. In 2024, at the Oncological Institute of the Republic of Moldova, 183 patients with clinical suspicion or confirmed diagnoses related to prostate conditions were evaluated. Among them, 115 patients (62.8%) were diagnosed with prostate cancer and 68 (37.2%) with benign prostatic hyperplasia. Age distribution showed that over 92% of patients were over 60 years old, emphasizing age as a major risk factor. PSA levels were distributed as follows: 8.2% had PSA between 0 and 4 ng/ml, 47.5% between 4.1 and 10 ng/ml, 26.8% between 10.1 and 20 ng/ml, and 17.5% above 20 ng/ml. The PSA range 4.1–10 ng/ml is considered a “gray zone” since it includes both cancer and benign cases, requiring further evaluation for accurate diagnosis. The results highlight the importance of early screening, regular monitoring, and an integrated diagnostic approach for effective prostate cancer detection and management.

Introducere

Scopul acestui studiu este evaluarea caracteristicilor epidemiologice și clinice ale pacienților cu afecțiuni ale prostatei în anul 2024 în Republica Moldova, prin analizarea distribuției pe vârste, diagnosticului final (cancer sau hiperplazie benignă) și a valorilor PSA, pentru a sublinia necesitatea screeningului precoce și a unui management adecvat.

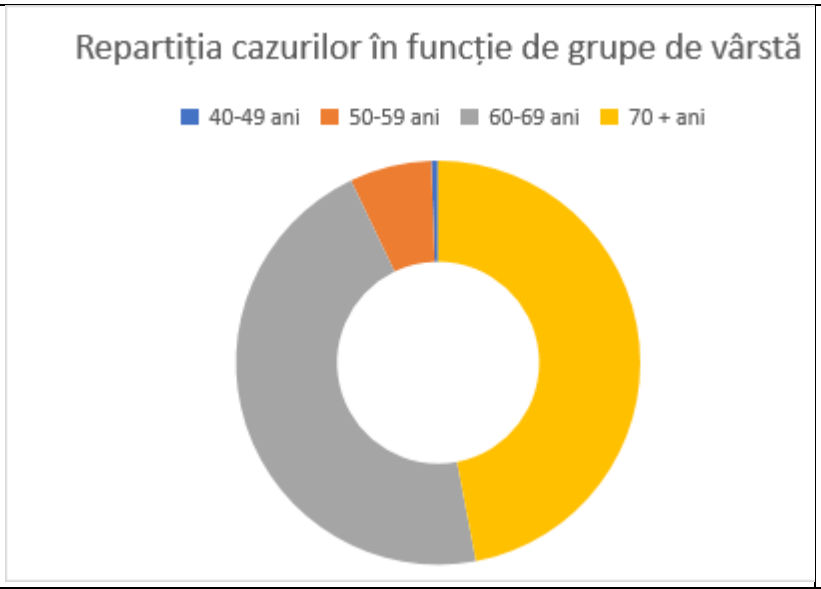
Materiale și metode

S-au inclus 183 de pacienți evaluați la Institutul Oncologic în 2024. Diagnosticul s-a bazat pe investigații clinice, paraclinice (determinarea PSA), investigații imagistice și confirmarea histologică . Datele au fost colectate și analizate statistic pentru a determina corelații între vârstă, diagnostic și valori PSA.

Rezultate

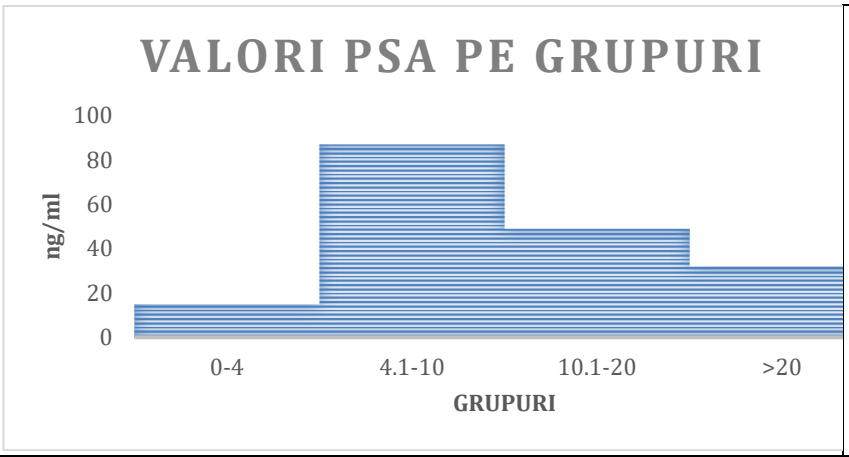
Distribuția cazurilor în funcție de vârstă este redata în de mai jos.

Tabel 1. Repartiția cazurilor în funcție de grupe de vârstă

	**Număr pacienți**	**Procent (%)**
40–49 ani	**1**	**0,55%**
50–59 ani	**12**	**6,56%**
60–69 ani	**84**	**45,9%**
70+ ani	**86**	**47,0%**
Total	**183**	**100%**

Majoritatea covârșitoare a pacienților (92,9%) au fost diagnosticați la vârste peste 60 de ani. Această tendință confirmă faptul că vârsta este un factor de risc major pentru dezvoltarea cancerului de prostată.

Tabel 2. Clasificarea pacienților după nivelurile PSA la diagnostic

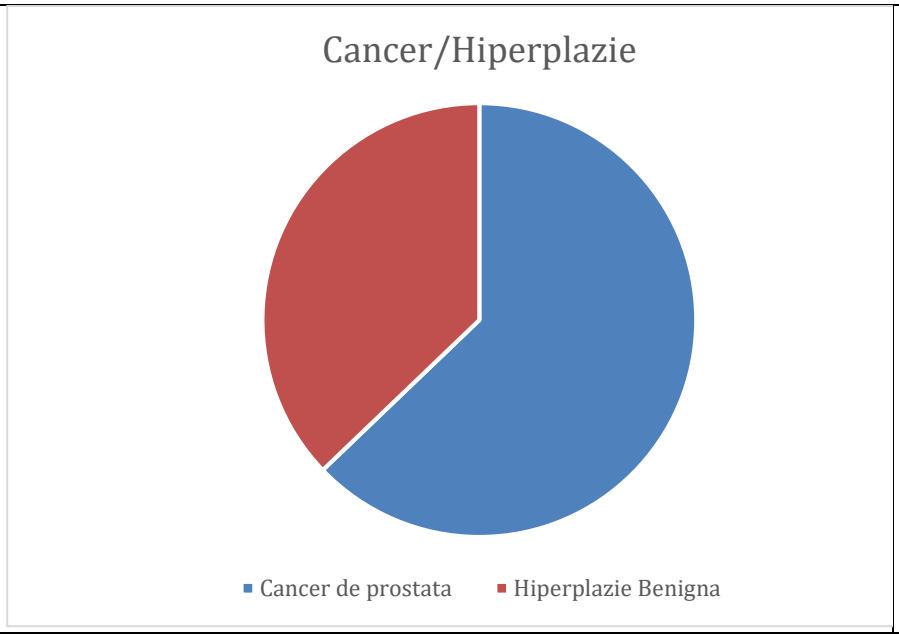


	Număr pacienți	**Procent (%)**
0–4	**15**	**8,2%**
4.1–10	**87**	**47,5%**
10.1–20	**49**	**26,8%**
>20	**32**	**17,5%**
Total	**183**	**100%**

Tabel. 3. Interpretarea valorilor PSA în contextul screeningului

Interval PSA (ng/ml)	Număr pacienți	Procent (%)	Semnificație clinică
0 – 4	15	8,2 %	Posibil CP cu PSA fals-negativ; necesară corelare cu TR/imagistică.
4.1 – 10	87	47,5 %	Zonă "gri"; risc moderat de CP. Necesită investigații suplimentare.
10.1 – 20	49	26,8 %	Risc crescut de CP extracapsular.
> 20	32	17,5 %	Sugerează adesea cancer avansat/metastatic.

Tabel 4. Raportul Raspunsului Histopatologic dintre pacienti cu Cancer si Hiperplazie

	**Număr pacienți**	**Procent (%)**
Hiperplazie benignă	**68**	**37,2**
Cancer de prostate	**115**	**62,8**
Total	**183**	**100**

Tabelul care prezintă diagnosticul final al celor 183 de pacienți evaluați evidențiază că 62,8% dintre aceștia au fost diagnosticați cu cancer de prostată, în timp ce 37,2% au prezentat hiperplazie benignă de prostată. Această distribuție reflectă o proporție semnificativă de cazuri maligne în lotul studiat, subliniind necesitatea unei abordări riguroase în screening și diagnostic diferențial. Prezența unui procent important de pacienți cu hiperplazie benignă indică faptul că nu toate creșterile valorilor PSA sau simptomele urinare sunt legate de malignitate, ceea ce evidențiază importanța investigațiilor suplimentare pentru stabilirea corectă a diagnosticului. Astfel, acest tabel confirmă rolul esențial al evaluării clinice și paraclinice detaliate în managementul afecțiunilor prostate.

4.Discuții

Rezultatele obținute indică faptul că majoritatea pacienților diagnosticați cu afecțiuni ale prostatei au vârsta peste 60 de ani, ceea ce confirmă importanța includerii acestei categorii de vârstă în programele de screening. Deși PSA este un marker important pentru depistarea cancerului de prostată, valoarea sa trebuie interpretată cu precauție, întrucât valorile PSA pot fi crescute atât în cancer, cât și în hiperplazie benignă sau inflamații. Zona PSA 4,1–10 ng/ml reprezintă o „zonă gri” care necesită investigații suplimentare pentru diagnostic diferențial, inclusiv tușeul rectal, ecografia transrectală și biopsia.

Screeningul precoce și monitorizarea periodică permit detectarea cancerului în stadii incipiente, când tratamentul este mai eficient și prognosticul mai bun.

5. Concluzii

1. Analiza demografică a lotului de pacienți a arătat că peste 92% dintre cazuri au fost diagnosticate la bărbați cu vârsta de peste 60 de ani, ceea ce confirmă tendința globală conform căreia riscul de apariție a cancerului de prostată crește semnificativ odată cu vârsta.

2. În cohorta analizată, 62,8% dintre pacienți au fost diagnosticați cu cancer, iar 37,2% cu hiperplazie benignă de prostată**.** Distribuția cazurilor reflectă o incidență ridicată a cancerului de prostată în rândul pacienților trimiși pentru investigații specifice.

3. Valorile PSA între 4,1 și 10 ng/ml reprezintă o zonă critică care necesită investigații suplimentare**.** Această zonă „gri” a valorilor PSA, în care se încadrează aproape jumătate dintre pacienții

analizați (47,5%), este deosebit de importantă deoarece poate include atât cazuri de hiperplazie benignă, cât și cazuri de cancer în stadii incipiente

4. Screeningul precoce și o strategie diagnostică integrată sunt esențiale pentru o gestionare eficientă a pacienților.Rezultatele studiului susțin cu fermitate nevoia unui program de screening organizat, bazat pe determinarea periodică a PSA și examinarea clinică (inclusiv tușeul rectal), în special la bărbații de peste 50 de ani sau în grupele de risc.

5. Combinarea metodelor de laborator, imagistice și histologice într-un protocol diagnostic standardizat permite identificarea cancerului de prostată în stadii tratabile, reducând astfel morbiditatea, mortalitatea și costurile pe termen lung pentru sistemul de sănătate.

Bibliografie

1. Corneliu Iurcu – *Actualitatea și necesitatea screeningului în cancerul de prostată*, Institutul Oncologic al Republicii Moldova, 2024.

2. Geavlete P., Cauni V., *Cancerul de prostată – diagnosticul și tratamentul modern*, Revista Română de Urologie, Vol. 18, Nr. 2, 2023, pp. 45-58.

3. Crisan N., Coman I., *Screeningul și diagnosticul precoce în cancerul de prostată*, Revista Română de Urologie, 2022.

4. Asociația Americană de Urologie (AUA) – *Guideline for Early Detection of Prostate Cancer*, 2023. Disponibil la: https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection

5. American Cancer Society (ACS) – *Prostate Cancer Screening Guidelines*, 2024. Disponibil la: https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer

6. Ghinea A., Dumitrașcu M., et al., *Rolul PSA-ului liber în diferențierea cancerului de prostată de hiperplazia benignă*, Journal of Clinical Urology, 2023; 16(3): 210-217.

7. Marinescu M., Popescu M., *Importanța screeningului în cancerul de prostată în România*, Revista Română de Oncologie, 2024; 12(1): 33-40.

8. Societatea Europeană de Urologie (EAU) – *EAU Guidelines on Prostate Cancer*, 2024. Disponibil la: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer

9. Toma A., Ionescu R., *Utilizarea ecografiei transrectale în diagnosticul precoce al cancerului de prostată*, Revista Medicală Română, 2023; 31(4): 250-258.

10. Popa F., Matei D., *Analiza valorilor PSA în screeningul cancerului de prostată: studiu multicentric românesc*, Revista Română de Urologie, 2024.

EFICIENȚA INTEGRATĂ A PSA, RMN MULTIPARAMETRIC (PI-RADS) ȘI BIOPSIEI ECOGHIDATE ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATA

https://doi.org/10.67266/onco25.75

Iurcu Corneliu[1], MD, dr. șt. med.; **Goricioi Ghenadie**[1], MD, **Stanislav Balan**[2], student;

[1] Institutul Oncologic Republica Moldova,
[2] USMF „N.Testemițanu”

Rezumat

Cancerul de prostată rămâne o problemă frecventă la bărbați, iar PSA singur are valoare limitată pentru diagnostic, mai ales în zona gri (4–10 ng/ml). În studiul pe 183 de pacienți, aproape jumătate au avut PSA intermediar, iar la RMN mp majoritatea leziunilor au fost PI-RADS 3–4, corelându-se frecvent cu malignitatea. Histologic, 62,8% dintre pacienți au avut cancer confirmat, predominând formele Gleason 7, cu risc intermediar. Datele confirmă că integrarea PSA, RMN multiparametric și biopsiei ecoghidate optimizează diagnosticul și reduce riscul de erori, aliniindu-se recomandărilor europene.

Summary

Prostate cancer remains one of the most common malignancies in men, and PSA alone has limited diagnostic value, especially in the gray zone (4–10 ng/ml). In this study of 183 patients, nearly half had intermediate PSA values, while mpMRI showed that most lesions were classified as PI-RADS 3–4, frequently correlating with malignancy. Histologically, prostate cancer was confirmed in 62.8% of cases, with Gleason 7 tumors of intermediate risk predominating. These findings confirm that the integration of PSA, mpMRI, and ultrasound-guided biopsy optimizes diagnostic accuracy and aligns with European recommendations.

Introducere

Cancerul de prostată este una dintre cele mai frecvente neoplazii la bărbați. Antigenul specific prostatic (PSA) este utilizat frecvent pentru screening, dar sensibilitatea scăzută și specificitatea limitată, mai ales în zona PSA 4–10 ng/ml (zona gri), impun utilizarea unor investigații suplimentare. Rezonanța magnetică multiparametrică (RMN mp) însoțită de clasificarea PI-RADS permite evaluarea riscului oncologic, iar biopsia ecoghidată asigură confirmarea histologică. Deși aceste metode sunt standard în Europa, datele din Republica Moldova sunt rare. Prezentul studiu integrează aceste instrumente pentru a optimiza diagnosticul cancerului prostatic în context local.

Materiale și metode

Studiul a fost realizat în cadrul Secției de Urologie a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, în perioada 20 septembrie 2024 – 20 februarie 2025.

Lotul de pacienți

Au fost incluși 183 de pacienți direcționați din Centrul Consultativ Diagnostic cu suspiciune de afecțiune a prostatei documentată clinic sau imagistic.

Criterii de includere: pacienți investigați pentru patologie prostatică, cu suspiciune de hiperplazie benignă sau cancer de prostată.

Criterii de excludere: pacienți fără investigații imagistice (RMN sau ecografie a prostatei).

Metode de diagnostic

Analize de laborator: antigen specific prostatic (PSA).

Imagistică: rezonanță magnetică nucleară (RMN) multiparametrică și ecografie transrectală (USG).

Biopsie: biopsie ecoghidată, cu evaluarea histologică conform scorului Gleason.

Aparatură utilizată

Sistem de biopsie ecoghidată Mindray.

Prelevator pentru biopsie Maxiscore-M.

Analiza statistică

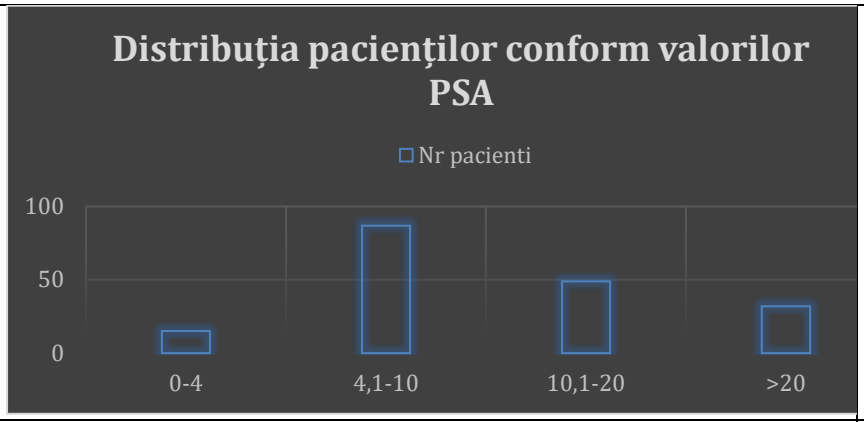
Datele au fost prelucrate cu ajutorul programului Microsoft Excel. Pentru analiza statistică s-au utilizat:

Testul Chi-pătrat pentru compararea proporțiilor;

Testul t (t-test) pentru variabile continue.

Rezultate

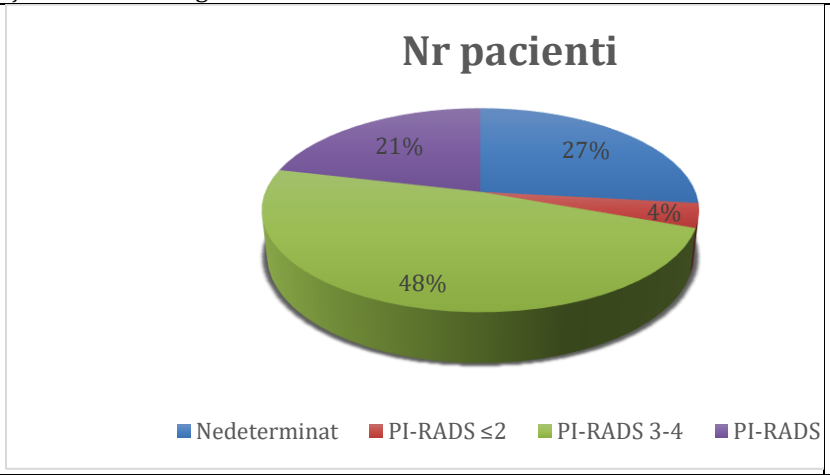
Graficul 1. Distribuția pacienților conform valorilor PSA



	Număr cazuri	% din total (n=183)
0–4	15	8,2%
4,1–10	87	47,5%
10,1–20	49	26,8%
>20	32	17,5%
Total	183	100%

În cadrul studiului au fost analizați 183 de pacienți investigați pentru patologie prostatică. Distribuția acestora conform nivelului antigenului specific prostatic (PSA) a arătat că cea mai mare parte a pacienților s-a încadrat în intervalul 4,1–10 ng/ml (87 cazuri, 47,5%), urmată de grupul cu valori între 10,1–20 ng/ml (49 cazuri, 26,8%). La extreme, 32 pacienți (17,5%) au prezentat valori PSA >20 ng/ml, iar 15 pacienți (8,2%) au avut valori ≤4 ng/ml. Această distribuție confirmă faptul că valorile intermediare de PSA sunt cele mai frecvente la pacienții investigați pentru suspiciune de cancer prostatic.

Diagrama 2. Clasificarea PI-RADS la pacienții examinați prin RMN

	Număr cazuri	% din total (n=183)
Nedeterminat	49	26,8 %
PI-RADS ≤2	7	3,8 %
PI-RADS 3–4	88	48,1 %
PI-RADS 5	39	21,3 %
Total	183	100 %

Evaluarea imagistică prin RMN multiparametric și clasificarea PI-RADS a evidențiat o corelație între scorul PI-RADS și riscul oncologic. Majoritatea pacienților s-au încadrat în categoria PI-RADS 3–4 (88 cazuri, 48,1%), ceea ce indică o probabilitate moderată spre înaltă de malignitate. Un număr semnificativ de pacienți au prezentat leziuni clasificate ca PI-RADS 5 (39 cazuri, 21,3%), sugerând un risc foarte ridicat de cancer. În schimb, doar 7 pacienți (3,8%) au avut rezultate sugestive pentru PI-RADS ≤2, iar în 49 de cazuri (26,8%) rezultatele au fost considerate nedeclarative/nedeterminate.

Tabel 3.Raportul cazurilor benigne versus maligne

Diagnostic histologic	Număr cazuri	% din total (n=183)
Benign	68	37,2%
Cancer	115	62,8%
Total	183	100%

Din punct de vedere histologic, 115 pacienți (62,8%) au prezentat cancer de prostată confirmat, în timp ce 68 pacienți (37,2%) au avut rezultate benigne. Analiza scorului Gleason a arătat o predominanță a formelor cu risc intermediar:

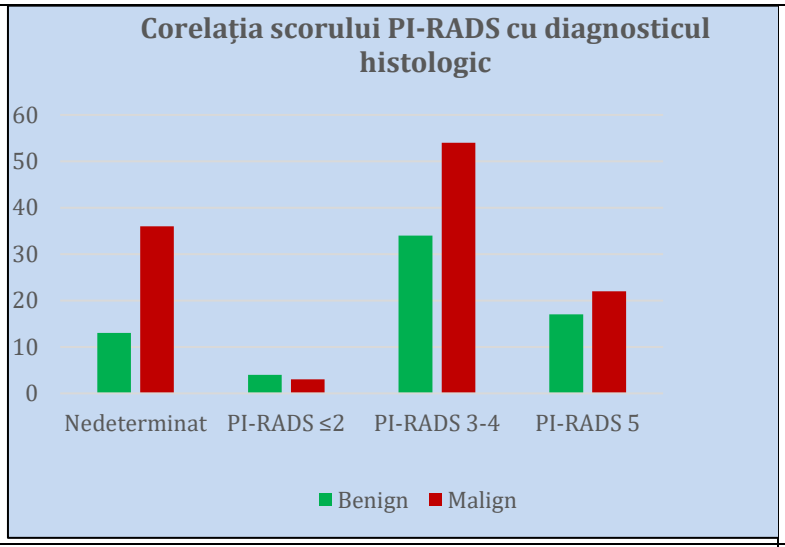
Tabel 4. Distribuția pacienților cu cancer în funcție de scorul Gleason

Scor Gleason	Număr cazuri	% din total cazuri de cancer (n=115)
6 (3+3)	26	22,6%
7 (3+4)	21	18,3%
7 (4+3)	45	39,1%
8 (4+4)	18	15,6%
9 (4+5)	3	2,6%
9 (5+4)	2	1,8%
Total	115	100%

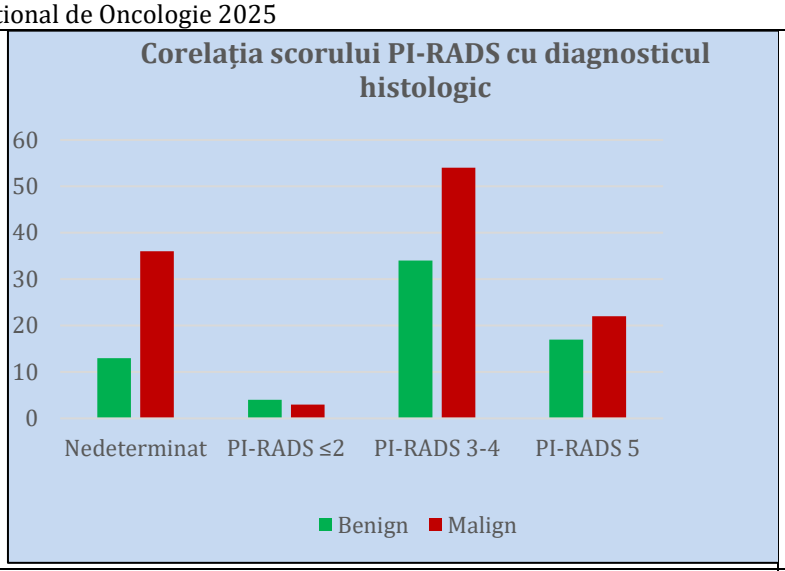
Gleason 7 (4+3) – 45 cazuri (39,1% din totalul cancerelor);
Gleason 6 (3+3) – 26 cazuri (22,6%);
Gleason 7 (3+4) – 21 cazuri (18,3%).

Formele cu risc înalt (Gleason ≥8) au fost mai rare, incluzând 18 cazuri de Gleason 8 (15,6%), 3 cazuri de Gleason 9 (4+5) și 2 cazuri de Gleason 9 (5+4).

Diagrama 5. Corelația scorului PI-RADS cu diagnosticul histologic (n=183)



	Benign	Cancer	Total
Nedeterminat	13	36	49
PI-RADS ≤2	4	3	7
PI-RADS 3–4	34	54	88
PI-RADS 5	17	22	39

	Benign	Cancer	Total
Total	68	115	183

Astfel, analiza corelată a nivelului PSA, scorului PI-RADS și a rezultatelor histologice demonstrează că majoritatea pacienților cu suspiciune de cancer prostatic prezintă valori intermediare ale PSA și scoruri PI-RADS 3–4, fiind ulterior confirmați histologic cu adenocarcinom de prostată de risc intermediar. Totodată, aproximativ o treime din pacienți au prezentat rezultate benigne, subliniind importanța utilizării combinate a PSA, imagisticii multiparametrice și biopsiei ecoghidate pentru stabilirea diagnosticului corect.

Discuții

Rezultatele studiului nostru evidențiază faptul că valoarea PSA rămâne un marker esențial în depistarea afecțiunilor prostatice, dar cu o specificitate limitată. Aproape jumătate dintre pacienți (47,5%) s-au încadrat în intervalul 4,1–10 ng/ml, cunoscut ca „zonă gri” a diagnosticului, unde diferențierea între hiperplazia benignă și cancerul de prostată este dificilă. Această observație este în concordanță cu literatura internațională, unde se subliniază că în acest interval sensibilitatea PSA este ridicată, dar specificitatea scade semnificativ, necesitând investigații suplimentare [1,2]. Mai mult, în studiul nostru au existat și 11 pacienți cu cancer confirmat având PSA ≤4 ng/ml, ceea ce confirmă faptul că valori normale ale PSA nu exclud malignitatea.

Rolul imagisticii multiparametrice (PI-RADS)

Clasificarea PI-RADS a demonstrat o valoare predictivă importantă pentru cancerul de prostată. În lotul nostru, aproape jumătate dintre pacienți (48,1%) s-au încadrat în categoria PI-RADS 3–4, dintre care 61,3% au avut cancer confirmat histologic. De asemenea, 21,3% dintre pacienți au prezentat leziuni PI-RADS 5, cu o rată de malignitate de 56,4%. Aceste date confirmă literatura internațională – de exemplu, Turkbey și colab. au raportat o corelație între PI-RADS 4–5 și diagnosticul histologic de peste 70% [3]. Totuși, faptul că în grupul nedeterminat (26,8% din total) au fost diagnosticate 36 de cancere (73,5%) arată că un RMN neconcludent nu poate exclude boala, ceea ce subliniază nevoia de biopsie indiferent de rezultat.

Rezultatele histologice și comparația cu alte studii

Histologia a confirmat cancerul la 62,8% dintre pacienți, în timp ce 37,2% au avut rezultate benigne. Distribuția scorului Gleason a evidențiat o predominanță a formelor cu risc intermediar (Gleason 7 – 57,4% dintre cancere), ceea ce este în acord cu datele europene, unde majoritatea cazurilor noi

diagnosticate aparțin acestei categorii [4]. Formele cu risc înalt (Gleason ≥8) au fost mai puțin frecvente (20%), dar au o importanță clinică majoră prin prognosticul nefavorabil.

Comparație cu studii din Republica Moldova și România

La nivel local, Protocolul clinic național din Republica Moldova recomandă utilizarea RMN multiparametric și clasificarea PI-RADS înainte de biopsie, în special în „zona gri" PSA (4–10 ng/ml). Studiul nostru confirmă în practică aceste recomandări, fiind printre primele cercetări care oferă date concrete în populația din Moldova.

În România, unde screening-ul prin PSA nu este implementat pe scară largă, incidența raportată a cancerului de prostată este mai mică decât media europeană (~84/100 000 față de 153/100 000), dar mortalitatea rămâne ridicată [6]. Studii recente din România arată că asocierea PI-RADS cu densitatea PSA sau cu biomarkeri moleculari (ex. GST-P1) crește semnificativ valoarea predictivă a diagnosticului [7]. Rezultatele noastre se aliniază acestor observații, arătând că PSA singur nu este suficient, iar integrarea cu imagistica și histologia este esențială.

La nivel european, studiile multicentrice confirmă rolul RMN multiparametric ca metodă de triaj, reducând numărul biopsiilor inutile și crescând detecția cancerelor semnificative clinic [8,9]. În plus, noile modele care combină PI-RADS + PSA + biomarkeri genetici devin standard de aur pentru o diagnosticare mai precisă.

Puncte tari și limitări ale studiului

Punctele tari ale studiului nostru sunt:

Lot reprezentativ pentru practica curentă din Republica Moldova (183 pacienți într-o perioadă de 4 luni).

Analiză integrată PSA + PI-RADS + histologie, care permite o evaluare comparativă solidă.

Confirmarea în context local a recomandărilor europene privind rolul imagisticii multiparametrice și biopsiei ecoghidate.

Contribuție originală dintr-o regiune unde studiile pe tema aceasta sunt limitate, aducând date noi pentru practica regională.

Limitările studiului includ perioada scurtă de observație, lipsa corelării cu evoluția post-terapeutică și absența biomarkerilor moderni (PHI, 4Kscore), care ar fi completat analiza. Aceste aspecte pot constitui direcții viitoare de cercetare.

Concluzii:

1. PSA rămâne util ca marker, dar valorile intermediare sau scăzute necesită investigații suplimentare, dată fiind specificitatea redusă.
2. RMN multiparametric și scorul PI-RADS contribuie semnificativ la stratificarea riscului, deși cazurile nedeterminate ridică probleme de subdiagnosticare.
3. Biopsia ecoghidată rămâne esențială pentru diagnostic final, în special în cazurile cu PSA scăzut sau PI-RADS nedeterminat.
4. Studiul oferă dovezi empirice în susținerea implementării abordării multimodale recomandate în protocolul național și în ghidurile europene.

Referințe:

1. Mottet N, et al. *EAU Guidelines on Prostate Cancer*. Eur Urol. 2024.
2. Loeb S, et al. *The Prostate-Specific Antigen Test: Current Status and Future Directions*. Nat Rev Urol. 2021.
3. Turkbey B, et al. *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update*. Eur Urol. 2019.
4. Epstein JI, et al. *Contemporary Gleason Grading of Prostate Cancer*. Am J Surg Pathol. 2016.

5. Parekh DJ, et al. *Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Risk Stratification*. BJU Int. 2022.

6. Let's Talk Prostate Cancer. *Digital Atlas – Romania*. 2023.

7. Neagu TP, et al. *GSTP1 as an Adjunct to PI-RADS for Prostate Cancer Diagnosis*. Med Sci. 2023.

8. RSNA. *PI-RADS Improves Prostate Cancer Diagnosis*. Radiology. 2018.

9. Van der Leest M, et al. *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Randomized Trial*. Lancet Oncol. 2019.

10. Iurcu C, Piterschi A, Gorincioi G. *Unele aspecte de diagnostic diferențiat în cancer de prostată. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2015; Vol. 48 (3).

11. ERSPC Consortium. *PSA screening linked to reduced mortality; non-attenders have worse outcomes.* Lancet. 2025.

12. Chai J-G, et al. *Nomograms for PSA <10 ng/ml and PI-RADS ≤3 improve cancer detection in the gray zone.* Front Oncol. 2025 Jan;15:1500010.

13. Guo S, et al. *Personalized prostate biopsy protocols integrating PSA, prostate volume, PSAD, and PI-RADS.* Transl Androl Urol. 2025;14(2):205–15.

14. Schrader A, et al. *AI-based UNet segmentation model combined with PI-RADS improves detection of clinically significant prostate cancer (AUC 0.93).* Eur Radiol. 2024.

15. Kwe J, et al. *PI-RADS upgrading as predictor for clinically significant prostate cancer in initial PI-RADS-3 lesions.* World J Urol. 2024.

16. Palmisano F, et al. *Nomogram application for better prediction of cancer in PI-RADS 3 patients using PSA parameters.* Cancers (MDPI). 2024.

17. Banov P, et al. *Cancerul de prostată și relevanța PSA, biopsiei transrectale și istoricului histologic (Republica Moldova).* Arta Medica. 2023.

18. Sinescu I, et al. *Prostate cancer management in Romania: challenges and perspectives in the era of personalized medicine.* J Med Life. 2020;13(4):439-445.

19. Protocol Clinic Național „Cancerul de Prostată", ediția II. Ministerul Sănătății, Republica Moldova. 2025

CANCERELE GENITOURINARE – CELE MAI IMPORTANTE CERCETĂRI PREZENTATE LA ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY) 2025

https://doi.org/10.67266/onco25.76

Bulat Iurie [1]**,** dr. hab. șt. med., prof. cercetător.

[1] Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat: În articol sunt prezentate rezultatele, o scurtă analiză și concluziile studiilor de faza 3 AMPLITUDE (cancer de prostată metastatic sensibil la castrare (mCSPC) cu mutații ale căii de reparare a recombinării omoloage (*HRR*)), CAN-2409 plus valaciclovir (cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau ridicat), CheckMate-214 (rezultate finale, carcinom renal (RCC) avansat netratat anterior), CheckMate-901 (rezultate finale, carcinom urotelial netratat, inoperabil sau metastatic), date despre actualizarea ghidului ASCO privind terapia sistemică pentru pacienții cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) (pentru a reflecta progresele semnificative în tratament din ultimul deceniu) publicat în Journal of Clinical Oncology în mai 2025 și actualități în tratamentul de dezescaladare în cancerul de prostată oligometastatic de novo publicat în ASCO Daily News în aprilie 2025).

Cuvinte cheie: cancer de prostată sensibil la castrare, mutații ale căii de reparare a recombinării omoloage, carcinom renal, carcinom urotelial, cancer de prostată rezistent la castrare, tratament de dezescaladare.

Genitourinary cancers – the most important research prezented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025

Summary: The article presents the results, brief analysis and conclusions of the phase 3 AMPLITUDE trials (metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) with mutations in the homologous recombination repair (HRR) pathway), CAN-2409 plus valacyclovir (intermediate-risk and high-risk localized prostate cancer), CheckMate-214 (final results, previously untreated advanced renal cell carcinoma (RCC)), CheckMate-901 (final results, untreated, unresectable, or metastatic urothelial carcinoma), data on the update of the ASCO guideline on systemic therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) (to reflect significant advances in treatment over the past decade) published in the Journal of Clinical Oncology in May 2025 and updates in de-escalation treatment in oligometastatic de novo prostate cancer published in the ASCO Daily News in April 2025).

Keywords: castration-sensitive prostate cancer, homologous recombination repair pathway mutations, renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, castration-resistant prostate cancer, de-escalation treatment.

În acest articol este prezentată analiza succintă și scurte comentarii a celor mai importante cercetări dedicate tratamentului cancerelor genitourinare prezentate la Conferința anuală ASCO2025.

AMPLITUDE: Primul studiu clinic, care demonstrează o supraviețuire fără progresie (rPFS) îmbunătățită în mCSPC *HRR*-alterat cu o combinare de inhibitori PARP și tratament standard. (Gerhardt Attard, Neeraj Agarwal, Julie Graff et al. Phase 3 AMPLITUDE trial: Niraparib (NIRA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) patients (pts) with alterations in homologous recombination repair (HRR) genes. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA5006)).

Studiul AMPLITUDE de fază 3, prezentat la Reuniunea Anuală ASCO din 2025, este primul studiu, care demonstrează o îmbunătățire a rPFS la pacienții cu mCSPC și anumite modificări genetice cărora li s-a administrat un inhibitor PARP combinat cu un inhibitor al căii AR. Studiul AMPLITUDE a evaluat niraparib și acetat de abirateronă plus prednison (AAP) comparativ cu placebo plus AAP.

„Niraparib plus AAP reprezintă o opțiune terapeutică nouă și eficientă, care va fi disponibilă pentru un grup de pacienți, care prezintă cancer de prostată metastatic și ale căror tumori prezintă mutații în gene specifice implicate în repararea ADN-ului", a declarat prezentatorul Gerhardt Attard, MD, PhD, FRCP, de la Institutul de Cancer al University College London.

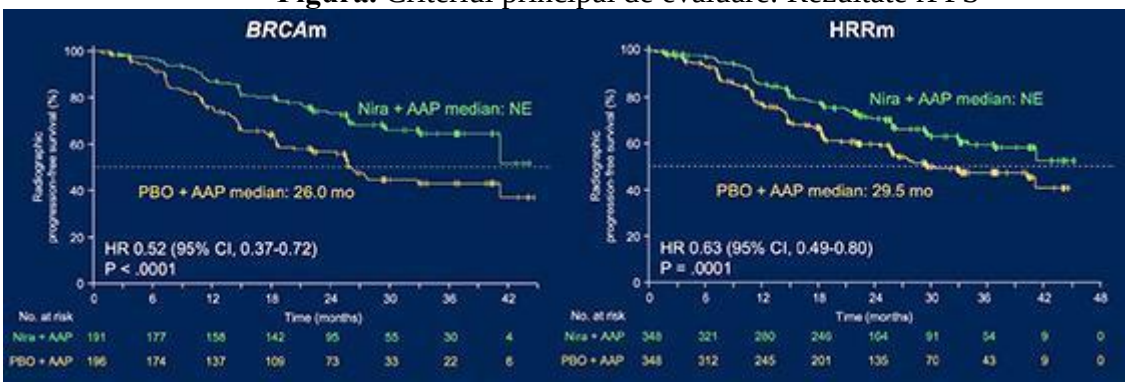
Apariția inhibitorului căii AR AAP ca tratament standard pentru pacienții cu mCSPC a dus la îmbunătățiri mult necesare ale supraviețuirii [1, 2]. Însă o treime dintre pacienții cu mCSPC care prezintă anumite mutații genetice ale căii *HRR* - cum ar fi *BRCA 1/2* - prezintă o supraviețuire generală (OS) și o PFS semnificativ mai slabe cu tratamentul cu inhibitori ai căii AR decât pacienții cu mCSPC fără aceste modificări [3]. „[mCSPC] este o boală eterogenă cu răspunsuri diverse la terapii", a spus Dr. Attard. „Există o nevoie urgentă de tratamente adaptate pacienților ale căror tumori prezintă modificări *ale HRR*." Adăugarea unui inhibitor PARP la regimul de tratament pentru acești pacienți ar putea fi o abordare pentru a realiza acest lucru. Printre studiile anterioare care au combinat inhibitorii PARP cu un inhibitor al căii AR se numără studiul MAGNITUDE de fază 3 și studiul TALAPRO-2 de fază 3, ambele tratând pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare, mai degrabă decât sensibil la castrare, cu modificări ale mutațiilor genetice *BRCA* sau ale altor mutații ale căii *HRR* [4, 5]. MAGNITUDE a evaluat dacă niraparib plus AAP a îmbunătățit supraviețuirea comparativ cu placebo plus AAP la pacienții cu mutații *HRR, și în special BRCA 1/2* . Analiza finală a datelor de 3 ani ale studiului a arătat o îmbunătățire semnificativă a rPFS mediană cu tratament în întreaga cohortă și în subgrupul cu mutații *BRCA* [4]. TALAPRO-2 a investigat talazoparib plus enzalutamidă versus placebo plus enzalutamidă la pacienții cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care primesc terapie de deprivare androgenică. La fel ca MAGNITUDE, TALAPRO-2 a constatat, că tratamentul cu inhibitor PARP a fost asociat cu o îmbunătățire a rPFS și a OS comparativ cu tratamentul standard plus placebo [5]. În plus, beneficiul OS a fost mai pronunțat la pacienții cu deficiențe genetice *HRR* .

Pentru a determina dacă inhibarea PARP a fost eficientă la populațiile cu boală sensibilă la castrare, a fost lansat studiul clinic de fază 3 AMPLITUDE. În studiul AMPLITUDE, pacienții cu mCSPC și modificări ale genei *HRR* (696 de pacienți) au fost repartizați aleatoriu fie la niraparib plus AAP (348 de pacienți), fie la placebo plus AAP (348 de pacienți). Pacienții primiseră anterior cel mult 6 luni de terapie de deprivare androgenică și/sau cel mult 6 cicluri de docetaxel. Criteriul principal de evaluare a fost rPFS evaluată de investigator; criteriile de evaluare secundare au inclus timpul până la progresia simptomatică, OS și rezultatele privind siguranța. La nivelul întregii populații studiate, riscul de progresie radiografică sau deces a fost redus cu 37% (HR 0,63, CI 95% [0,49, 0,80]; $P = 0,0001$) cu niraparib plus AAP comparativ cu placebo plus AAP (Figura).

În concordanță cu studiul MAGNITUDE, cei 55% dintre participanții la studiu cu modificări ale genelor *BRCA 1/2* care au primit niraparib plus AAP au demonstrat o supraviețuire fără progresie (rPFS) și mai bună, riscul de progresie radiografică sau deces fiind redus cu aproape jumătate (HR 0,52, CI 95% [0,37, 0,72]; $P < 0,0001$).

Joaquin Mateo, medic de la Institutul Oncologic Vall d'Hebron din Spania, a numit rezultatele inițiale „foarte promițătoare", în special pentru pacienții cu modificări ale *genei BRCA* .

Figură. Criteriul principal de evaluare: Rezultate rPFS [a]



Abrevieri : AAP, acetat de abirateronă plus prednison; *BRCA* m, mutații *BRCA* ; BICR, evaluare centrală independentă, orb; *HRR* m, mutații de reparare a recombinării omoloage; NE, neestimabil; Nira, niraparib; PBO, placebo; rPFS, supraviețuire fără progresie radiografică.

„Utilizarea inhibitorilor PARP în cancerul de prostată cu mutații *HRR* s-a dovedit a fi eficientă în stadiul avansat al bolii. Acest studiu dovedește, pentru prima dată, că inhibitorii PARP ar putea face parte din tratamentul de primă linie pentru unii pacienți", a spus el.

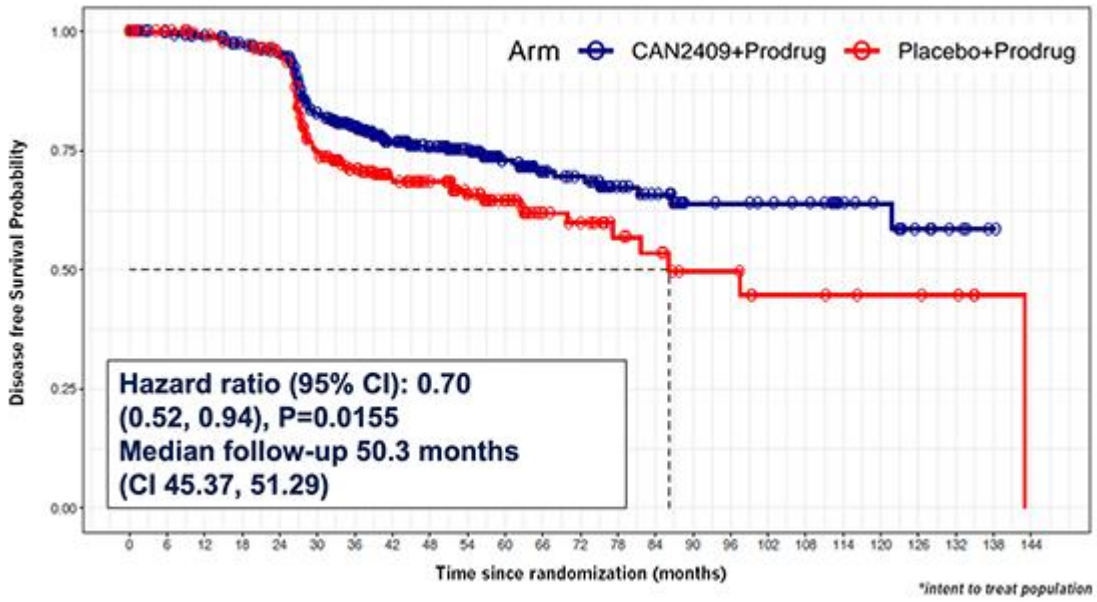
Rezultatele așteptate ale altor studii clinice care analizează inhibarea PARP combinată cu agenți direcționați către AR în cancerul de prostată în stadiu avansat ar putea oferi și mai mult sprijin pentru AMPLITUDE și pentru inhibitorii PARP în general. De exemplu, TALAPRO-3 este un studiu randomizat de fază 3, care a comparat talazoparib cu enzalutamidă cu placebo la pacienții cu mCSPC cu mutații în *BRCA* sau alte gene de reparare a deteriorării ADN-ului [6]. În plus, studiul de fază 3 EvoPAR-Prostate-01 investighează eficacitatea și siguranța administrării inhibitorului AR plus saruparib sau placebo, la alegerea investigatorului, la pacienții cu mCSPC cu cel puțin o mutație HRR [7]. Deși AMPLITUDE demonstrează în mod clar un beneficiu puternic al inhibării PARP la pacienții cu mutații *BRCA* , beneficiul la pacienții cu aberații genomice la nivelul altor gene *HRR* este mai greu de interpretat, deoarece fiecare grup de gene include un număr relativ mic de pacienți. Printre alte etape următoare ale studiului clinic, Dr. Mateo a fost de acord, că cercetătorii trebuie să aștepte ca datele privind OS să se maturizeze înainte de a stabili dacă această terapie combinată ar putea deveni noul standard pentru această populație de pacienți cu mCSPC.

Imunoterapia virală CAN-2409 sporește beneficiile pe termen lung cu o toxicitate gestionabilă în cancerul de prostată localizat nou diagnosticat. (Theodore DeWeese, Thomas Wheeler, John Sylvester et al. Phase 3, randomized, placebo-controlled clinical trial of CAN-2409+prodrug in combination with standard of care external beam radiation (EBRT) for newly diagnosed localized prostate cancer. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr 5000)).

CAN-2409 — o terapie pe bază de adenovirus care promovează moartea celulelor tumorale mediată imun — a redus riscul relativ de recurență sau deces prin cancer de prostată radiografic cu 30% atunci când a fost adăugat la radioterapia externă (EBRT) standard cu sau fără ADT de scurtă durată într-un studiu pivot randomizat de fază 3. Studiul a inclus 745 de pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau ridicat, nou diagnosticat, care au fost urmăriți ulterior timp de peste 4 ani. La momentul analizei, supraviețuirea medie fără progresie (DFS) nu fusese încă atinsă în brațul CAN-2409, dar era de 86,1 luni în brațul placebo-control (HR 0,70, CI 95% [0,52, 0,94]; *P* = 0,0155; Figura 1).

În cadrul studiului clinic, DFS a fost definită ca timpul de la randomizare până la eșecul local (pe baza biopsiei prostatei efectuate la 2 ani după tratament), eșecul regional, metastazele la distanță sau decesul din orice cauză; de notat, recurența biochimică nu a fost inclusă în această definiție. Îmbunătățirea observată a DFS pare a fi determinată în principal de o reducere a pozitivității biopsiei post-tratament. La 2 ani după EBRT, 80,4% dintre pacienții care au primit CAN-2409 au obținut un răspuns complet confirmat prin biopsie, comparativ cu 63,6% în grupul placebo (*P* = 0,0015).

Figura 1. Rezultate privind supraviețuirea fără boală.



„CAN-2409 schimbă cu adevărat regulile jocului", a declarat Dr. John E. Sylvester de la Atlantic Urology Clinics, co-investigator al studiului. „Nu a mai existat un salt înainte ca acesta în cancerul de prostată localizat de când brahiterapia ghidată prin ultrasunete a fost inovatoare la sfârșitul anilor 1980." Discutanta Angela Y. Jia, MD, PhD, de la Centrul de Oncologie Seidman al Spitalului Universitar, a subliniat importanța studiului clinic ca primul studiu de fază 3 finalizat privind terapia virală oncolitică în cancerul de prostată localizat - o nouă realizare în eforturile de a combina radioterapia și imunoterapia în acest context.

CAN-2409 este un adenovirus cu replicare defectuoasă, injectat direct în prostată, care livrează gena timidin kinazei virusului herpes simplex (HSV) celulelor tumorale prostatice. Atunci când promedicamentele anti-HSV, cum ar fi valaciclovirul, sunt administrate după CAN-2409, timidin kinaza HSV transformă promedicamentul într-un metabolit citotoxic care blochează sinteza ADN-ului și induce moartea celulară, eliberând antigene tumorale într-un micromediu tumoral stimulat imunologic. Aceasta, la rândul său, generează un răspuns specific mediat de celulele T CD8-pozitive împotriva antigenelor tumorale, servind ca o strategie de vaccinare in situ atât împotriva situsurilor tumorale țintite, cât și a celor nețintite.

Dr. Sylvester și colegii săi au evaluat CAN-2409 într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, efectuat pe bărbați cu cancer de prostate, care intenționau să primească radioterapie externă (EBRT) cu sau fără terapie de scurtă durată (ADT). În urma stratificării în funcție de grupul de risc și de utilizarea ADT, pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 2:1 pentru a primi CAN-2409 plus valaciclovir sau placebo plus valaciclovir. Pacienții din brațul experimental au primit 3 cure de injecție cu CAN-2409 sau placebo, urmate de 14 zile de valaciclovir. Fiecare cură a implicat 4 injecții cu terapia de studiu, câte una în fiecare dintre cele 4 cadrane ale prostatei. „Procedura este ușor de efectuat și bine tolerată și poate fi efectuată fie de urologi, fie de oncologi radiologi, sub ghidaj ecografic", a remarcat dr. Sylvester.

Majoritatea pacienților din studiu (85%) au prezentat boală cu risc intermediar, în timp ce restul de 15% au fost clasificați ca având risc ridicat, inclusiv aproximativ 12% cu boală în gradul Gleason > 7. A existat o repartizare egală în ceea ce privește numărul de pacienți care au primit și cei care nu au primit ADT după EBRT. Dincolo de criteriul principal de evaluare DFS, CAN-2409 a oferit beneficii suplimentare în alte domenii relevante clinic. Atunci când decesele cauzate nu de cancer de prostată au fost excluse din analiza DSF, CAN-2409 a demonstrat un beneficiu și mai mare față de placebo, cu o reducere relativă de 38% a recurenței sau a deceselor specifice cancerului de prostată (HR 0,62, CI 95% [0,44, 0,87]; *P* = 0,0046). De asemenea, semnificativ mai mulți pacienți tratați cu CAN-2409 au atins un nadir al antigenului specific prostatei care măsoară < 0,2 ng/ml comparativ cu placebo (67,1% vs 58,6%; *P* = 0,0164).

Figura 2. Rezumatul siguranței.

Preferred term	CAN-2409+prodrug (N=479)	Placebo+prodrug (N=232)	Total (N=711)
Chills	160 (33.4)	20 (8.6)	180 (25.3)
Influenza-like illness	146 (30.5)	32 (13.8)	178 (25.0)
Fever	120 (25.1)	9 (3.9)	129 (18.1)
Fatigue	87 (18.2)	35 (15.1)	122 (17.2)
Urinary frequency	58 (12.1)	34 (14.7)	92 (12.9)
Nausea	53 (11.1)	19 (8.2)	72 (10.1)
Headache	45 (9.4)	12 (5.2)	57 (8.0)
Diarrhoea	30 (6.3)	18 (7.8)	48 (6.8)
Malaise	28 (5.8)	5 (2.2)	33 (4.6)
Vomiting	26 (5.4)	3 (1.3)	29 (4.1)
Urinary urgency	19 (4.0)	16 (6.9)	35 (4.9)
Urinary tract pain	18 (3.8)	14 (6.0)	32 (4.5)

În prezent, nu sunt diferențe evidente între grupurile de studiu în ceea ce privește supraviețuirea generală, ceea ce nu este surprinzător, având în vedere perioada mediană de urmărire relativ scurtă de 50 de luni și rata scăzută a evenimentelor. Doar 2 pacienți au decedat din cauza cancerului de prostată, câte unul în fiecare grup.

În mod notabil, CAN-2409 a fost bine tolerat în comparație cu placebo (Figura 2). Cele mai frecvente evenimente adverse legate de tratament au inclus frisoane (33,4% vs 8,6%), simptome asemănătoare gripei (30,5% vs 13,8%), febră (25,1% vs 3,9%) și oboseală (18,2% vs 15,1%), dar au fost în mare parte de gradul 1 sau 2 ca severitate și tranzitorii. Puțini pacienți din oricare dintre brațele respective au prezentat evenimente adverse grave legate de tratament (1,7% vs 2,2%).

Rezultatele finale ale studiului CheckMate-214 confirmă avantajul supraviețuirii și răspunsurile durabile pentru Nivo/Ipi față de Sunitinib în carcinomul renal renal metastatic (mRCC). (Toni Choueiri, Bernard Escudier, David McDermott et al. Nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Final analysis from the phase 3 CheckMate 214 trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 4505)).

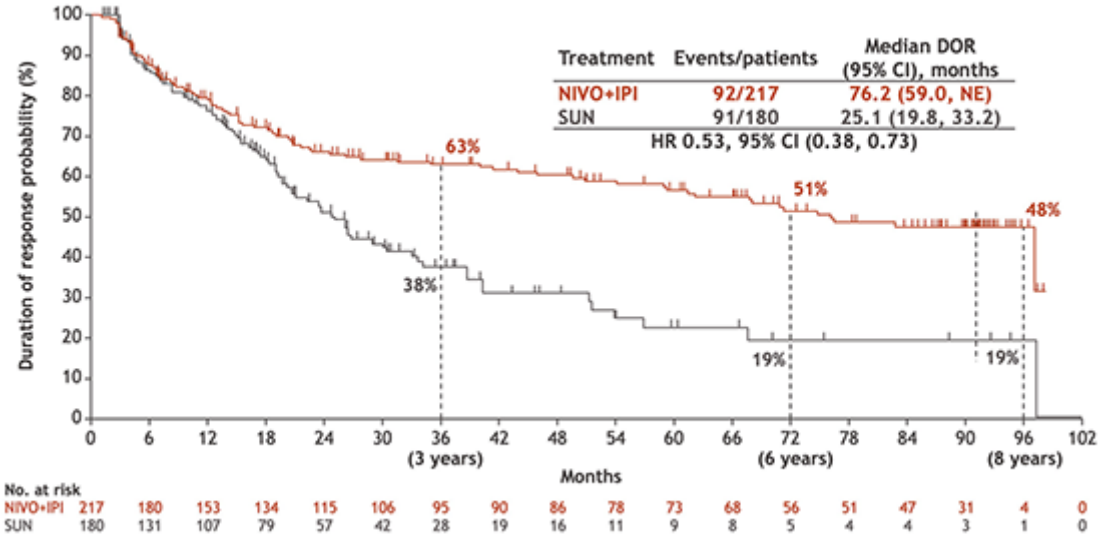
Rezultatele finale ale studiului clinic de fază 3 CheckMate-214 arată că imunoterapia combinată nivo/ipi continuă să îmbunătățească supraviețuirea generală în comparație cu sunitinib la pacienții cu CCR avansat netratat anterior. Potrivit doctorului Robert J. Motzer de la Centrul de Oncologie Memorial Sloan Kettering, care a prezentat datele, aceste rezultate finale continuă să susțină nivo/ipi ca standard pentru pacienții cu CCR avansat netratat anterior. „Există mai multe alte opțiuni disponibile bazate pe inhibarea punctelor de control imun - fie nivolumab, fie pembrolizumab plus un TKI [inhibitor de tirozin kinază] - și au existat dezbateri cu privire la care abordare este mai bună", a spus dr. Motzer. „Această prezentare evidențiază beneficiul pe termen lung și durabilitatea răspunsului pe care le-am observat cu nivolumab plus ipilimumab și profilul său relativ favorabil de efecte secundare." FDA a aprobat pentru prima dată combinația ninvo/ipi pentru pacienții cu RCC avansat cu risc slab sau intermediar în aprilie 2018, pe baza analizei primare a studiului CheckMate-214 [8]. În cadrul studiului, 1.096 de pacienți au fost repartizați aleatoriu 1:1 la ninvo/ipi, urmată de tratament de întreținere cu ninvo sau sunitinib. Rezultatele inițiale au arătat o reducere cu 37% a riscului de deces în cazul administrării ninvo/ipi, cu o rată generală de răspuns (ORR) de 42%. „Studiul inițial a fost destinat pacienților cu boală cu risc intermediar și scăzut, deoarece aceștia păreau să aibă cele mai mari dificultăți cu sunitinib și existau unele sugestii că pacienții cu fenotipuri mai agresive păreau să răspundă cel mai bine la imunoterapie", a spus dr. Motzer. „La analiza studiului, a existat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în aceste grupuri și în întregul grup ITT. În cea mai mare parte, nivo/ipi a înlocuit sunitinib ca tratament de primă

linie preferabil pentru [boala] cu risc intermediar și scăzut.” Acum, cu o perioadă mediană de urmărire de > 9 ani, s-a observat o reducere cu 29% a riscului de deces cu nivo/ipi comparativ cu sunitinib (HR 0,71, CI 95% [0,62, 0,82]) în populația ITT și o reducere cu 31% a riscului de deces la pacienții cu boală cu risc intermediar sau scăzut (HR 0,69, CI 95% [0,59, 0,81]).

Comentând aceste date finale, Tian Zhang, MD, MHS, de la Centrul Medical UT Southwestern/Centrul de Cancer Harold C. Simmons, a numit rezultatele semnificative, adăugând că „ori de câte ori avem cohorte mari de pacienți, este minunat să vedem aceste răspunsuri tardive, pe termen lung și durabile în perioada de urmărire”. La pacienții cu boală cu risc favorabil, combinația nivo/ipi a avut o tendință în favoarea nivo/ipi, cu o reducere cu 20% a riscului de deces comparativ cu sunitinib (HR 0,80, CI 95% [0,59, 1,09]). Rata de răspuns obiectiv (ORR) a rămas, de asemenea, mai mare cu nivo/ipi comparativ cu sunitinib. ORR cu nivo/ipi a fost de 39,5% comparativ cu 33,0% cu sunitinib pentru populația ITT, cu o rată de răspuns complet de 12,0%. În grupul cu risc intermediar/scăzut, ORR a fost de 42,4% cu combinația, comparativ cu 27,5% pentru sunitinib.

„Durabilitatea răspunsului este semnul distinctiv al acestui regim”, a spus dr. Motzer. În populația ITT, durata mediană a răspunsului a fost de aproape 3 ori mai lungă cu nivo/ipi comparativ cu sunitinib (76,2 vs 25,1 luni; Figura). În grupul cu risc intermediar/scăzut, durata mediană a răspunsului a fost de aproximativ 4 ori mai lungă cu combinația (82,8 vs 19,8 luni). La pacienții cu risc favorabil, durata mediană a răspunsului cu combinația a fost de aproape două ori mai lungă decât cu sunitinib (61,5 vs 33,2 luni).

Figura. DOR în populația ITT



Abrevieri : DOR, durata răspunsului; IPI, ipilimumab; ITT, intenție de tratament; NE, neevaluabil; NIVO, nivolumab; SUN, sunitinib.

„Celălalt lucru de reținut a fost că, în acest [studiu], pacienții [a căror boală] a răspuns la tratament au putut adesea să întrerupă tratamentul cu nivolumab după 2 ani”, a spus dr. Motzer. De la aprobarea inițială a nivo/ipi, mai multe alte scheme de imunoterapie combinată au primit aprobarea FDA ca I linie de tratament, cum ar fi axitinib plus pembrolizumab, nivolumab plus cabozantinib și lenvatinib plus pembrolizumab; toate acestea sunt utilizate frecvent, potrivit Dr. Zhang [9-11].

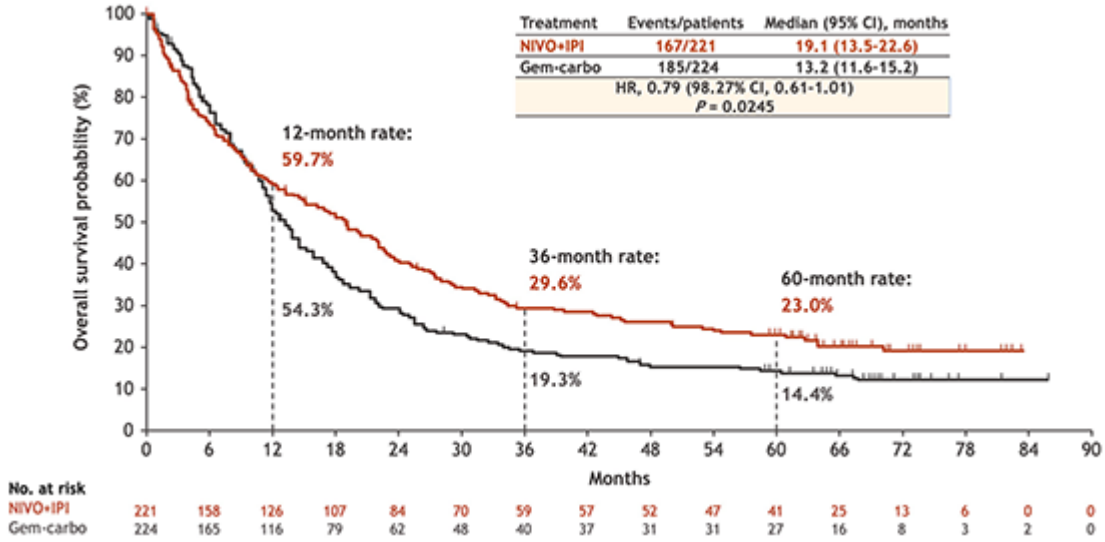
Rezultatele finale ale studiului CheckMate-901: Nivolumab plus Ipilimumab nu îmbunătățește OS în carcinomul urotelial metastatic neeligibil pentru cisplatină. (Michiel Van Der Heijden, Matthew Galsky, Thomas Powles et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs gemcitabine-carboplatin (gem-carbo) chemotherapy for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Final results for cisplatin-ineligible patients from the CheckMate 901 trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 16; abstr 4500)).

„Acesta a fost un studiu negativ, dar a prezentat mai multe aspecte interesante”, a declarat prezentatorul Michiel S. van der Heijden, MD, PhD, de la Institutul Olandez de Cancer. „Studiul a avut

2 criterii principale de evaluare: OS la [pacienții care] nu erau eligibili pentru cisplatină și la pacienții cu PD-L1 tumoral ≥ 1%, iar alfa a trebuit distribuită între cele 2 brațe. Acest lucru ar fi putut duce la o putere clinică insuficientă a criteriului de evaluare pentru [pacienții care] nu erau eligibili pentru cisplatină." Rezultatele anterioare ale studiului CheckMate-901 au indicat că nivo/ipi nu a îmbunătățit OS în comparație cu gemcitabină plus chimioterapie pe bază de platină la pacienții ale căror celule tumorale au exprimat PD-L1 ≥ 1% (HR 0,87; *P* = 0,364) [12]. În cohorta de pacienți, care nu erau eligibili pentru cisplatină, prezentată de Dr. van der Heijden, HR pentru OS a fost de 0,79 (*P* = 0,0245), cu o perioadă mediană de urmărire de 69 de luni. „Este un studiu negativ, dar rămâne important", a spus Dr. van der Heijden. „Au existat remisiuni durabile la un subset de pacienți, iar o analiză favorabilă a OS după 12 luni a arătat o activitate semnificativă cu regimul fără chimioterapie."

CheckMate-901 a fost un studiu clinic de fază 3 efectuat pe pacienți cu carcinom urotelial netratat, inoperabil sau metastatic. Studiul a inclus pacienți considerați neeligibili pentru cisplatină; acești pacienți au fost repartizați aleatoriu la tratament cu nivo/ipi, urmat de nivo (221 de pacienți) sau gemcitabină plus carboplatină (224 de pacienți). „În această analiză finală, curbele de supraviețuire pentru primele 9 până la 12 luni se suprapun, dar apoi încep să se separe", a spus Dr. van der Heijden (Figura). „În părțile ulterioare ale curbei, după 12 luni, curba pentru nivo/ipi se separă favorabil, iar apoi, la 3 ani, există o diferență de 10%"

Figura. Analiza criteriului principal de evaluare: OS la pacienții, care nu au fost eligibili pentru cisplatină



Abrevieri : carbo, carboplatină; gem, gemcitabină; ipi, ipilimumab; nivo, nivolumab; OS, supraviețuire generală.

OS la 36 de luni a fost de 29,6% pentru nivo/ipi, comparativ cu 19,3% pentru gemcitabină plus carboplatină; la 60 de luni, ratele au fost de 23,0%, respectiv 14,4%. OS mediană cu nivo/ipi a fost de 19,1 luni, comparativ cu 13,2 luni cu gemcitabină plus carboplatină. De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă între cele 2 scheme de tratament în ceea ce privește supraviețuirea fără progresare (PFS) (HR 0,90, CI 95% [0,72, 1,12]). PFS mediană a fost de 5,3 luni cu nivo/ipi și de 5,9 luni cu gemcitabină plus carboplatină. Dr. van der Heijden a remarcat, că pacienții care au răspuns la nivo/ipi au avut răspunsuri durabile. Rata de răspuns obiectiv a fost de 35,3% cu nivo/ipi comparativ cu 38,8% cu gemcitabină plus carboplatină; cu toate acestea, 14,9% dintre pacienții tratați cu nivo/ipi au obținut un răspuns complet comparativ cu 8,9% în grupul de chimioterapie. Durata mediană a răspunsului a fost de 3 ori mai lungă cu nivo/ipi 25,0 luni, comparativ cu 7,4 luni cu gemcitabină plus carboplatină. Profilul de siguranță pentru combinație a fost în concordanță cu studiile anterioare, fără a fi observate noi semnale de siguranță.

De la inițierea studiului clinic CheckMate-901, FDA a aprobat conjugatul anticorp-medicament EV plus pembro pentru pacienții cu carcinom urotelial metastatic care nu sunt eligibili pentru cisplatină; ulterior, a fost aprobat pentru toți pacienții, indiferent de eligibilitatea pentru cisplatină. Acest regim

terapeutic a devenit standardul de îngrijire pentru majoritatea pacienților [13]. „Știm că EV [plus] Pembro a depășit chimioterapia indiferent dacă pacienții erau eligibili sau neeligibili pentru cisplatină", a spus dr. Brown. „Dacă un pacient este neeligibil, am ceva foarte bun pentru el chiar acum." Strategia de acum înainte, a spus ea, este probabil imunoterapia combinată cu chimioterapia. În general, chimioterapia ajută la reducerea și stabilizarea bolii mai rapid, iar apoi imunoterapia are timp să activeze sistemul imunitar pentru un răspuns mai durabil. „Avem asta și cu EV [plus] Pembro", a spus Dr. Brown.

Opțiuni extinse de tratament pentru CRPC metastatic: Ghidul ASCO abordează testarea genetică somatică și produsele radiofarmaceutice. (Garje R, Riaz IB, Naqvi SAA, et al. Systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. Published online May 2, 2025).

Această actualizare oferă recomandări bazate pe tratamentul anterior al pacienților, precum și abordează adoptarea testelor genetice somatice și apariția radiofarmaceuticelor sau a terapiilor cu radioliganzi. Grupul de experți a discutat, de asemenea, importanța integrării îngrijirilor paliative, a oncologiei radioterapeutice și a altor specialiști mai devreme în procesul decizional, pentru a promova o abordare multidisciplinară a tratamentului. Gestionarea mCRPC s-a accelerat rapid în ultimul deceniu, oferind oncologilor o gamă mai largă de instrumente de lucru și pacienților noi oportunități pentru îmbunătățirea supraviețuirii și menținerea calității vieții. Aceste progrese semnificative au determinat ASCO să publice o actualizare a ghidurilor privind tratamentul sistemic al mCRPC [14]. „Utilizarea acestor ghiduri [actualizate] poate duce la îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienți, la o supraviețuire mai bună și la o utilizare mai eficientă a resurselor de asistență medicală", a declarat Rohan Garje, medic, copreședintele grupului de experți de la Institutul de Cancer din Miami, Baptist Health South Florida. Ghidul actualizat, intitulat „Terapia sistemică la pacienții cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare: actualizare a ghidului ASCO", a fost publicat în *Journal of Clinical Oncology* [1]. Acest ghid a utilizat o analiză sistematică activă a opțiunilor de tratament sistemic pentru mCRPC ca bază de dovezi pe care au fost formulate recomandările [15]. Cancerul de prostată este responsabil pentru peste 33.000 de decese pe an în Statele Unite, fiind al doilea cancer ca mortalitate în rândul bărbaților din SUA [16]. În special, mCRPC rămâne un diagnostic dificil, deoarece majoritatea pacienților vor dezvolta rezistență la terapia de deprivare androgenică și vor avea adesea recidive în timpul tratamentului sistemic [17]. Deși nu există un tratament curativ pentru boala avansată, în ultimul deceniu s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a înțelegerii genomicii și a mecanismelor biologice care stau la baza mCRPC [17]. Drept urmare, tratamentele și abordările pentru gestionarea bolii se extind. Aceasta include noi opțiuni de tratament (de exemplu, inhibitori PARP, chimioterapie cu cabazitaxel și imunoterapie), precum și tratamente mai intensificate care utilizează combinații duble sau triplete. Pentru a se asigura că oncologii au o mai bună înțelegere a peisajului terapeutic în continuă evoluție, ASCO a convocat un grup de experți pentru a evalua literatura de specialitate. Aceasta a reprezentat prima actualizare completă a ghidului de la publicarea sa inițială în 2014 [18]. Un grup de experți a efectuat 2 actualizări rapide în 2022 și 2023, dar acestea s-au concentrat în mare parte pe date noi privind terapia cu radioliganzi ^{177} Lutetium-PSMA-617 [19, 20]. În plus, spre deosebire de ghidul inițial și actualizările sale anterioare specifice, această actualizare amplă oferă recomandări bazate pe tratamentul anterior al pacientului.

Grupul de experți a analizat rezultatele a 22 de noi studii clinice, care au inclus inhibitori ai căii receptorilor androgenici (de exemplu, abirateronă), inhibitori PARP, chimioterapie (de exemplu, docetaxel) și imunoterapia celulară sipuleucel-T. De asemenea, încorporează cunoștințe din domenii emergente ale tratamentului mCRPC care nu existau sau erau subdezvoltate pentru populațiile cu cancer de prostată în 2014. Aceasta include necesitatea adoptării testelor genetice somatice (de exemplu, pentru modificările *BRCA1* / *2*) și apariția radiofarmaceuticelor, a terapiilor cu radioliganzi.

Deși actualizarea ghidului reflectă acum mai bine întreaga gamă de opțiuni și abordări de tratament stabilite, alte subiecte au fost prea premature pentru a fi incluse, dar cu toate acestea s-ar putea dovedi importante pentru luarea deciziilor privind tratamentul în viitor. De exemplu, un subset de pacienți poate dezvolta o variantă agresivă numită cancer de prostată neuroendocrin cu celule mici, care de obicei răspunde bine la tratamentul hormonal în combinație cu chimioterapie pe bază de platină, a remarcat Dr. Parikh. De asemenea, grupul de experți a evitat să facă recomandări privind secvențierea optimă a tratamentului, având în vedere variabilitatea criteriilor de eligibilitate ale studiilor clinice examinate. În cele din urmă, apar terapii bazate pe imunitate pentru bolile avansate, cum ar fi tratamentele direcționate

către anticorpi (de exemplu, anticorpi monoclonali) și terapia CAR T-cell [21]. Între timp, grupul de experți a căutat să se asigure că recomandările lor oferă medicilor un cadru mai cuprinzător, bazat pe dovezi, care abordează scenariile comune întâlnite în practica zilnică.

Tratamentul de dezescaladare în cancerul de prostată oligometastatic de novo: care pacienți beneficiază? (Jordan Alana Ciuro, Shahid Ahmed, and Mehmet Asim Bilen. De-escalating Treatment in De Novo Oligometastatic Prostate Cancer: Which Patients Benefit? ASCO Daily News, April 3, 2025).

Studiile retrospective de mică amploare sugerează că dezescaladarea poate fi fezabilă la pacienții care au suferit MDT [22]. În plus, ADT intermitent - o strategie care implică pauze periodice de tratament - a demonstrat rezultate oncologice non-inferioare în comparație cu ADT continuu la pacienți selectați [23]. Cu toate acestea, rolul său în boala oligometastatică de novo rămâne incert. Aceste constatări sugerează că, pentru pacienții cu remisie prelungită, boală oligometastatică tratați cu MDT și un răspuns ADT susținut, terapia intermitentă ar putea fi o abordare viabilă, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a ghida luarea deciziilor clinice. Tabelul prezintă studiile care abordează această întrebare [23-26].

Tabel. Studii cheie privind dezescaladarea terapiei în cancerul de prostată oligometastatic

Trial	Phase	Study population	Intervention	Key findings
SWOG-9346[2]	3	mHSPC	Intermittent vs continuous ADT	Intermittent ADT showed no inferiority in OS compared with continuous, with improved QOL
LIBERTAS (NCT05884398)	3 (ongoing)	mHSPC	Apalutamide + intermittent ADT vs apalutamide and continuous ADT	Aims to evaluate if intermittent ADT with apalutamide provides noninferior radiographic PFS
STOMP[3]	2	Metachronous oligometastatic prostate cancer (< 3 sites of metastasis)	MDT vs surveillance	MDT delayed initiation of ADT with median ADT-free survival of 21 mo in MDT vs 13 mo in surveillance group
ORIOLE[4]	2	Oligometastatic prostate cancer < 3 sites of metastasis	SBRT vs observation	SBRT improved PFS at 6 mo and reduced risk of new sites of disease
EORTC-2238 GUCG (DE-ESCALATE; NCT05974774)	2 (ongoing)	mHSPC with PSA decline to < 0.2 ng/mL after 6-12 mo of ADT + ARPI	Intermittent vs continuous ADT + ARPI	Aims to address noninferiority in OS
SABR-COMET[5]	2	Oligometastatic cancer with 1-5 metastatic lesions (prostate, lung, breast, and colorectal)	SABR vs standard of care	SABR improved median OS (41 mo vs 28 mo); $P = .09$
A-DREAM (NCT05241860)	2 (ongoing)	mHSPC achieving PSA < 0.2 ng/mL after 18-24 mo of ADT + ARPI	Discontinuation of ADT and ARPI	Evaluating feasibility and impact on QOL of stopping systemic therapy in select patients
EXTEND (NCT03599765)	2/3 (ongoing)	Oligometastatic prostate cancer (< 5 metastases)	MDT with or without systemic therapy vs systemic therapy alone	Evaluating the impact of MDT on PFS and OS

Abrevieri: ADT, terapie de deprivare androgenică; ARPI, inhibitor al căii receptorilor androgenici; MDT, terapie direcționată spre metastaze; mHSPC, cancer de prostată metastatic hormono-sensibil; OS, supraviețuire generală; PFS, supraviețuire fără progresia bolii; PSA, antigen specific prostatei; QOL, calitatea vieții; SABR, radioterapie ablativă stereotactică; SBRT, radioterapie corporală stereotactică.

Având în vedere eterogenitatea cancerului de prostată oligometastatic și absența unor ghiduri definitive, deciziile trebuie luate de la caz la caz, luând în considerare următorii factori.

Biologia bolilor. Cancerul de prostată oligometastatic este divers din punct de vedere biologic. Unii pacienți pot avea o evoluție a bolii mai lentă, ceea ce face ca dezescaladarea să fie o opțiune fezabilă, în special dacă răspunsul lor la terapie a fost profund și susținut. Vor fi luate în considerare următoarele: - *momentul metastazelor* - pacienții cu boală oligometastatică metacronă (adică recurență la ani după terapia locală) au adesea o evoluție mai lentă decât cei cu prezentare oligometastatică sincronă sau de novo [27]; - *markeri moleculari* — prezența mutațiilor precum *SPOP* (asociate cu un prognostic mai favorabil) versus modificările BRCA, p53, RB1 și PTEN (legate de o boală mai agresivă) poate ajuta la prezicerea comportamentului tumorii [28]; - *cinetica PSA* — traiectoria PSA în timp poate oferi, de asemenea, informații esențiale despre răspunsul la terapie. Mai exact, pacienții cu scădere rapidă a PSA și nadir PSA nedetectabil prelungit pot indica o evoluție mai lentă a bolii, ceea ce susține fezabilitatea încercărilor de dezescaladare [29]. ***MDT***. Determinarea dacă un pacient a fost supus unei MDT și are într-adevăr boală oligometastatică este esențială, în special odată cu introducerea imagisticii PET cu antigen membranar specific prostatic (PSMA), care poate detecta o povară a bolii mai mare decât imagistica convențională [30]. Impactul MDT și al terapiei sistemice întârziate în cancerul de prostată oligometastatic de novo rămâne neclar și necesită investigații suplimentare. Studiul STAMPEDE a

demonstrat rezultate îmbunătățite atunci, când terapia primară direcționată către prostată a fost adăugată la tratamentul sistemic în boala metastatică cu incidență redusă [31]. Studiile ORIOLE și STOMP au evaluat MDT în boala oligometastatică metacronă, arătând o întârziere în necesitatea ADT sistemice [24, 25]. ***Durata remisiunii.*** Perioada de timp, în care un pacient a fost în remisie ar trebui luată în considerare în deciziile privind dezescaladarea. O perioadă prelungită de PSA nedetectabil și nicio dovadă clinică sau radiografică a bolii ridică întrebarea dacă tratamentul continuu rămâne necesar. Unele studii sugerează că pacienții, care mențin o remisie timp de ani de zile sub terapie pot fi candidați potriviți pentru terapie intermitentă sau chiar pentru întreruperea tratamentului [32]. ***Reacții adverse legate de terapie.*** Terapia ADT pe termen lung este asociată cu efecte secundare substanțiale, inclusiv riscuri cardiovasculare, complicații metabolice, osteoporoză și risc de fracturi, precum și declin cognitiv și oboseală [33]. Pentru pacienții, care prezintă efecte secundare semnificative, dezescaladarea poate fi benefică pentru îmbunătățirea stării generale. La pacienții care tolerează bine terapia, decizia de a continua tratamentul trebuie cântărită în raport cu riscul potențial de progresie a bolii.

Referințe:

1. Baciarello G, Özgüroğlu M, Mundle S, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: a post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer*. 2022;162:56-64.

2. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al; STAMPEDE investigators. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):443-456.

3. Olmos D, et al. Impact of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) alterations on metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) outcomes by disease volume (Abstract 5094). Presented at: 2025 ASCO Annual Meeting; June 2, 2025; Chicago, IL.

4. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al; MAGNITUDE Principal Investigators. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3339-3351.

5. Nyberg K. Final TALAPRO-2 results: first-line talazoparib plus enzalutamide improves survival in unselected patients with mCRPC. ASCO Daily News. February 13, 2025. Accessed May 19, 2025.

6. Agarwal N, Saad F, Azad AA, et al. TALAPRO-3 clinical trial protocol: phase III study of talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Future Oncol*. 2024;20(9):493-505.

7. Chi KN, Agarwal N, Armstrong AJ, et al. Phase III, double-blind, placebo-controlled, 2-cohort, randomized study of saruparib (AZD5305) in combination with new hormonal agents in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer with and without homologous recombination repair mutation (EvoPAR-Prostate01). *J Clin Oncol*. 2024;42(16)s (suppl; abstr TPS5123).

8. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab plus ipilimumab combination for intermediate or poor-risk advanced renal cell carcinoma. April 16, 2018. Accessed May 18, 2025.

9. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab plus axitinib for advanced renal cell carcinoma. April 22, 2019. Accessed May 18, 2025.

10. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma. January 22, 2021. Accessed May 18, 2025.

11. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves lenvatinib plus pembrolizumab for advanced renal cell carcinoma. August 11, 2021. Accessed May 18, 2025.

12. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb provides update on CheckMate-901 trial evaluating opdivo (nivolumab) plus yervoy (ipilimumab) as first-line treatment for patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma. Bristol Myers Squibb. May 16, 2025. Accessed May 17, 2025.

13. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves enfortumab vedotin-ejfv with pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial cancer. U.S. Food and Drug Administration. December 15, 2023. Accessed May 17, 2025.

14. Garje R, Riaz IB, Naqvi SAA, et al. Systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. Published online May 2, 2025.
15. Naqvi SA, Anjum MU, Bibi A, et al. Systemic treatment options for metastatic castration resistant prostate cancer: a living systematic review. *medRxiv*. Published online April 16, 2025.
16. Elmehrath AO, Afifi AM, Al-Husseini MJ, et al. Causes of death among patients with metastatic prostate cancer in the US from 2000 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2119568.
17. Kulasegaran T, Oliveira N. Metastatic castration-resistant prostate cancer: advances in treatment and symptom management. *Curr Treat Options Oncol*. 2024;25(7):914-931.
18. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3436-3448.
19. Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic therapy update on ^{177}Lutetium-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO rapid recommendation. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3664-3666.
20. Garje R, Hope TA, Rumble RB, Parikh RA; Systemic therapy update on ^{177}Lutetium-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer guideline expert panel. Systemic therapy update on ^{177}Lutetium-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline rapid recommendation Q and A. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(3):132-135.
21. Wang I, Song L, Wang BY, Rezazadeh Kalebasty A, Uchio E, Zi X. Prostate cancer immunotherapy: a review of recent advancements with novel treatment methods and efficacy. *Am J Clin Exp Urol*. 2022;10(4):210-233.
22. Jadvar H, Abreu AL, Ballas LK, Quinn DI. Oligometastatic prostate cancer: current status and future challenges. *J Nucl Med*. 2022;63(11):1628-1635.
23. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1314-1325.
24. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446-453.
25. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-659.
26. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers (SABR-COMET): extended long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(4):611-616.
27. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78(12):889-895.
28. Nakazawa M, Fang M, Marshall CH, Lotan TL, Isaacsson Velho P, Antonarakis ES. Clinical and genomic features of SPOP-mutant prostate cancer. *Prostate*. 2022;82(2):260-268.
29. Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Detectable prostate-specific antigen nadir during androgen-deprivation therapy predicts adverse prostate cancer-specific outcomes: results from the SEARCH database. *Eur Urol*. 2014;65(3):620-627.
30. Glicksman RM, Metser U, Vines D, et al. Curative-intent metastasis-directed therapies for molecularly-defined oligorecurrent prostate cancer: a prospective phase Il trial testing the oligometastasis hypothesis. *Eur Urol*. 2021;80(3):374-382.
31. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-2366.
32. Maru S, Uchino H, Osawa T, Chiba S, Mouri G, Sazawa A. Long-term treatment outcomes of intermittent androgen deprivation therapy for relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197252.

33. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015; 67(5):825-836.

PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE CANCERULUI DE VEZICĂ URINARĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.77

Draguța Ilarion [1]**,** dr. șt. med., **Mustea Anatol**[1] , dr. șt. med., conf. cercet., **Popescu Constantin**[1], dr. șt. med., asist. univ., **Canțir Eugen**[1], medic morfopatolog, cat. sup.

[1] Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat:

Cancerul vezicii urinare este extrem de eterogen la nivel molecular și morfologic, iar heterogenitatea tumorii poate avea un impact asupra evoluției clinice. Examinarea histologică este frecvent dificilă din cauza problemelor tehnice. Acest studiu a fost realizat pentru a evalua particularitățile distribuției pe sex și vârstă, parametrii și tipurile histologice ale tumorilor vezicale. Astfel, în grupul de pacienți cu carcinoame de grad înalt, cu o vârstă medie de 69,2 ani, s-au apreciat dimensiuni semnificativ mai mari ale neoplasmelor vezicale, atingând o medie de 4,266 cm în dimensiunea maximă (F=20,977., P<0,001). Această valoare poate fi luată în considerare în unele cazuri clinice la pacienții cu neoplasme uroteliale papilare cu potențial malign scăzut (PUNLMP) și carcinoame uroteliale de grad scăzut de dimensiuni similare, ca indice pentru investigații morfologice suplimentare.

Cuvinte cheie: carcinoma al vezicii urinare, vârsta la diagnosticare, tip histologic, eterogenitate intratumorala.

Summary: The evolutionary aspects of Bladder Cancer

Bladder cancer is extremely heterogeneous at both the molecular and morphological levels, and tumor heterogeneity can influence the clinical course. Histological examination is often challenging due to technical limitations. The present study aimed to evaluate sex and age distribution, tumor-related parameters, and histological types of bladder cancer. Among patients with high-grade carcinomas (mean age 69.2 years), significantly larger tumor dimensions were identified, with a mean maximum size of 4.266 cm (F=20.977, P<0.001). This finding may be clinically relevant in certain cases of papillary urothelial neoplasms of low malignant potential (PUNLMP) and low-grade urothelial carcinomas of comparable size as an indicator for further morphological investigations.

Key words: bladder carcinoma, age at diagnosis, histological type, intratumoral heterogeneity.

Introducere:

Cancerul de vezică urinară (CM) este al șaptelea cel mai frecvent cancer diagnosticat în populația masculină la nivel mondial [1]. Costurile managementului cancerului de vezică urinară estimate pentru anul 2012 în Uniunea Europeană sunt în valoare de 4,9 miliarde euro [2]. Impactul socio-economic major al nozologiei date indică necesitatea investigațiilor continue în acest domeniu.

Material și metode:

A fost realizat un studiu retrospectiv a unui lot de 199 pacienți cu tumoare de vezică urinară, cu vârsta cuprinsă între 38-88 ani, tratați prin RTU-V în secția de urologie a IMSP IO, perioada anilor 2020-2025. Datele relevante precum distribuțiile pe vârstă și sex, parametrii tumorilor, precum și tipurile histopatologice, gradul de diferențiere au fost extrase din sistemul informational SIAAMS. Datele au fost analizate folosind IBM-SPSS versiunea 25.0.

Rezultate:

Lotul investigat a constat din 199 pacienți (100%), dintre care bărbați (156) - 78,4%, femei (43) – 21,6%. Leziuni benigne (cistita cronică, cistita postradiantă) în lotul de pacienți investigați s-a înregistrat în 29 cazuri (14,6%). Carcinom urotelial non-invaziv (NMIBC) Ta/Tis, T1 s-a înregistrat în 143 cazuri (71,8%), dintre care carcinom urotelial non-invaziv de vezică urinară (NMIBC), Ta/Tis – 58 cazuri (29,1%), iar carcinom urotelial non-ivaziv (NMIBC), T1 – 85 cazuri (42,7%). Cancerul vezicii urinare cu invazie musculară (MIBC), T2-3 s-a înregistrat în 27 cazuri (13,6%).

Tabel 1. Dimensiunile tumorilor, tipul histologic, repartizarea tipurilor histologice și gradului de diferențiere în dependenţă de vârstă

INDICELE		Nr.	Media	Std. deviatie		95% Interval de încredere pentru medie		Min	Max
						Limită inferioară	Limită superioară		
Dimensiunile tumorilor în dependenţă de gradul de diferenţiere	Leziuni benigne (cistita cronică, cistita postradiantă)	9	1,759 cm.	1,6097	0,2989	1,146	2,371		6,0
	Neoplasme uroteliale papilare cu potenţial malign scăzut (PUNLMP)	5	2,676 cm.	1,3641	0,1839	2,308	3,045		8,0
	Carcinoame de grad scăzut	54	3,791 cm.	1,7956	0,2444	3,301	4,281	1,0	10,0
	Carcinoame de grad înalt (high grade)	1	4,266 cm.	1,5904	0,2036	3,858	4,673		
	Total	**99**	**3,332 cm.**	**1,8197**	**0,1290**	**3,078**	**3,587**		
Tipurile histologice și gradului de diferențiere în dependență de vârstă	Leziuni benigne (cistita cronică, cistita postradiantă)	9	66,103 ani	9,1860	1,7058	62,609	69,598		
	Neoplasme uroteliale papilare cu potenţial malign scăzut (PUNLMP)	5	65,691 ani	10,1851	1,3734	62,937	68,444	42,0	84,0
	Carcinoame de grad scăzut	4	69,926 ani	8,3685	1,1388	67,642	72,210	49,0	88,0

	Carcinoame de grad înalt (high grade)	1	69,2 30 ani	8,71 47	1,11 58	66,9 98	71,4 61	48,0	85,0
	Total	**99**	**67,98 5 ani**	**9,245 0**	**0,655 4**	**66,69 3**	**69,27 7**	**38,0**	**88,0**

Vârsta medie în grupul de bolnavi cu leziuni benigne ale vezicii urinare a fost 66,1 ani, vârsta medie a pacienților cu neoplasme uroteliale papilare cu potențial malign scăzut (PUNLMP) apreciată de 65,7 ani, carcinoame de grad scăzut si cu grad înalt de diferențiere (high grade) înregistrate în grupele medii de vârstă 69,9 și 69,2 ani corespunzător. Leziuni benigne au fost diagnosticate în 29 cazuri (cistita cronică, cistita postradiantă). Neoplasme uroteliale papilare cu potential malign scăzut (PUNLMP) – 55 cazuri, carcinoame de grad scăzut - 54 cazuri, carcinoame de grad înalt (high grade) - 61 cazuri

S-au apreciat diferențe veridice între dimensiunile tumorilor la pacienții cu diferit grad de diferențiere. Astfel, în grupul de bolnavi cu carcinoame de grad înalt de diferențiere (high grade) se atestă dimensiuni veridic mai elevate ale neoplasmelor vezicale comparativ cu restul grupurilor, atingînd în dimensiune maximă un mediu de 4,266 cm (F=20,977., P<0,001). Leziuni benigne (cistita cronică, cistita postradiantă) și neoplasme uroteliale papilare cu potențial malign scăzut (PUNLMP) au fost înregistrate mai frecvent în grupele pacienților mai tineri, 65-66 ani. În grupurile 69,9 și de 69,2 ani s-au diagnosticat mai des carcinoame uroteliale de grad scăzut și cu grad înalt de diferențiere.

Discuții:

Aproximativ 75% dintre pacienții cu tumori ale vezicii urinare prezintă leziuni limitate la mucoasă (stadiul Ta, CIS) sau submucoasă (stadiul T1); la pacienții cu vârsta mai tânără, acest procent este chiar mai mare [3]. Cancerul de vezică urinară este extrem de eterogen la nivel molecular și morfologic, iar eterogenitatea tumorii poate avea impact asupra parcursului clinic [4]. Gradul de diferențiere este considerat unul dintre cei mai importanți factori prognostici în cancerul de vezică urinară [5,6,7]. Examinarea histologică frecvent este dificilă din cauza problemelor tehnice (fragmente tisulare mici, mai ales dacă acestea sunt deteriorate termic în timpul preparării). La fel, aprecierea similară între diferiți specialiști de profil a caracteristicilor histologice ale cancerului vezicii urinare este de aproximativ 60%, în timp ce indicele dat pentru gradul de invazivitate se ridică la 75%. Morfologia tisulară neechivocă poate rezulta și din similaritatea histologică a unor tumori sau din diferențierea celulară scazută în țesut [8]. Actualmente, examenul histopatologic este apreciat drept cea mai bună modalitate pentru dezvăluirea tipului, gradului de diferențiere și a extinderii cancerului în țesutul afectat. Avînd în veder considerentele expuse anterior sunt necesare noi abordări pentru îmbunătățirea rezultatelor acestei testări.

Concluzii:

Carcinomul vezicii urinare în lotul investigat de pacienți se determină cel mai frecvent în a 6-a decadă de viață, cu preponderența masculină. În grupul de pacienți cu carcinoame uroteliale de grad înalt (high grade), cu vârsta medie 69,2 ani se atestă dimensiuni veridic mai elevate ale neoplasmelor vezicale, atingînd în dimensiune maximă un mediu de 4,266 cm (F=20,977., P<0,001). Această valoare ar putea fi luată în calcul în unele cazuri clinice la pacienții cu neoplasme uroteliale papilare cu potențial malign scăzut (PUNLMP) și carcinoame uroteliale de grad scăzut cu dimensiuni similare ca indice pentru investigații morfologice suplimentare.

Bibliografie:

1. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. World Health Organization. 2021. https://shorturl.at/bvfpj

2. Comperat, E., *et al.* Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch, 2015. 466: 589. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697540

3. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. Eur Urol. 2016;69:438-47.

4. Faltas BM, Prandi D, Tagawa ST, Molina AM, Nanus DM, Sternberg C, et al. Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma. *Nat Genet*. 2016;48(12):1490–9.

Crossref PubMed Web of Science Google Scholar

5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Urinary and male genital tumours. International Agency for Research on Cancer 5th Edn.; Vol 8. 2022.

https://publications.iarc.fr/610

6. EAU Guidelines NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (Ta,T1, AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2025

7. Prognostic value and reproducibility of different microscopic characteristics in the WHO grading systems for pTa and pT1 urinary bladder urothelial carcinomas Vebjørn Kvikstad, Ok Målfrid Mangrud, Einar Gudlaugsson, Ingvild Dalen, Hans Espeland, Jan P. A. Baak & Emiel A. M. Janssen *Diagnostic Pathology* volume 14, Article number: 90 (2019)

8. Evaluation of grade and invasiveness of bladder urothelial carcinoma using infrared imaging and machine learning Monika Kujdowicz, David Perez-Guaita, Piotr Chlosta, Krzysztof Okon and Kamilla Malek December 2022 The Analyst 148(2) DOI:10.1039/d2an01583h

TRATAMENT CHIRURGICAL AL TUMORILOR GLANDELOR SUPRARENALE

https://doi.org/10.67266/onco25.78

Piterschi Alexandru [1], dr. șt. med., **Mustea Anatolie**, dr. șt. med., **Gorincioi Ghenadie**, MD, **Vasiliev Vladislav**, MD, **Stascoveac Iadviga**, MD.

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Majoritatea formațiunilor de volum la nivelul glandelor suprarenale sunt descoperite întâmplător, prin investigații imagistice efectuate din alte motive decât suspiciunea de boală endocrină. Cel mai frecvent, aceste leziuni sunt adenoame adrenocorticale nefuncționale din punct de vedere hormonal, care nu necesită nicio formă de tratament. Pe de altă parte, există un grup de tumori maligne, primare (precum carcinomul adrenocortical sau feocromocitomul) sau metastatice, care impun o abordare chirurgicală și medicală complexă.

Material și metode. Pentru această cercetare au fost colectate datele din sistemul informațional al instituției IMSP Institutul Oncologic (SIAAMS), perioada 2016–2025. Au fost analizate datele epidemiologice ale pacienților, tipul morfologic al tumorii, dimensiunea, statutul hormonal și particularitățile clinice.

Rezultate. Au fost identificați 69 de pacienți, cu vârste cuprinse între 28 și 78 de ani (media 58,28 ± 1,59 ani). Vârsta medie a pacienților cu tumori maligne a fost de 52,21 ± 1,69 ani, iar a celor cu tumori benigne de 62,7 ± 1,61 ani. Diametrul mediu tumoral a fost de 54,91 ± 3,61 mm (minim 15 mm, maxim 180 mm). Pentru tumorile maligne diametrul mediu a fost de 63,34 ± 3,64 mm, iar pentru cele benigne de 48,8 ± 3,01 mm. Hipertensiunea arterială a fost prezentă în 52,17% (36) dintre cazuri. În 92,75% (64) dintre cazuri s-a practicat adrenalectomie totală sau parțială, în 1,45% (1 caz) s-a efectuat rezecție transuretrală de vezică urinară pentru un paragangliom ectopic, iar în 5,80% (4 cazuri) doar biopsia tumorii. Distribuția pe sexe a fost: 46,38% bărbați (32 cazuri) și 53,62% femei (37 cazuri). Tumorile mai mari de 4 cm au reprezentat 63,77% din cazuri, iar cele sub 4 cm – 36,23%. Majoritatea tumorilor (58,21%, n=39) au fost benigne, restul (41,79%, n=28) au fost maligne (primare și metastatice). Tipurile morfopatologice au fost: adenom adrenocortical – 37,31% (25 cazuri), hemangiom cavernos – 5,97% (4 cazuri), mielolipom – 5,97% (4 cazuri), chist endotelial – 1,49% (1 caz), feocromocitom – 17,91% (12 cazuri), carcinom adrenocortical – 8,96% (6 cazuri), metastaze – 15,15% (10 cazuri). Tumorile metastatice au provenit cel mai frecvent din carcinom renocelular (10,61%, n=7), adenocarcinom colonic (3,03%, n=2) și carcinom endometrial (1,52%, n=1).

Concluzii. În seria noastră de cazuri s-a observat o frecvență mai mare a tumorilor metastatice decât cea raportată în literatură, fapt explicabil prin specificul instituției medicale. De asemenea, tumorile maligne, comparativ cu cele benigne, au fost diagnosticate la o vârstă mai tânără și au prezentat dimensiuni mai mari.

Cuvinte-cheie. Tumori suprarenaliene, carcinom adrenocortical, feocromocitom.

FACTORI PREDICTIVI AI MARGINII CHIRURGICALE POZITIVE DUPĂ PROSTATECTOMIA RADICALĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.79

Piterschi Alexandru [1], dr. șt. med., **Mustea Anatolie,** dr. șt. med., **Gorincioi Ghenadie**, MD, **Vasiliev Vladislav**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Cancerul de prostată reprezintă al doilea cel mai frecvent tip de cancer la bărbați și una dintre principalele cauze de mortalitate oncologică. Standardul de aur pentru tratamentul bolii localizate îl constituie prostatectomia radicală. Prezența marginii chirurgicale pozitive (R1), definită prin identificarea celulelor tumorale la nivelul marginii specimenului chirurgical, este considerată un factor predictiv independent pentru recurența biochimică și locală, precum și pentru necesitatea tratamentului adjuvant.

Scop. Obiectivul studiului a fost de a determina frecvența marginilor chirurgicale pozitive după prostatectomia radicală și de a identifica factorii de risc preoperatori și histopatologici asociați acestora.

Material și metode. Studiul a inclus 100 de pacienți consecutivi tratați prin prostatectomie radicală în cadrul secției de urologie a Institutului Oncologic în perioada 2024–2025. Intervențiile au fost realizate de trei chirurgi experimentați. Analiza a vizat: vârsta, nivelul PSA, gradul ISUP, invazia perineurală și limfovasculară, numărul și procentul de fragmente pozitive la biopsie, stadiul morfopatologic (pT), statusul marginilor chirurgicale (R) și afectarea ganglionilor limfatici (pN).

Rezultate. Margini chirurgicale pozitive au fost identificate la 8 pacienți (8%). Doar un caz (12,5%) a fost asociat cu pT2, restul (87,5%) fiind diagnosticate la pacienți cu boală local avansată pT3 (pT3b: 71,4%; pT3a: 28,6%). Vârsta medie a pacienților cu R1 a fost 69,0 ± 7,2 ani, comparativ cu 66,6 ± 6,6 ani la pacienții R0. Valoarea PSA medie a fost 14,0 ± 8,7 ng/ml pentru R1 și 12,4 ± 6,9 ng/ml pentru R0. Numărul mediu de fragmente bioptice pozitive a fost mai mare în grupul R1 (7,6 ± 3,5) față de R0 (5,5 ± 6), iar procentul de afectare tumorală a fost, de asemenea, superior (63,6% ± 28,8 vs. 47,8% ± 23,0). Invazia perineurală a fost prezentă la 62,5% dintre pacienții cu R1 și 54,3% dintre cei cu R0, iar invazia limfovasculară la 25% și respectiv 23,9%. Distribuția gradelor ISUP pentru R1 a fost: ISUP 2 – 62,5%, ISUP 3 – 25%, ISUP 4 – 12,5%. Pentru R0, repartiția a fost: ISUP 1 – 19,6%, ISUP 2 – 42,4%, ISUP 3 – 31,5%, ISUP 4 – 6,5%.

Concluzie. Marginea chirurgicală pozitivă după prostatectomia radicală a fost identificată în 8% dintre cazuri, fiind asociată în principal cu stadiul pT3 și cu un număr mai mare și un procent mai ridicat de fragmente pozitive la biopsie. Rezultatele subliniază importanța evaluării preoperatorii atente și a identificării factorilor predictivi, în vederea optimizării selecției pacienților și a strategiilor terapeutice.

Cuvinte-cheie. Cancer de prostată, prostatectomie radicală, margine chirurgicală.

FEOCROMOCITOMUL MALIGN, DE LA DIAGNOSTIC LA TRATAMENT

https://doi.org/10.67266/onco25.80

Robu Alexei[1], d.ș.m., **Clecicov Marta**, d.ș.m., **Zabunov Alexandr**, MD, **Corj Liliana**, MD, **Marciuc Lidia**, MD.

[1] Institul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Feocromocitomul este o tumoră rară care provine din celulele cromafine din medulosuprarenală. Manifestările clinice ale feocromocitoamelor provin din supraproducția de catecolamine. Feocromocitoamele pot fi benigne sau maligne și sunt adesea asociate cu sindroame familiale precum neurofibromatoza de tip 1, neoplazia endocrină multiplă de tip 2 și boala von Hippel-Lindau.

Scopul: analiza, evaluarea , diagnosticul și tratamentul pacienților afectați cu feocromocitom. **Materiale si metode:** Sinteza informatiei din ghiduri si a literaturii internaționale, bazata pe studii si inovații in domeniul respectiv.

Rezultatele: Algoritmul de diagnostic include consecutiv si obligatoriu teste hormonale, combinate cu tehnicele imagistice moderne (CT, RMN, PET CT), precum si screeningul la alterații genetice, sunt esentiale pentru diagnosticul de certitudine si inițierea unui tratament precoce si adecvat. Tratamentul de baza ramîne chirurgical (de elecție laparoscopic). In formele metastatice sunt folosite terapia cu radionuclizi, chimioterapia ramîne o metoda de elecție in, in mod special pentru formele fulminante, imposibilitatea tratamentului chirurgical si rezistenta la tratamentul cu radionuclizi, terapie targhetata (Sunitinib, Cabozantinib, Lenvatinib) precum si imunoterapia (Pembrolizumab), aduc rezultate promițătoare in supravețuirea pacienților.

Concluzii: Pacienții cu feocromocitom prezintă riscul apariției numeroaselor complicații, ceea ce face ca identificarea și gestionarea timpurie să fie esențiale pentru reducerea morbidității și mortalității. O abordare colaborativă între profesioniștii din domeniul sănătății este crucială pentru a asigura o îngrijire centrată pe pacient și a îmbunătăți rezultatele generale.

Cuvinte-cheie: biomarkeri, chimioterapie, biologie moleculară, factor prognostic, chirurgie, terapie țintă.

Malignant Pheochromocytoma, from Diagnosis to Treatment

Introduction: Pheochromocytoma is a rare tumor that originates from chromaffin cells in the adrenal medulla. The clinical manifestations of pheochromocytomas result from catecholamine overproduction. Pheochromocytomas can be benign or malignant and are often associated with familial syndromes such as type 1 neurofibromatosis, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel–Lindau disease.

Objective: To analyze, evaluate, diagnose, and treat patients affected by pheochromocytoma. **Materials and Methods:** A synthesis of guideline-based information and international literature, relying on studies and innovations in the respective field.

Results: The diagnostic algorithm consecutively and obligatorily includes hormonal tests combined with modern imaging techniques (CT, MRI, PET-CT), as well as screening for genetic alterations. These are essential for establishing a definitive diagnosis and initiating early and adequate treatment. The mainstay of treatment remains surgery (preferably laparoscopic). In metastatic forms, radionuclide therapy is used; chemotherapy remains a method of choice, especially for fulminant cases, surgical inoperability, or resistance to radionuclide therapy. Targeted therapy (Sunitinib, Cabozantinib, Lenvatinib) as well as immunotherapy (Pembrolizumab) show promising results in improving patient survival.

Conclusions: Patients with pheochromocytoma are at risk of developing numerous complications, making early identification and management essential to reduce morbidity and mortality. A collaborative approach among healthcare professionals is crucial to ensure patient-centered care and to improve overall outcomes.

Keywords: biomarkers, chemotherapy, molecular biology, prognostic factor, surgery, targeted therapy.

PELVECTOMIE ANTERIOARĂ CU REZECȚIE DE RECT ȘI DERIVAȚIE URINARĂ DE TIP BRICKER. PREZENTARE DE CAZ CLINIC

https://doi.org/10.67266/onco25.81

Vladislav Vasiliev [1], MD, **Piterschi Alexandru**, dr. șt. med., **Gorincioi Ghenadie**, MD, **Ciobanu Marcel**, dr. șt. med., **Mustea Anatolie,** dr. șt. med.

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Exenteraţia pelvină este una dintre cele mai complexe intervenţii chirurgicale radicale, utilizată în special în tratamentul neoplaziilor pelvine avansate cu invazie în organele vecine. Procedura presupune rezecţia completă sau parţială a organelor tractului genital intern, a vezicii urinare şi a rectului, fiind urmată de reconstrucţii digestive şi urinare adaptate extensiei rezecţiei. Această lucrare prezintă indicaţia chirurgicală, particularităţile cazului şi rezultatele postoperatorii.

Material şi metode. Prezentăm cazul unei paciente de 73 de ani, diagnosticată în 2021 cu cancer de col uterin, tratată prin histerectomie totală. Ulterior în anul 2024 pacienta s-a prezentat cu acuze la scurgeri urinare prin vagin. Bilanţul imagistic (CT) a evidenţiat progresie locală cu invazie a vaginului, peretelui posterior vezical şi a rectului. Examinarea clinică a confirmat caracterul operabil al blocului tumoral, iar explorarea endoscopică cu biopsie a demonstrat progresia bolii cu invazie vezicală şi formare de fistulă vezico-vaginală.

Rezultate. S-a efectuat pelvectomie anterioară cu rezecţie de rect, limfadenectomie radicală şi derivare urinară de tip conduit ileal (Bricker). S-a practicat rezecţia rectosigmoidului cu anastomoză termino-terminală şi ileostomă de protecţie, ulterior închisă cu restabilirea continuităţii intestinale. Examenul histopatologic a evidenţiat carcinom scuamos slab diferenţiat pT4aN0 R0 G3. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, fără complicaţii majore, iar la controlul la 12 luni pacienta era fără recidivă.

Concluzii. Exenteraţiile pelvine, deşi asociate cu o morbiditate crescută şi impact funcţional important, rămân o opţiune terapeutică viabilă în neoplaziile pelvine local avansate, oferind şanse reale de supravieţuire şi îmbunătăţirea calităţii vieţii. Selecţia atentă a pacienţilor, consilierea preoperatorie şi realizarea intervenţiilor în centre specializate sunt esenţiale pentru obţinerea unor rezultate favorabile.

Cuvinte-cheie. pelvectomie anterioară, derivaţie urinară Bricker, exenteraţie pelvină.

DIATERMOCOAGULAREA ÎN METAPLAZIA SCUAMOASĂ A VEZICII URINARE: EFICACITATE CLINICĂ ȘI RISCUL RECURENȚEI

https://doi.org/10.67266/onco25.82

Bostan Mihaela-Roxana[1], MD.

[1] USMF „Nicolae Testemiţanu”

Introducere: Metaplazia scuamoasă non-keratinizantă a vezicii urinare reprezintă o modificare benignă a uroteliului, frecvent asociată cu inflamația cronică determinată de infecții urinare recurente sau iritații mecanice cronice. Această afecțiune se manifestă prin simptome urinare severe, inclusiv sindromul durerii pelvine cronice, care compromit semnificativ calitatea vieții pacientelor. Datorită caracterului său benign, confirmat prin aspectul cistoscopic caracteristic, metaplazia scuamoasă non-keratinizantă nu necesită investigații histologice suplimentare de rutină, diagnosticul fiind stabilit exclusiv prin cistoscopie. Diatermocoagularea endoscopică este o metodă terapeutică consacrată, utilizată pentru ablația leziunilor metaplazice, cu scopul de a reduce manifestările clinice și de a preveni recurența. Persistența simptomatologiei post-intervenție poate fi atribuită inflamației reziduale sau mecanismelor neurogene, însă diatermocoagularea contribuie semnificativ la ameliorarea stării clinice.

Scopul lucrării: Evaluarea eficacității tratamentului prin diatermocoagulare endoscopică în ameliorarea simptomelor clinice și reducerii riscului de recidivă în metaplazia scuamoasă a vezicii urinare.

Materiale și metode: Studiul a inclus 31 de paciente diagnosticate cu metaplazie scuamoasă non-keratinizantă a vezicii urinare, supuse diatermocoagulării endoscopice în Secția de Urologie a Spitalului Clinic Republican „T. Moșneaga” între 2022 și 2025. Diagnosticul a fost confirmat prin cistoscopie, urmată de diatermocoagularea endoscopică a leziunilor, fără a fi necesară biopsia, având în vedere aspectul caracteristic și natura benignă a leziunilor. Pacientele au fost monitorizate postoperator prin cistoscopie de control și evaluare clinică periodică la 3 luni.

Rezultate: Dintre cele 31 de paciente tratate prin diatermocoagulare, 26 (83,9%) au prezentat ameliorarea semnificativă a simptomelor vezicale. Recidiva metaplaziei a fost observată la 3 paciente (9,7%), indicând o rată scăzută a recurenței. Cinci paciente (16,1%) au raportat persistența sindromului durerii pelvine cronice, fără semne de recidivă, posibil asociată cu inflamația cronică reziduală sau etiologie neurogenă.

Concluzii: Diatermocoagularea endoscopică reprezintă o metodă terapeutică eficientă pentru tratamentul metaplaziei scuamoase non-keratinizante a vezicii urinare, contribuind la reducerea semnificativă a manifestărilor clinice și la prevenirea recurenței în majoritatea cazurilor. Caracterul benign al afecțiunii, confirmat cistoscopic, elimină necesitatea biopsiei de rutină, simplificând abordarea diagnostică. Persistența durerii pelvine cronice la un subgrup de paciente evidențiază necesitatea unor strategii terapeutice complementare, axate pe managementul inflamației cronice sau al mecanismelor neurogene. Monitorizarea clinică pe termen lung este indispensabilă pentru optimizarea rezultatelor terapeutice și pentru gestionarea adecvată a simptomatologiei persistente.

Keywords: chronic inflammation, cystoscopy, fulguration, neurogenic pain, pelvic pain, trigonitis, urinary symptoms, urothelium.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI DE PROSTATĂ LOCAL AVANSAT

https://doi.org/10.67266/onco25.83

Piterschi Alexandru[1], dr. șt. med, **Anatolie Mustea**, dr. șt. med., **Gorincioi Ghenadie,** MD, **Vasiliev Vladislav**, MD.

[1]Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Tratamentul chirurgical al cancerului de prostată local avansat reprezintă un subiect intens discutat, deoarece pacienții se află la limita dintre boala cu potențial curativ și cea cu risc crescut de progresie. Ghidurile Asociației Europene de Urologie și ale NCCN (National Comprehensive Cancer Network) consideră prostatectomia radicală o opțiune de tratament în cancerul local avansat la pacienții atent selectați, dar subliniază că, de regulă, este necesară o abordare multimodală.

Scop. Scopul acestui studiu a fost de a raporta rezultatele oncologice ale pacienților supuși prostatectomiei radicale în cadrul serviciului nostru și de a evalua rolul acesteia la pacienții cu cancer de prostată local avansat.

Material și metode. Studiul a inclus 100 de pacienți consecutivi, tratați chirurgical prin prostatectomie radicală în secția de urologie a Institutului Oncologic, în perioada 2024–2025. Au fost analizați următorii parametri: vârsta, valoarea PSA, stadiul morfopatologic (pT), statutul marginilor chirurgicale (R), implicarea ganglionilor limfatici pelvini (pN), gradul ISUP (Societatea Internațională de Patologie Urologică), prezența invaziei perineurale și limfovasculare.

Rezultate. Dintre cei 100 de pacienți operați, 51 (51%) au fost diagnosticați postoperator cu cancer local avansat pT3. Vârsta medie a pacienților a fost de 67,2±6,8 ani (50–78). Valoarea medie a PSA a fost de 13,2±6,6 ng/ml (3,9–31,2). Extensia extraprostatică (pT3a) a fost diagnosticată la 39,2% (20 de cazuri), iar afectarea veziculelor seminale (pT3b) la 60,8% (31 de cazuri). Invazia perineurală a fost prezentă la toți pacienții (100%), iar cea limfovasculară în 37,3% (19 cazuri). Distribuția conform gradelor de grup ISUP a fost următoarea: ISUP 2 – 17,6% (9 cazuri), ISUP 3 – 60,8% (31 cazuri), ISUP 4 – 17,6% (9 cazuri), ISUP 5 – 3,9% (2 cazuri). Numărul mediu de ganglioni înlăturați prin limfodisecție a fost de 15,2. Metastaze ganglionare regionale (pN1) au fost diagnosticate în 29,4% (15 cazuri). Margini chirurgicale pozitive (R1) au fost identificate în 13,7% (7 cazuri), dintre care 28,6% (2 cazuri) la pacienții pT3a și 71,4% (5 cazuri) la pacienții pT3b.

Concluzii. Prostatectomia radicală poate reprezenta o opțiune terapeutică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat.

Cuvinte-cheie. Cancer de prostată local avansat, prostatectomie radicală.

CANCERELE GINECOLOGICE

PERSPECTIVE ASUPRA CARCINOMULUI SEROS OVARIAN PRIN INTERMEDIUL BIOMARKERILOR IMUNOHISTOCHIMICI

https://doi.org/10.67266/onco25.84

Pînzaru Valeria [1,2], med. rez. Oncologie, asist. univ., student doctorand, **Mărițoi Tatiana**[1,2,3], student doctorand, cercetător științific, **David Valeriu**[1,2] dr. șt. med., conf. univ., **Foca Ecaterina**[1], dr. șt. med., conf. univ., **Tripac Irina**[4] ,dr. hab. șt. med., **Iliadi-Tulbure Corina**[5], dr. șt. med., conf. univ., **Șaptefrați Lilian**[1,2], dr. hab. șt. med., prof. univ.

[1] Catedra de histologie, citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[2] Laboratorul de Morfologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

[3] Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova

[4] Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

[5] Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Carcinomul seros ovarian, în formele sale de grad înalt (HGSC) și grad scăzut (LGSC), reprezintă cea mai frecventă și agresivă formă de neoplasm epitelial ovarian. Biologia sa complexă este determinată de alterări genetice și de expresia unor biomarkeri imunohistochimici cu valoare diagnostică, prognostică și terapeutică.

Materiale și metode. A fost realizată o revizuire sistematică a literaturii științifice publicate între 2010 și 2025, prin interogarea bazelor de date internaționale (PubMed, Scopus, Web of Science). Au fost incluse studii care au investigat expresia imunohistochimică a markerilor EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER și PR în carcinomul seros ovarian, cu accent pe metodologia utilizată, tipul de anticorpi, scorurile de evaluare și corelațiile clinico-patologice.

Rezultate. Expresia receptorilor estrogenici (ER) și progesteronici (PR) este heterogenă, cu o prevalență mai mare pentru ER, fiind asociată cu sensibilitatea la terapiile hormonale, în special în LGSC și în recidive. EGFR este supraexprimat în stadiile avansate și în tumorile de grad înalt, având valoare prognostică negativă, însă eficiența terapeutică a inhibitorilor EGFR rămâne limitată. HER2 prezintă o expresie redusă în carcinomul seros, fiind implicat în forme agresive, dar cu un beneficiu terapeutic restrâns. HER3 are o expresie crescută, cu rol adaptativ în recidivă și progresie tumorală, fiind considerat o țintă promițătoare pentru terapii inovatoare. Ki-67 se corelează cu proliferare tumorală accelerată, grad histologic crescut și supraviețuire globală redusă, confirmându-și valoarea prognostică. Mutațiile p53 sunt aproape universale în HGSC, fiind asociate cu rezistența la chimioterapia pe bază de platină și cu un prognostic nefavorabil.

Concluzii. Expresia imunohistochimică a biomarkerilor analizați oferă informații esențiale despre biologia tumorală și comportamentul clinic al carcinomului seros ovarian. Integrarea acestor markeri în algoritmii de tratament personalizat poate optimiza stratificarea prognostică și selecția terapeutică, contribuind la consolidarea principiilor oncologiei de precizie în practica gineco-oncologică.

Cuvinte-cheie: carcinom seros ovarian; imunohistochimie; biomarkeri; prognostic; terapie personalizată.

Abstract

Introduction. High-grade serous carcinoma (HGSC) and low-grade serous carcinoma (LGSC) represent the most common and aggressive forms of epithelial ovarian neoplasms. Their complex biology is determined by genetic alterations and by the expression of immunohistochemical biomarkers with diagnostic, prognostic, and therapeutic value.

Materials and Methods. A systematic review of the scientific literature published between 2010 and 2025 was conducted through searches of international databases (PubMed, Scopus, Web of Science). Studies investigating the immunohistochemical expression of EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER, and PR in ovarian serous carcinoma were included, with emphasis on methodology, type of antibodies used, scoring systems, and reported clinicopathological correlations.

Results. The expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) is heterogeneous, with a higher prevalence of ER, and is associated with sensitivity to hormonal therapies, particularly in LGSC and recurrent disease. EGFR is overexpressed in advanced stages and high-grade tumors, showing negative prognostic value, although the therapeutic efficacy of EGFR inhibitors remains limited. HER2 exhibits low expression in serous carcinoma, being involved in aggressive forms but with restricted therapeutic benefit. HER3 shows high expression, with an adaptive role in recurrence and tumor progression, making it a promising target for innovative therapies. Ki-67 correlates with increased tumor proliferation, higher histological grade, and reduced overall survival, confirming its prognostic significance. p53 mutations are almost universal in HGSC, being associated with platinum-based chemotherapy resistance and unfavorable prognosis.

Conclusions. The immunohistochemical expression of the analyzed biomarkers provides essential insights into tumor biology and clinical behavior of ovarian serous carcinoma. Their integration into personalized treatment algorithms may optimize prognostic stratification and therapeutic selection, contributing to the consolidation of precision oncology principles in gynecologic oncology practice.

Keywords: ovarian serous carcinoma; immunohistochemistry; biomarkers; prognosis; personalized therapy

Introducere

Cancerul ovarian reprezintă una dintre cele mai agresive malignități ginecologice și o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. În 2020, GLOBOCAN a estimat aproximativ 313.959 cazuri noi și 207.252 decese datorate cancerului ovarian, cu variații regionale semnificative [1]. Incidența este mai mare în țările cu indice de dezvoltare umană ridicat, precum Europa de Nord și America de Nord (11–12 cazuri la 100.000 femei), comparativ cu țările cu IDU scăzut, cum ar fi majoritatea țărilor africane și asiatice (3–6 cazuri la 100.000 femei) [1,2].Diferențele regionale pot fi explicate prin factori genetici, stil de viață și accesul la servicii medicale [3]. Diagnosticul tardiv, caracteristic în țările cu resurse limitate, contribuie la rate mai mari de mortalitate, deoarece boala este adesea detectată în stadii avansate [3,4].

Cancerul ovarian are o etiologie multifactorială, incluzând mutații genetice (BRCA1/2, sindromul Lynch), factori hormonali și stilul de viață [4,5]. Utilizarea contraceptivelor orale timp de cinci ani sau mai mult reduce riscul cu până la 50%, în timp ce terapia de substituție hormonală pe termen lung poate crește riscul [5]. Alte riscuri includ obezitatea și expunerea la anumiți agenți chimici, deși dovezile sunt încă limitate [5]. Trendurile recente arată o ușoară scădere a incidenței și mortalității în unele regiuni, datorită creșterii utilizării contraceptivelor orale și reducerii terapiei hormonale, însă în Europa de Est și

America Latină ratele rămân stabile sau în creștere [2]. Aceste date subliniază necesitatea strategiilor integrate de prevenție, diagnostic precoce și tratament personalizat.

Prognosticul depinde în mare măsură de stadiul la diagnostic. Rata de supraviețuire la cinci ani este de aproximativ 90% în stadiul I și scade la 30% în stadiile avansate III–IV [3]. Progresele terapeutice, inclusiv chirurgia citoriductivă, chimioterapia pe bază de platină și inhibitorii PARP pentru pacienții cu mutații BRCA, au îmbunătățit supraviețuirea, dar recidivele sunt frecvente [4,5].

Carcinomul ovarian epitelial reprezintă peste 90% dintre neoplasmele ovariene maligne și include mai multe subtipuri histologice cu profiluri clinice, moleculare și prognostice distincte. Conform celei mai recente clasificări a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS, ediția a V-a, 2020), tumorile epiteliale sunt împărțite în cinci histotipuri principale: carcinom seros (de grad înalt și scăzut), mucinos, endometrioid, cu celule clare și Brenner [6,7].

Carcinomul seros este cel mai frecvent, reprezentând aproximativ 70–80% dintre cazurile de cancer ovarian epitelial. Acesta se subdivide în carcinom seros de grad înalt (HGSC), caracterizat prin instabilitate genomică, mutații frecvente în TP53 (peste 95% dintre cazuri) și în genele BRCA1/2, precum și prin originea sa tubară, conform teoriei serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) [7,8]. Forma de grad scăzut (LGSC) evoluează lent, prezintă mutații în KRAS, BRAF și ERBB2, și are un prognostic mai favorabil [8].Carcinomul mucinos, care reprezintă aproximativ 3–5% din cazuri, se caracterizează prin tumori voluminoase, adesea diagnosticate în stadii incipiente. Histologic, prezintă celule epiteliale secretante de mucus, iar mutațiile frecvente includ KRAS și TP53 [6,9]. Carcinomul endometrioid, care apare în circa 10% dintre cazuri, este frecvent asociat cu endometrioza și prezintă o arhitectură glandulară similară cu endometrul. Mutațiile implicate includ PTEN, CTNNB1 și ARID1A, iar prognosticul este favorabil în stadiile timpurii [10]. Carcinomul cu celule clare, care reprezintă 5–10% din cazuri, este de asemenea asociat cu endometrioza și se caracterizează prin comportament agresiv și rezistență la chimioterapia pe bază de platină. Mutațiile frecvente includ ARID1A și PIK3CA [11].

Gradul de diferențiere tumorală reflectă gradul de asemănare morfologică cu țesutul epitelial normal și are valoare prognostică semnificativă. Tumorile sunt clasificate în trei grade: gradul 1 (bine diferențiat), gradul 2 (moderat diferențiat) și gradul 3 (slab diferențiat), ultimele fiind asociate cu un risc crescut de metastazare și prognostic nefavorabil [12]. În ceea ce privește stadializarea, sistemul FIGO clasifică cancerul ovarian în patru stadii, în funcție de extinderea bolii, fiind esențial pentru alegerea tratamentului și estimarea prognosticului [13]. În plus, răspunsul la chimioterapia pe bază de platină permite delimitarea tumorilor în sensibile (recidivă >6 luni), rezistente (recidivă <6 luni) sau refractare (lipsa răspunsului inițial) [13].

La nivel molecular, carcinogeneza ovariană implică acumularea de mutații genetice și epigenetice care afectează căi esențiale, precum repararea ADN-ului prin recombinare omologă. Tumorile cu mutații BRCA1/2 prezintă deficiențe în repararea ADN-ului, ceea ce explică sensibilitatea crescută la inhibitorii PARP [14]. Două modele conceptuale explică dezvoltarea carcinomului ovarian epitelial: modelul dual propus de Kurman și Shih, care distinge între tumori de tip I (bine diferențiate, evoluție lentă) și tumori de tip II (slab diferențiate, instabilitate genomică) [8], și teoria originei tubare, care susține că majoritatea HGSC își au originea în epiteliul fimbriilor tubare, modificând fundamental abordarea diagnostică și preventivă [7,15].

Scopul studiului

Scopul acestei revizuiri literare este de a analiza și sintetiza dovezile actuale privind rolul markerilor imunohistochimici EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER și PR în carcinomul ovarian seros, cu accent pe implicațiile clinico-patologice, prognostice și terapeutice. Prin această analiză se urmărește

identificarea utilității profilului imunohistochimic în stratificarea riscului, personalizarea tratamentului și orientarea strategiilor terapeutice țintite pentru pacientele cu această malignitate ginecologică.

Material și metode

Acest studiu reprezintă o revizuire sistematică a literaturii privind expresia imunohistochimică a markerilor EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER și PR în carcinomul ovarian seros, atât de grad înalt (HGSC), cât și de grad scăzut (LGSC). Au fost analizate baze de date electronice relevante, incluzând PubMed, ScienceDirect, Web of Science și Scopus, pentru perioada 2010–2025, utilizând combinații de termeni precum: *serous ovarian carcinoma, HGSC, LGSC, immunohistochemistry, EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER, PR.* Au fost incluse studii originale, recenzii sistematice și meta-analize care raportau expresia markerilor în carcinomul seros ovarian, cu informații despre gradul tumorii, stadiul FIGO și rezultatele clinice, fiind excluse studiile non-umane, rapoartele de caz fără date imunohistochimice și articolele fără text complet. Din fiecare articol selectat s-au extras date privind tipul tumorii (HGSC sau LGSC), dimensiunea eșantionului, metodele imunohistochimice utilizate, scorurile exprimate (Allred, H-score sau procentaj de celule pozitive) și corelațiile clinico-patologice, pentru a evidenția tiparele de expresie ale markerilor și relevanța lor prognostică și terapeutică. Calitatea studiilor a fost evaluată conform criteriilor STROBE pentru studiile observaționale și PRISMA pentru recenziile sistematice, luând în considerare mărimea eșantionului, standardizarea metodei imunohistochimice și claritatea raportării rezultatelor.

Rezultate

Analiza literaturii de specialitate a evidențiat o serie de tendințe consistente și diferențe metodologice în ceea ce privește expresia imunohistochimică a markerilor EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER și PR în carcinomul ovarian seros. Studiile incluse au fost evaluate în funcție de designul metodologic, tipul de anticorpi utilizați, scorurile de interpretare și corelațiile clinico-patologice raportate. Rezultatele sunt prezentate tematic, pentru fiecare marker în parte, cu accent pe frecvența expresiei, relevanța prognostică, implicațiile terapeutice și variațiile inter-studiu.

Majoritatea studiilor au investigat carcinomul seros de grad înalt (HGSC), datorită prevalenței ridicate și profilului molecular distinct, însă unele articole au inclus și date comparative cu formele de grad scăzut (LGSC). Expresia markerilor a fost analizată în raport cu stadiul FIGO, gradul tumoral, prezența mutațiilor genetice și supraviețuirea globală sau fără progresie. În continuare, sunt sintetizate principalele observații pentru fiecare marker imunohistochimic, evidențiind convergențele și discrepanțele din literatura actuală.

Imunoexpresia receptorilor estrogenici (ER) și progesteronici (PR) în carcinomul seros ovarian reprezintă un element fundamental în înțelegerea biologiei tumorale și joacă un rol determinant în stratificarea prognostică și în orientarea deciziilor terapeutice. Numeroase studii au arătat că receptorii hormonali prezintă o expresie heterogenă, însă prevalența ER este semnificativ mai mare comparativ cu PR, mai ales în subtipurile de carcinom seros de grad scăzut (LGSC). Acest profil de expresie sugerează o potențială sensibilitate la terapiile hormonale, ceea ce conferă relevanță clinică utilizării strategiilor endocrine, în special în cazurile cu recurență sau în formele refractare la chimioterapia convențională [16].

Determinarea imunohistochimică a ER și PR se realizează conform unor protocoale standardizate, folosind anticorpi monoclonali validați (de exemplu, clona 1D5 pentru ER și Pgr636 pentru PR). Metoda permite o cuantificare riguroasă a celulelor tumorale pozitive cu marcare nucleară și, totodată, facilitează corelarea expresiei receptorilor hormonali cu parametrii clinico-patologici precum vârsta pacientelor, statusul menopauzal, stadiul FIGO și gradul histologic tumoral [17].

În conformitate cu ghidurile ASCO/CAP, o expresie nucleară ≥1% din celulele tumorale este considerată pozitivă. Totuși, semnificația clinică a acestui prag este încă subiect de dezbatere, întrucât nu toate cazurile cu expresie minimă demonstrează un răspuns la terapia hormonală. Din acest motiv, se discută introducerea unor scoruri funcționale mai stricte, precum scorul Allred sau H-score, care ar putea prezice mai fidel beneficiul clinic și ar contribui la o mai bună selecție a pacientelor eligibile pentru tratamente endocrine [18].

Literatura de specialitate subliniază că integrarea markerilor hormonali în algoritmii de tratament personalizat are potențialul de a influența major conduita terapeutică, mai ales în carcinomul seros de grad scăzut, dar și în situațiile de recidivă sau rezistență terapeutică. În aceste scenarii, terapiile hormonale (tamoxifen, inhibitori de aromatază, progestative) pot constitui o opțiune viabilă, administrate fie ca monoterapie, fie în combinație cu terapii țintite moderne, cu scopul de a îmbunătăți controlul bolii și calitatea vieții pacientelor[19].

În concluzie, analiza imunoexpresiei ER și PR în carcinomul seros ovarian nu are doar valoare prognostică, ci reprezintă și un instrument indispensabil pentru selecția terapeutică, favorizând dezvoltarea unei oncologii de precizie și personalizarea conduitei terapeutice.

Receptorul pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) joacă un rol central în biologia carcinomului seros ovarian, fiind implicat în procese tumorale agresive precum proliferarea celulară, angiogeneza și metastazarea. Studiile imunohistochimice au demonstrat că expresia EGFR este semnificativ crescută în stadiile avansate și în tumorile de grad înalt, unde se observă frecvent scoruri de colorare intensă (FSS) [20]. Într-o analiză amplă realizată în cadrul studiului MITO-16A/MANGO-OV2A, s-a arătat că localizarea membranară puternică și omogenă a EGFR reprezintă un factor prognostic negativ independent pentru supraviețuirea globală, în special la pacientele tratate cu agenți antiangiogenici [21]. În plus, s-a evidențiat o corelație pozitivă între expresia EGFR și gradul histologic tumoral, ceea ce sugerează implicarea sa directă în progresia neoplazică [22]. Aceste date subliniază importanța unei stratificări moleculare riguroase înainte de inițierea terapiilor anti-EGFR, având în vedere răspunsul clinic modest raportat până în prezent [21]. Astfel, EGFR rămâne un biomarker cu potențial prognostic și terapeutic, dar care necesită validare suplimentară în cadrul oncologiei personalizate.

Interacțiunea EGFR cu ceilalți membri ai familiei ErbB (HER2 și HER3) adaugă un nivel suplimentar de complexitate în semnalizarea tumorală. Coexpresia EGFR și HER2 a fost asociată cu activarea intensă a căii PI3K/AKT și cu apariția rezistenței la chimioterapie [23]. De asemenea, heterodimerizarea EGFR-HER3 stimulează semnalizarea dependentă de neuregulină, favorizând progresia tumorală și evaziunea imună [24]. Cu toate că inhibitorii EGFR de primă generație, precum gefitinib și erlotinib, au fost evaluați în studii clinice, eficiența lor a fost limitată, în parte datorită absenței mutațiilor activatoare tipice pentru EGFR, spre deosebire de alte neoplasme (ex. carcinomul pulmonar non-microcelular) [25]. Totuși, strategiile terapeutice combinate, care vizează simultan EGFR și HER2 sau EGFR și VEGF, au evidențiat rezultate promițătoare în anumite subgrupuri moleculare bine definite [26]. În acest context, caracterizarea detaliată a profilului de expresie și activare a receptorilor ErbB devine crucială pentru selecția pacientelor eligibile la terapii țintite, consolidând abordarea modernă a oncologiei de precizie [27].

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) reprezintă un marker molecular a cărui expresie în carcinomul seros ovarian este descrisă rar, însă interesul său clinic derivă din posibilele implicații prognostice și terapeutice. Datele provenite din studii imunohistochimice și din analize prin hibridizare in situ indică faptul că amplificarea genei HER2 și supraexpresia proteică asociată se întâlnesc cu o incidență redusă în carcinomul seros de grad înalt, în timp ce aceste modificări moleculare sunt raportate mai frecvent în alte subtipuri histologice, precum carcinomul mucinos sau cel clar celular

[28]. Totuși, în acele cazuri seroase în care supraexpresia HER2 este prezentă, s-a demonstrat o legătură cu un comportament biologic mai agresiv al tumorii și cu o scădere a supraviețuirii globale [29].

Rezultatele analizelor genomice comparative au sugerat că HER2 poate participa activ la rețele complexe de semnalizare care stimulează proliferarea celulară, iar interacțiunea sa cu EGFR ar putea constitui un mecanism de rezistență la terapiile convenționale [30]. Din punct de vedere terapeutic, anticorpii monoclonali anti-HER2, precum trastuzumab sau pertuzumab, nu au fost încă integrați în practica standard pentru cancerul ovarian. Cu toate acestea, studiile clinice de fază II au testat aceste agenți, raportând beneficii limitate, ceea ce subliniază importanța selecției moleculare stricte și a identificării pacienților care ar putea răspunde la astfel de terapii [31].

Prin urmare, deși HER2 nu este recunoscut ca un biomarker de rutină în managementul carcinomului seros ovarian, el continuă să fie privit ca o țintă moleculară cu potențial. Validarea sa necesită investigații suplimentare și integrarea în strategii personalizate de tratament, în contextul unei abordări multimodale și moleculare a cancerului ovarian [32].

HER3 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 3), membru al familiei ErbB, este implicat în mod critic în carcinogeneza ovariană seroasă, prin capacitatea sa de a activa calea PI3K/AKT în urma heterodimerizării cu EGFR sau HER2. Spre deosebire de HER2, a cărui supraexpresie este rar întâlnită în carcinomul seros ovarian, HER3 prezintă un nivel de expresie ridicat, cu scoruri imunohistochimice (IHC 3+) raportate în peste 60% dintre cazurile de carcinom seros de grad înalt. Acest aspect a fost confirmat într-un studiu realizat la Institutul Gustave Roussy, care a evaluat probe tumorale atât la diagnostic, cât și după chimioterapia neoadjuvantă [33]. Interesant, un studiu japonez recent a demonstrat că expresia HER3 crește semnificativ la momentul recidivei comparativ cu diagnosticul inițial, cu o rată de discordanță de 27,5% între probele pereche, sugerând că HER3 ar putea reprezenta un mecanism adaptativ de evaziune tumorală sub presiunea tratamentului sistemic [34]. Mai mult, analize multicentrice au identificat HER3 nu doar în carcinomul seros recidivat, ci și în subtipurile mucinos și clar celular, unde nivelul crescut de expresie s-a corelat cu un prognostic nefavorabil și cu reducerea semnificativă a supraviețuirii globale. Deși HER3 este o pseudokinază, lipsită de activitate catalitică intrinsecă, rolul său ca nod central de semnalizare oncogenică, prin interacțiunea cu parteneri funcționali din familia ErbB, îl transformă într-o țintă promițătoare pentru dezvoltarea terapiilor cu anticorpi conjugați și agenți specifici anti-HER3, aflate în prezent în faze clinice de evaluare [35].

Imunoexpresia antigenului nuclear Ki-67 reprezintă un marker proliferativ esențial în evaluarea comportamentului biologic al carcinomului seros ovarian. Nivelurile crescute de Ki-67 sunt asociate cu grade histologice înalte, stadii avansate și niveluri ridicate de CA-125, indicând o agresivitate tumorală crescută și un prognostic nefavorabil. Într-un studiu retrospectiv amplu, Wan și colaboratorii au demonstrat că o expresie ridicată a Ki-67 se corelează semnificativ cu supraviețuirea globală redusă, fiind un factor prognostic independent conform analizei multivariate Cox [36]. Pe de altă parte, Fitzpatrick et al. au evidențiat importanța scorului Ki-67 în corelarea cu evoluția clinică a tumorilor carcinoide ovariene, subliniind relevanța acestui marker în subtipuri histologice rare, dar cu potențial proliferativ variabil [37]. Mai recent, Pang și colaboratorii au explorat valoarea imagistică a tomografiei computerizate spectrale în predicția nivelului Ki-67, demonstrând o corelație semnificativă între parametrii imagistici multipli și expresia imunohistochimică a markerului, deschizând astfel noi direcții pentru evaluarea non-invazivă a agresivității tumorale [38]. Prin urmare, Ki-67 rămâne un biomarker central în stratificarea prognostică și terapeutică a carcinomului seros ovarian, cu aplicații clinice și imagistice în expansiune.

Proteina p53, codificată de gena supresoare tumorală TP53, reprezintă un regulator major al homeostaziei celulare, având funcții esențiale în controlul ciclului celular, repararea ADN-ului și inducerea apoptozei. În contextul carcinomului seros ovarian de grad înalt (HGSC), mutațiile genei TP53

sunt raportate cu o frecvență aproape universală, ceea ce conferă acestui marker un rol central în definirea peisajului molecular al tumorii.

Date recente au consolidat importanța clinică a acestui biomarker. Madeddu și colaboratorii au demonstrat că mutațiile TP53 sunt semnificativ asociate cu rezistența la chimioterapia pe bază de platină, sugerând că evaluarea moleculară detaliată a acestui marker ar putea constitui un instrument valoros pentru stratificarea terapeutică și personalizarea tratamentului [39].

La nivel imunohistochimic, Sharmin și colegii au evidențiat o expresie aberantă a p53 în majoritatea cazurilor de carcinom epitelial ovarian, fenomen corelat cu parametri clinicopatologici de prognostic nefavorabil, precum stadiul FIGO avansat și gradul histologic înalt [40]. Aceste observații confirmă faptul că statusul p53 nu are doar valoare diagnostică, ci reflectă și agresivitatea biologică a tumorii.

Mai mult, printr-o abordare inovatoare, Ozsagir et al. au explorat rețeaua de reglare a p53, identificând rolul proteinelor WWP1 și PARC în modularea stabilității și funcționalității sale. Aceste rezultate aduc în atenție noi mecanisme prin care p53 poate fi inactivat funcțional, chiar și în absența mutațiilor directe, deschizând astfel direcții emergente de cercetare în patogeneza și tratamentul carcinomului seros ovarian [41].

În concluzie, p53 trebuie privit nu doar ca un marker diagnostic de rutină, ci și ca un pivot central în biologia tumorală, cu implicații majore asupra prognosticului și al dezvoltării strategiilor terapeutice țintite. Integrarea evaluării p53 în algoritmii moleculari ar putea contribui semnificativ la progresul oncologiei de precizie în cancerul ovarian.

Discuții

Analiza literaturii de specialitate privind expresia imunohistochimică a markerilor EGFR, HER2, HER3, Ki-67, p53, ER și PR în carcinomul seros ovarian evidențiază o serie de convergențe, dar și discrepanțe metodologice, ce reflectă atât eterogenitatea biologică a tumorii, cât și variațiile tehnice între studii. În mod particular, receptorii hormonali (ER și PR) prezintă un interes clinic deosebit, prin potențiala lor valoare prognostică și prin rolul în orientarea către terapii endocrine. Deși pragul ≥1% pentru expresia nucleară este acceptat conform ghidurilor ASCO/CAP, utilizarea unor scoruri mai stricte, precum Allred sau H-score, ar putea rafina selecția pacientelor eligibile. Această observație subliniază necesitatea unor standarde de evaluare uniformizate, care să permită comparabilitatea studiilor și transpunerea rezultatelor în practică clinică.

Pe de altă parte, receptorii din familia ErbB joacă un rol esențial în progresia tumorală. EGFR este frecvent supraexprimat în tumorile avansate și de grad înalt, corelându-se cu un prognostic nefavorabil, în timp ce HER2 este rar întâlnit, dar asociat cu forme mai agresive atunci când este prezent. HER3 se remarcă prin expresia ridicată și dinamica sa adaptativă la recidivă, ceea ce îl transformă într-o țintă terapeutică emergentă. Aceste date confirmă importanța unei evaluări moleculare integrate și sugerează că terapiile combinate, care vizează simultan mai mulți membri ai familiei ErbB, ar putea aduce beneficii superioare față de strategiile izolate.

Markerii proliferativi și genetici adaugă o valoare suplimentară în caracterizarea tumorii. Ki-67, prin corelarea cu parametrii clinico-patologici agresivi, rămâne un indicator robust de prognostic, iar p53, cu statusul său aberant aproape universal în HGSC, reprezintă nu doar un marker diagnostic de bază, ci și un pivot molecular al rezistenței terapeutice. Înțelegerea rețelelor de reglare a p53 și a interacțiunii sale cu proteine modulatoare deschide perspective noi pentru dezvoltarea unor terapii țintite inovatoare.

Per ansamblu, rezultatele arată că integrarea markerilor imunohistochimici în algoritmii clinico-moleculari poate contribui la o stratificare mai fină a pacientelor și la personalizarea conduitei terapeutice. Totuși, rămân necesare studii suplimentare multicentrice, cu metodologii standardizate,

pentru a valida aceste observații și pentru a transforma biomarkerii în instrumente de rutină în practica oncologică.

Concluzii

În concluzie, expresia imunohistochimică a biomarkerilor precum ER, PR, EGFR, HER2, HER3, Ki-67 și p53 oferă informații esențiale pentru înțelegerea biologiei carcinomului seros ovarian și pentru optimizarea abordării terapeutice. ER și PR prezintă valoare prognostică și terapeutică, sugerând sensibilitate la terapiile hormonale, în special în formele LGSC și în recidive. Receptorii ErbB constituie ținte promițătoare, însă heterogenitatea expresiei și lipsa mutațiilor activatoare limitează eficiența terapiilor anti-EGFR/HER2. Ki-67 rămâne un marker proliferativ central, asociat cu agresivitate biologică și prognostic nefavorabil, util în stratificarea pacientelor. Aberațiile p53, aproape universale în HGSC, reflectă biologia tumorală și rezistența la tratament, având valoare diagnostică, prognostică și potențial terapeutic. Integrarea acestor biomarkeri în algoritmii de tratament personalizat poate ghida selecția terapeutică și facilita aplicarea principiilor oncologiei de precizie în managementul carcinomului seros ovarian.

Referințe:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

3. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. *Ovarian cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):284-296. doi:10.3322/caac.21456

4. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. Lancet Public Health. 2019 Mar;4(3):e137-e147. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30733056.

5. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. Eur J Cancer Prev. 2017 Jan;26(1):55-62. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000217. PMID: 26731563

6. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Oct;81(10):1145-1153. doi: 10.1055/a-1545-4279. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34629493; PMCID: PMC8494521.

7. Pathology Outlines. WHO classification of ovarian tumors. https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html

8. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. Am J Pathol. 2016 Apr;186(4):733-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011. PMID: 27012190; PMCID: PMC5808151.

9. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch. 2012 Mar;460(3):237-49. doi: 10.1007/s00428-012-1203-5. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22322322.

10. Takeda T, Banno K, Okawa R, Yanokura M, Iijima M, Irie-Kunitomi H, Nakamura K, Iida M, Adachi M, Umene K, Nogami Y, Masuda K, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). Oncol Rep. 2016 Feb;35(2):607-13. doi: 10.3892/or.2015.4421. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26572704; PMCID: PMC4689482.

11. Mabuchi S, Sugiyama T, Kimura T. Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectives. J Gynecol Oncol. 2016 May;27(3):e31. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e31. PMID: 27029752; PMCID: PMC4823362.

12. Westfall D, Roma AA, Silva EG. High-grade serous carcinoma of the ovary. Ann Diagn Pathol. 2009 Aug;13(4):285-90. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2009.03.005. Epub 2009 May 21. PMID: 19608089.

13. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015 Apr;26(2):87-9. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.87. PMID: 25872889; PMCID: PMC4397237.

14. Janysek DC, Kim J, Duijf PHG, Dray E. Clinical use and mechanisms of resistance for PARP inhibitors in homologous recombination-deficient cancers. Transl Oncol. 2021 Mar;14(3):101012. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101012. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33516088; PMCID: PMC7847957.

15. Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. Cancers (Basel). 2022 Jan 14;14(2):416. doi: 10.3390/cancers14020416. PMID: 35053578; PMCID: PMC8774015.

16. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, Høgdall E, Deen S, Wentzensen N, Moysich KB, Brenton JD, Clarke BA, Menon U, Gilks CB, Kim A, Madore J, Fereday S, George J, Galletta L, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Thompson PJ, Matsuno RK, Kjær SK, Jensen A, Høgdall C, Kalli KR, Fridley BL, Keeney GL, Vierkant RA, Cunningham JM, Brinton LA, Yang HP, Sherman ME, García-Closas M, Lissowska J, Odunsi K, Morrison C, Lele S, Bshara W, Sucheston L, Jimenez-Linan M, Driver K, Alsop J, Mack M, McGuire V, Rothstein JH, Rosen BP, Bernardini MQ, Mackay H, Oza A, Wozniak EL, Benjamin E, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Tinker AV, Prentice LM, Chow C, Anglesio MS, Johnatty SE, Chenevix-Trench G, Whittemore AS, Pharoah PD, Goode EL, Huntsman DG, Ramus SJ. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):853-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23845225; PMCID: PMC4006367.

17. Ajani MA, Salami A, Awolude OA, Oluwasola AO. Hormone-receptor expression status of epithelial ovarian cancer in Ibadan, South-western Nigeria. Pan Afr Med J. 2017 Aug 8;27:259. doi: 10.11604/pamj.2017.27.259.11883. PMID: 29187928; PMCID: PMC5660308.

18.Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928404.

19. Shen, Zhaojun & Luo, Hui & Li, Saisai & Sheng, Bo & Zhao, Menghuang & Zhu, Haiyan & Zhu, Xueqiong. (2017). Correlation between estrogen receptor expression and prognosis in epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. Oncotarget. 8. 10.18632/oncotarget.18253.

20. Cîrstea AE, Stepan AE, Zăvoi RE, Simionescu CE. EGFR Immunoexpression in Malignant Serous and Mucinous Ovarian Tumors. Curr Health Sci J. 2018 Apr-Jun;44(2):129-134. doi: 10.12865/CHSJ.44.02.06. Epub 2018 Mar 27. PMID: 30746159; PMCID: PMC6320459.

21. Forlani, L., De Cecco, L., Simeon, V. *et al.* Biological and clinical impact of membrane EGFR expression in a subgroup of OC patients from the phase IV ovarian cancer MITO-16A/MANGO-OV2A trial. *J Exp Clin Cancer Res* 42, 83 (2023). https://doi.org/10.1186/s13046-023-02651-y

22. Cîrstea AE, Stepan AE, Mărgăritescu C, Zăvoi RE, Olimid DA, Simionescu CE. The immunoexpression of EGFR, HER2 and HER3 in malignant serous ovarian tumors. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(4):1269-1273. PMID: 29556616.

23. Zheng J, Zhao L, Wang Y, Zhao S, Cui M. Clinicopathology of EpCAM and EGFR in Human Epithelial Ovarian Carcinoma. Open Med (Wars). 2017 Mar 16;12:39-44. doi: 10.1515/med-2017-0007. PMID: 28401199; PMCID: PMC5385975.

24. Tao, J. J., Castel, P., Radosevic-Robin, N., Elkabets, M., Auricchio, N., Aceto, N., ... & Scaltriti, M. (2014). Antagonism of EGFR and HER3 enhances the response to inhibitors of the PI3K-Akt pathway in triple-negative breast cancer. *Science signaling*, *7*(318), ra29-ra29.

25.Schilder RJ, Sill MW, Chen X, Darcy KM, Decesare SL, Lewandowski G, Lee RB, Arciero CA, Wu H, Godwin AK. Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group Study. Clin Cancer Res. 2005 Aug 1;11(15):5539-48. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0462. PMID: 16061871.

26. Alqaisi HA, Cohn DE, Chern JY, Duska LR, Jewell A, Corr BR, Winer IS, Girda E, Crispens MA, Dhani NC, Madariaga A, Grant RC, Malaguti M, Lee C, Bowering V, Wong H, Poothullil A, Speers V, Wang L, Bedard PL, Brady JC, Nixon AB, Chen L, O'Connor C, Zamboni W, McKee T, Moscow JA, Oza AM, Lheureux S. Randomized Phase II Study of Bevacizumab with Weekly Anetumab Ravtansine or Weekly Paclitaxel in Platinum-Resistant/Refractory High-Grade Ovarian Cancer (NCI Trial). Clin Cancer Res. 2025 Mar 17;31(6):993-1001. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3128. PMID: 39836408; PMCID: PMC11911801.

27. HSU, Jennifer L.; HUNG, Mien-Chie. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2016, 35.4: 575-588.

28. Cui H, Cheng Y, Piao SZ, Xu YJ, Sun HH, Cui X, Li XZ, Zhang SN, Piao LZ, Jin YM, Lin ZH, Shen XH. Correlation between HER-2/neu(erbB-2) expression level and therapeutic effect of combination treatment with HERCEPTIN and chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines. Cancer Cell Int. 2014 Jan 29;14(1):10. doi: 10.1186/1475-2867-14-10. PMID: 24472145; PMCID: PMC3915235.

29. Farrag MS, Emarah Z, Elrefaie W, Farrag NS, Hafez MT, Abdelwahab K. EGFR and HER2 expression in primary ovarian high-grade serous carcinoma and their prognostic value. *Res Oncol.* 2021;17(1):9–16. doi:10.21608/resoncol.2020.43021.1115

30. KIROUAC, Daniel C., et al. HER2+ cancer cell dependence on PI3K vs. MAPK signaling axes is determined by expression of EGFR, ERBB3 and CDKN1B. *PLoS computational biology*, 2016, 12.4: e1004827.

31. BUZA, Natalia. The Rapidly Evolving Landscape of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Testing in Endometrial Carcinoma and Other Gynecologic Malignancies. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2025.

32. HILLMANN, Julia, et al. Promising new drugs and therapeutic approaches for treatment of ovarian cancer—targeting the hallmarks of cancer. *BMC medicine*, 2025, 23.1: 10.

33. BLANC-DURAND, Felix, et al. HER2 and HER3 expression in ovarian cancer: Evolution across chemotherapy exposure and implications for targeted therapies. 2025.

34. Trombetta, D., Fabrizio, F. P., Di Maio, M., Parente, P., Melocchi, L., Martini, M., … Muscarella, L. A. (2025). NRG/ErbB signaling: on the trail of a molecular fingerprint in mucinous carcinoma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *29*(7), 423–434. https://doi.org/10.1080/14728222.2025.2532390

35. Sato, S., Shintani, D., Kaneda, Y. *et al.* Human epidermal growth factor receptor 3 expression in patients with epithelial ovarian cancer: a potential target for ovarian mucinous and clear cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 30, 805–813 (2025). https://doi.org/10.1007/s10147-024-02658-1

36. Wan S, Su C, Wang Y, Ding J, Jiang Q, Ding H, Ni G. Prognostic value of Ki-67 in patients with ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2025;46(1):76–81. doi:10.22514/ejgo.2023.051

37. Fitzpatrick M, Lee S, Chen Y, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of primary ovarian carcinoid tumors with correlation of Ki-67 proliferation index with patient outcomes. *Mod Pathol.* 2025;100822. doi: 10.1016/j.modpat.2025.100822

38. Pang S, Wu M, Yu H, Ma T, Liu J, Liu S. The value of spectral CT quantitative parameters in predicting Ki-67 level in ovarian cancer. *Front Oncol.* 2025;15:1576690. doi:10.3389/fonc.2025.1576690

39. Madeddu C, Piras M, Cossu A, et al. Association between TP53 mutations and platinum resistance in a cohort of high-grade serous ovarian cancer patients: Novel implications for personalized therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):2232. doi:10.3390/ijms26052232

40. Sharmin F, Rahman MM, Hossain MS, et al. Immunohistochemical expression of p53 in epithelial ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters. *South Asian J Cancer.* 2025. doi:10.1055/s-0043-1774567

41. Ozsagir E, Kaya E, Demirkan A, et al. P53 Puzzle: WWP1 and PARC immunohistochemistry illuminate new pathways for serous ovarian cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2025. doi:10.1097/PAI.0000000000000456.

EXPRESIA CD44 ÎN CARCINOMUL SEROS OVARIAN: ÎNTRE BIOLOGIE TUMORALĂ ȘI STRATIFICARE CLINICĂ

THE EXPRESSION OF CD44 IN SEROUS OVARIAN CARCINOMA: BETWEEN TUMOR BIOLOGY AND CLINICAL STRATIFICATION

https://doi.org/10.67266/onco25.85

Mărițoi Tatiana[1,2,3], student doctorand, cercetător științific, **Pînzaru Valeria** [1,2], med. rez. Oncologie, asist. univ., student doctorand, **David Valeriu**[1,2] dr. șt. med., conf. univ., **Foca Ecaterina**[1], dr. șt. med., conf. univ., **Tripac Irina**[4] ,dr. hab. șt. med., **Șaptefrați Lilian**[1,2], dr. hab. șt. med., prof. univ.

[1] Catedra de histologie,citologie și embriologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[2] Laboratorul de Morfologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

[3] Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova

[4] Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat:

Introducere:

Carcinomul seros ovarian reprezintă cea mai frecventă și agresivă formă de cancer ovarian epitelial, caracterizată prin diagnostic tardiv, diseminare peritoneală extinsă și rezistență la terapiile convenționale. Identificarea markerilor biologici implicați în progresia tumorală constituie o etapă esențială pentru stratificarea pacientelor și optimizarea strategiilor terapeutice. CD44, o glicoproteină de adeziune celulară, a fost corelată cu fenotipul stem tumoral, migrarea celulară și invazia peritoneală; totuși, datele existente privind valoarea sa prognostică rămân neconcludente.

Materiale și metode: Studiul a inclus 55 de paciente diagnosticate cu carcinom seros ovarian și tratate în perioada 2021–2025. Expresia CD44 a fost evaluată imunohistochimic utilizând metoda semi-cantitativă Fisher, prin analiza intensității colorării (scoruri: 0, +, ++, +++) și a proporției suprafeței tumorale pozitive (%). Parametrii clinico-patologici considerați au inclus vârsta, statutul hormonal, prezența ascitei, afectarea omentului, gradul tumoral, stadializarea FIGO, afectarea ovariană și nivelurile serice ale markerului CA125. Analizele statistice au fost efectuate utilizând testele Chi-pătrat, Mann-Whitney U și coeficientul de corelație Pearson.

Rezultate: Majoritatea cazurilor au fost clasificate ca high-grade (87,27%) și în stadiul FIGO III (74,54%). Expresia CD44 a fost identificată în 96,36% dintre cazuri, predominând scorurile ++ și +++. Proporția suprafeței de exprimare a variat între 0% și 90%, cu valori crescute în formele high-grade. Nu s-au evidențiat corelații statistice semnificative între expresia CD44 și prezența ascitei, afectarea omentului sau stadiul FIGO ($p > 0,05$). Totuși, s-a remarcat o tendință biologică de asociere între intensitatea expresiei CD44 și gradul tumoral. Nivelurile crescute de CA125 s-au corelat frecvent cu expresia moderată și intensă a CD44.

Concluzii

Expresia CD44 în carcinomul seros ovarian se corelează cu gradul histologic și extensia suprafeței de exprimare celulară, sugerând implicarea sa în definirea agresivității biologice a tumorii. Deși nu s-au identificat corelații semnificative cu parametrii clinici de extensie tumorală, CD44 rămâne un marker cu potențial prognostic. Integrarea evaluării sale cu nivelurile serice de CA125 ar putea contribui la o mai bună stratificare a pacientelor și la individualizarea strategiilor terapeutice.

Cuvinte-cheie: carcinom seros ovarian; CD44; imunohistochimie; CA125; stadializare FIGO; marker prognostic; agresivitate tumorală.

Abstract

Introduction

Serous ovarian carcinoma is the most frequent and aggressive form of epithelial ovarian cancer, characterized by late diagnosis, extensive peritoneal dissemination, and resistance to conventional therapies. The identification of biological markers involved in tumor progression represents a key step for patient stratification and the optimization of therapeutic strategies. CD44, a cell adhesion glycoprotein, has been associated with the cancer stem cell phenotype, cell migration, and peritoneal invasion; however, existing data regarding its prognostic value remain inconclusive.

Materials and Methods

The study included 55 patients diagnosed with serous ovarian carcinoma and treated between 2021–2025. CD44 expression was assessed immunohistochemically using the semi-quantitative Fisher method, analyzing staining intensity (scores: 0, +, ++, +++) and the proportion of positive tumor surface area (%). The clinico-pathological parameters considered included age, hormonal status, presence of ascites, omental involvement, tumor grade, FIGO stage, ovarian involvement, and serum levels of CA125. Statistical analyses were performed using Chi-square, Mann-Whitney U tests, and Pearson correlation coefficient.

Results

Most cases were classified as high-grade (87.27%) and FIGO stage III (74.54%). CD44 expression was identified in 96.36% of cases, with scores ++ and +++ predominating. The proportion of positive expression ranged from 0% to 90%, with higher values in high-grade forms. No statistically significant correlations were found between CD44 expression and ascites, omental involvement, or FIGO stage ($p > 0.05$). However, a biological trend was observed between CD44 expression intensity and tumor grade. Elevated CA125 levels were frequently associated with moderate and strong CD44 expression.

Conclusions

CD44 expression in serous ovarian carcinoma correlates with histological grade and the extent of positive cellular surface area, suggesting its involvement in defining tumor biological aggressiveness. Although no significant correlations were identified with clinical parameters of tumor spread, CD44 remains a marker with prognostic potential. Integrating its evaluation with serum CA125 levels could contribute to improved patient stratification and individualized therapeutic strategies.

Keywords: serous ovarian carcinoma; CD44; immunohistochemistry; CA125; FIGO staging; prognostic marker; tumor aggressiveness.

Introducere

Carcinomul seros ovarian reprezintă cea mai frecventă și agresivă formă de cancer ovarian epitelial, fiind responsabil de peste 70% dintre cazurile diagnosticate și de majoritatea deceselor asociate acestei patologii [1–3]. În pofida progreselor recente în domeniul diagnosticului imagistic și al terapiilor multimodale – incluzând chirurgia radicală, chimioterapia bazată pe săruri de platină și taxani, precum

și terapiile țintite antiangiogenice și inhibitorii PARP – supraviețuirea globală a pacientelor rămâne limitată, caracterizată prin rate crescute de recurență și un prognostic nefavorabil în stadiile avansate [4–6].

O trăsătură definitorie a carcinomului seros ovarian o constituie heterogenitatea biologică și moleculară, care determină variații semnificative în răspunsul la tratament și în evoluția clinică [7,8]. În acest context, identificarea biomarkerilor implicați în proliferare, invazie tumorală, diseminare peritoneală și rezistență la chimioterapie reprezintă o direcție de cercetare prioritară [9,10]. Moleculele de adeziune celulară au atras un interes particular, întrucât mediază interacțiunile dintre celulele tumorale și microambientul tumoral, având un rol central în procesul de progresie neoplazică [11].

CD44 este o glicoproteină transmembranară multifuncțională, exprimată fiziologic la nivelul leucocitelor, celulelor epiteliale și stromale, implicată în adeziune și migrare celulară, interacțiunea cu matricea extracelulară, precum și în activarea unor căi de semnalizare pro-proliferative [12,13]. Principala sa ligandă este acidul hialuronic, interacțiunea CD44–HA facilitând motilitatea și diseminarea celulelor maligne [14]. În carcinomul ovarian, expresia CD44 a fost asociată cu formarea metastazelor peritoneale, rezistența la chimioterapie și dobândirea unui fenotip asemănător celulelor stem tumorale, ceea ce sugerează un rol cheie în recurența și progresia bolii [15–17].

Literatura internațională evidențiază o variabilitate considerabilă în ceea ce privește frecvența și intensitatea expresiei CD44 în carcinomul seros ovarian. Unele studii au raportat o corelație pozitivă între supraexpresia CD44 și stadiile avansate FIGO, volumul crescut de ascită, statusul menopauzal și nivelurile serice ridicate ale markerului CA125 [18,19]. Alte cercetări indică faptul că expresia crescută a CD44 ar putea reprezenta un marker de prognostic nefavorabil, asociat cu reducerea supraviețuirii globale [20]. Totuși, datele contradictorii existente subliniază necesitatea unor investigații suplimentare, desfășurate pe loturi bine definite, pentru a clarifica valoarea prognostică a acestui marker.

Materiale și Metode

Au fost analizate fragmente tisulare cu diagnostic morfopatologic de carcinom seros ovarian high-grade și low-grade, provenite de la paciente cu vârste cuprinse între 35 și 85 de ani. Probele au fost obținute din arhiva Institutului Oncologic și a Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” (Chișinău, Republica Moldova), în perioada 2021–2025. Toate pacientele au fost supuse unor intervenții chirurgicale, care au inclus laparotomie sau laparoscopie exploratorie cu biopsie, anexectomie, histerectomie totală cu anexectomie bilaterală ori proceduri de citoreducție tumorală. Datele clinice relevante au fost obținute retrospectiv din analiza fișelor medicale.

Pentru controlul pozitiv extern au fost utilizate țesuturi cu expresie cunoscută a markerului CD44: amigdale, nodul limfatic, splină, carcinom mamar invaziv și adenocarcinom de colon. Controalele negative au constat în omiterea anticorpului primar, în vederea verificării specificității reacției imunohistochimice.

Frgmentele tisulare au fost fixate în formol tamponat 10% (pH 7,2–7,4), timp de maximum 24 de ore. Procesarea s-a efectuat cu procesorul HistoCore PEARL (Leica), iar includerea în parafină cu sistemul Arcadia (Leica). Secțiunile au fost realizate la 3–4 µm cu microtomul Biocut (Leica) și montate pe lame încărcate pozitiv (Detalab, Spania), adecvate atât pentru examinarea histologică de rutină, cât și pentru imunohistochimie.

Colorația de rutină a fost realizată prin metoda hematoxilină–eozină (H&E), utilizând sistemul automat ST Infinity H&E (Leica). Montarea lamelor a fost efectuată cu sistemul CV5030 (Leica). Secțiunile tisulare reprezentative au fost selectate ulterior pentru imunohistochimie.

Imunomarcarea s-a realizat pe platforma automată BOND-MAX (Leica), utilizând anticorpul anti-CD44, clonă BSB-12 (Bio SB, ready-to-use), cu sistem de detecție BOND Polymer Refine Detection

(Leica). Protocolul standard IHC-F a inclus: deparafinarea, recuperarea antigenică (BOND Epitope Retrieval Solution 1, pH 6,0, 97–98 °C, 20 minute), blocarea peroxidazei endogene, incubarea cu anticorpul primar (15 minute), aplicarea secvențială a reactivilor Post Primary și Polymer, vizualizarea cu DAB, contracolorarea cu hematoxilină, urmată de etapele de deshidratare, clarificare și montare.

Un caz a fost considerat imunopozitiv pentru CD44 atunci când celulele tumorale prezentau colorație membranară și/sau citoplasmatică distinctă. Imunoexpresia CD44 a fost evaluată semi-cantitativ conform metodei Fisher, care ia în considerare atât intensitatea colorației, cât și procentul de celule pozitive. Zonele cu cea mai intensă reactivitate („hotspot-uri") au fost identificate la obiectiv x10, iar cuantificarea detaliată a fost efectuată la obiectiv x40. Pentru fiecare caz s-au analizat minimum cinci câmpuri microscopice reprezentative. Intensitatea colorației a fost clasificată în patru grade: 0 (absentă), + (slabă), ++ (moderată), +++ (puternică). Imaginile au fost captate cu microscopul Olympus BX53, dotat cu cameră digitală Olympus DP28, iar ajustările de contrast s-au realizat cu software-ul Olympus cellSens Entry.

Studiul a fost desfășurat cu respectarea principiilor etice ale cercetării biomedicale. A fost obținut aviz favorabil din partea Comitetului de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu": decizia nr. 8/01.10.2024 pentru proiectul „Statusul molecular al microambientului tumoral în carcinomul seros ovarian" și aprobarea nr. 2/13.12.2024 pentru proiectul „Exprimarea factorilor de creștere și proliferare în carcinomul seros ovarian high- și low-grade".

Analiza statistică a fost efectuată în programul WinStat 2012.1 (R. Fitch Software, Germania), integrat în Microsoft Excel 2010. S-au aplicat statistici descriptive pentru frecvențele expresiei CD44 în raport cu variabilele clinicopatologice (vârsta, statutul menopauzal, prezența ascitei, gradul tumoral, afectarea ovariană, stadiul FIGO, nivelul seric CA125). Asocierile dintre variabilele categoriale au fost testate prin Chi-pătrat (χ^2), iar pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$.

Rezultate

Lotul de studiu a inclus 55 de paciente diagnosticate cu carcinom seros ovarian (100% din cazuri). Distribuția pe grupe de vârstă a evidențiat incidența crescută la paciente de vârstă medie și avansată. În intervalul 35–51 de ani au fost înregistrate 15 cazuri (27,27%), categoria 52–67 de ani a concentrat majoritatea pacientelor – 30 de cazuri (54,54%) –, iar grupul 68–85 de ani a însumat 10 cazuri (18,18%). Niciun caz nu a fost raportat sub vârsta de 34 de ani. Aceste date confirmă prevalența crescută a carcinomului seros ovarian în decadele a cincea și a șasea de viață. Analiza statutului hormonal a arătat că 40 de paciente (72,72%) erau postmenopauzale, în timp ce 15 cazuri (27,27%) se aflau încă în perioada fertilă. Predominanța netă a cazurilor postmenopauzale este în concordanță cu literatura de specialitate, care menționează creșterea riscului oncologic odată cu instalarea menopauzei și reducerea mecanismelor hormonale de protecție.

Un parametru clinic de importanță majoră a fost prezența ascitei și afectarea omentală. Din totalul pacientelor, 43 (78,18%) au prezentat ascită și invazie omentală, iar 12 cazuri (21,81%) au fost lipsite de aceste manifestări. Această distribuție reflectă caracterul invaziv al carcinomului seros ovarian și tendința sa de diseminare intraperitoneală.

Din punct de vedere histologic, 48 de cazuri (87,27%) au fost încadrate în categoria high-grade serous carcinoma, iar 7 cazuri (12,72%) au aparținut formei low-grade. Distribuția confirmă observațiile internaționale conform cărora forma high-grade reprezintă entitatea predominantă, cu comportament biologic agresiv.

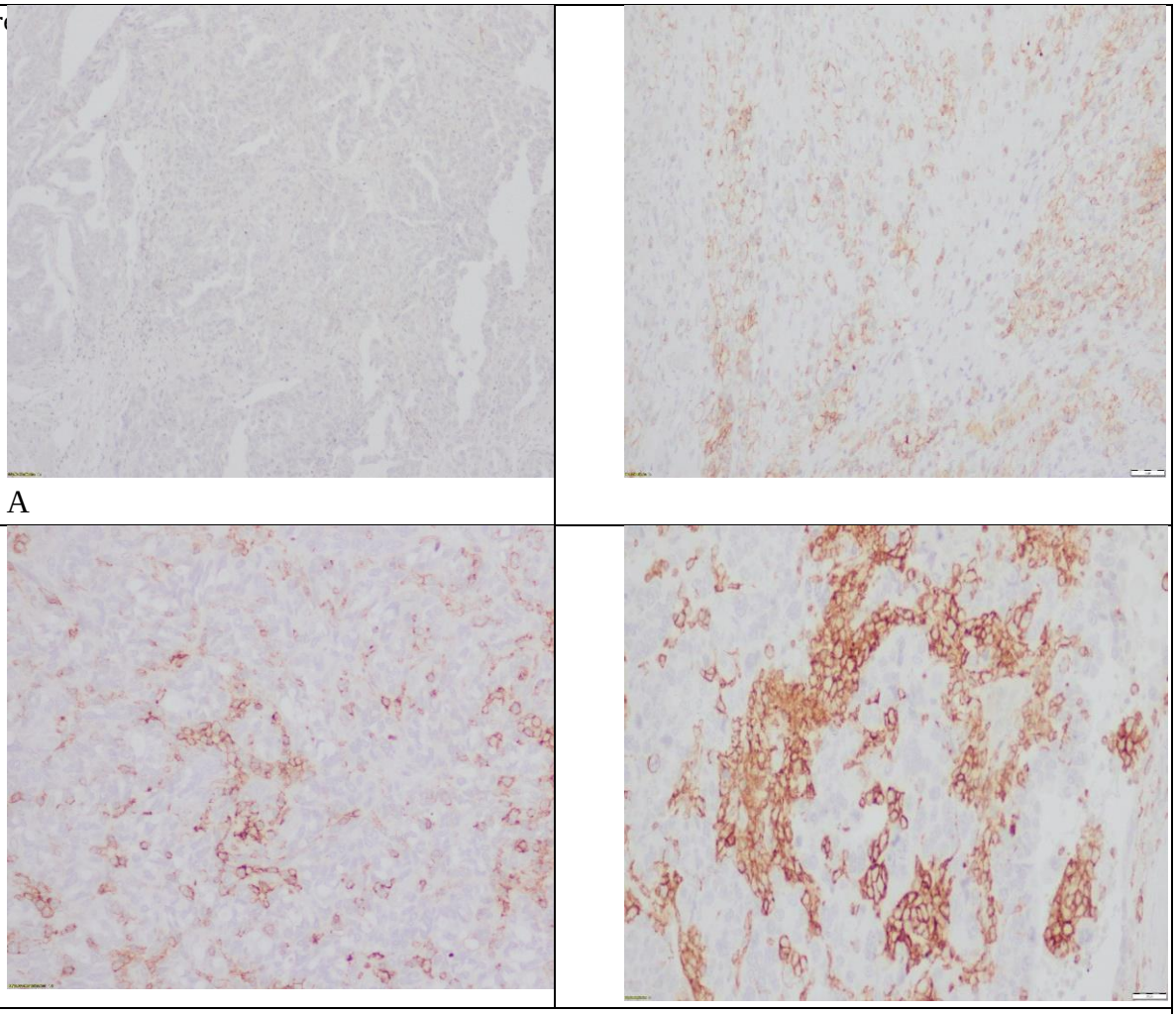
Afectarea bilaterală a ovarelor a fost întâlnită la 40 de paciente (72,72%), comparativ cu 9 cazuri (16,36%) cu afectare exclusivă a ovarului drept și 6 cazuri (10,9%) limitate la ovarul stâng.

Bilateralitatea constituie o caracteristică distinctivă a carcinomului seros avansat și are implicații prognostice și terapeutice.

Conform clasificării FIGO, majoritatea cazurilor au fost diagnosticate în stadiul III – 41 de paciente (74,54%). În stadiul I au fost încadrate 7 cazuri (12,72%), în stadiul II – 5 cazuri (9,09%), iar în stadiul IV doar 2 cazuri (3,63%). Distribuția subliniază dificultatea diagnosticării precoce, boala fiind de cele mai multe ori identificată în stadii avansate, cu extensie peritoneală și ganglionară.

Determinarea markerului tumoral CA125 a arătat valori crescute în majoritatea cazurilor. Doar 4 paciente (7,27%) au prezentat valori ≤35 U/mL. Niveluri între >35–200 U/mL au fost identificate la 13 cazuri (23,63%), iar intervalul >200–1000 U/mL a fost observat la 25 de paciente (45,45%). În categoria >1000–2000 U/mL s-au încadrat 4 cazuri (7,29%), iar 9 paciente (16,36%) au avut CA125 >2000 U/mL. Aceste rezultate evidențiază asocierea frecventă dintre titrurile crescute de CA125 și încărcătura tumorală mare, specifică stadiilor avansate de boală.

Evaluarea imunohistochimică a expresiei CD44 a evidențiat o distribuție relativ echilibrată între gradele moderate și intense de reactivitate. Două cazuri (3,63%) au fost complet negative (0), 16 paciente (29,09%) au prezentat expresie slabă (+), 18 cazuri (32,72%) expresie moderată (++), iar 19 paciente (34,54%) expresie intensă (+++). În ansamblu, peste două treimi dintre cazuri au prezentat expresie moderată sau puternică, sugerând implicarea CD44 în biologia tumorală a carcinomului seros ovarian și relevanța sa potențială pentru prognostic și abordări terapeutice țintite.



A

(a) Distribuția globală a expresiei membranare CD44 în celulele tumorale scor 0+ și 1+; (rezoluție x10).

(b) Localizarea CD44 la nivelul membranei celulare cu delimitare clară a celulelor epiteliale tumorale scor 2+ și imunomarcaj cu patern membranar +3 în componenta epiteliala tumorală scor 3+ (rezoluție x20).

Figura 1. Imunoexpresia CD44 în carcinomul seros ovarian.

Evaluarea procentuală a suprafeței tumorale pozitive, realizată prin metoda Fisher, a evidențiat o variabilitate considerabilă, cu valori cuprinse între 0% și 90%. Cele mai frecvente intervale de expresie s-au situat în jurul pragurilor de 30 -70%, confirmând atât heterogenitatea intratumorală, cât și pe cea intertumorală. Un subset de cazuri a prezentat supraexpresii înalte, între 80% și 90%, aspect ce sugerează un fenotip tumoral cu agresivitate crescută, posibil corelat cu formele avansate de boală.

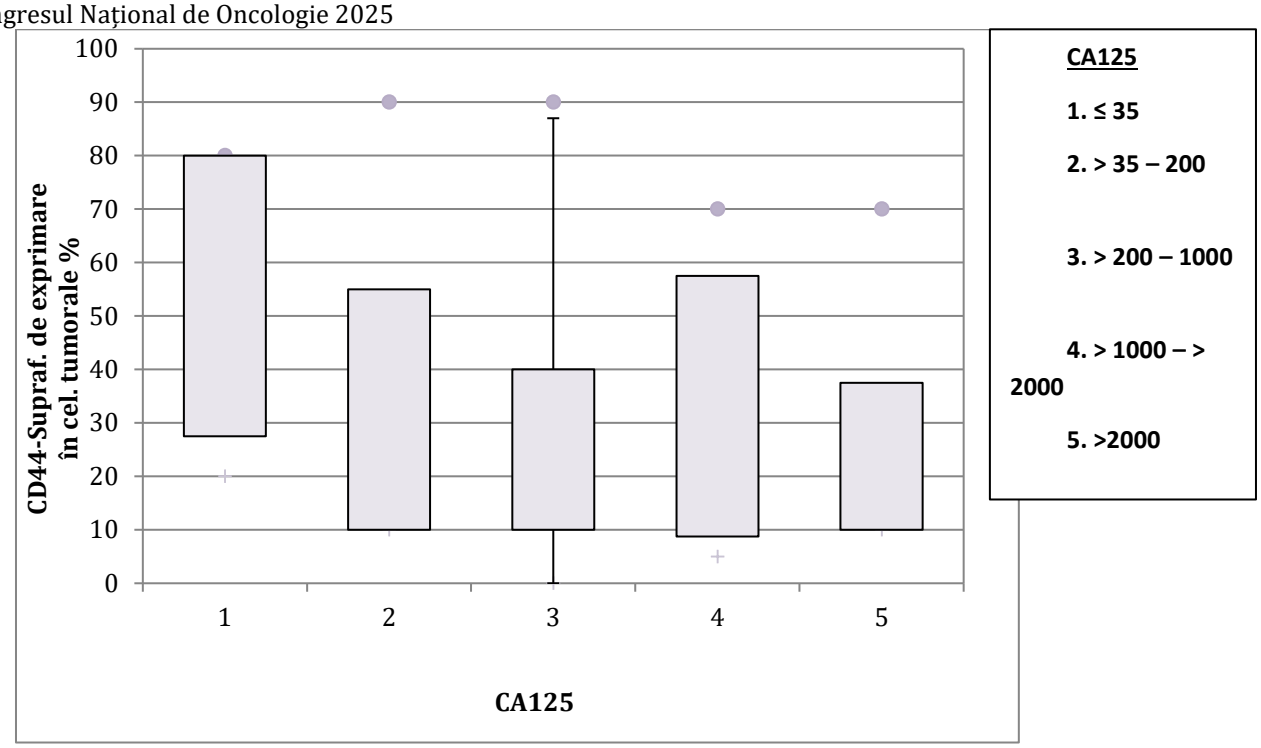


Figura 2. Corelația dintre expresia CD44, suprafața de exprimare tumorală (%) și nivelurile serice CA125 la pacientele cu carcinom ovarian seros.

Evaluarea corelativă a expresiei CD44, a suprafeței tumorale pozitive și a nivelurilor serice de CA125 a evidențiat un profil biologic sugestiv pentru agresivitatea carcinomului seros ovarian în lotul studiat. Majoritatea pacientelor (67,26%) au prezentat expresie moderată (++) sau intensă (+++), asociată cu suprafețe tumorale pozitive cuprinse între 30% și 90%, ceea ce indică o activitate proliferativă accentuată. În paralel, valorile CA125 au fost predominant crescute, peste 200 U/mL la 69,1% dintre cazuri, reflectând o încărcătură tumorală semnificativă.

Deși analiza statistică prin testul Kruskal–Wallis nu a demonstrat diferențe semnificative între categoriile CA125 în raport cu suprafața de exprimare tumorală ($H = 4,36$; $p = 0,359$), distribuția observată relevă o tendință biologică de interes, care ar putea avea valoare prognostică. Aceste constatări susțin importanța integrării evaluării imunohistochimice a CD44 cu determinarea markerului seric CA125 în caracterizarea extensiei tumorale și în orientarea strategiilor terapeutice personalizate.

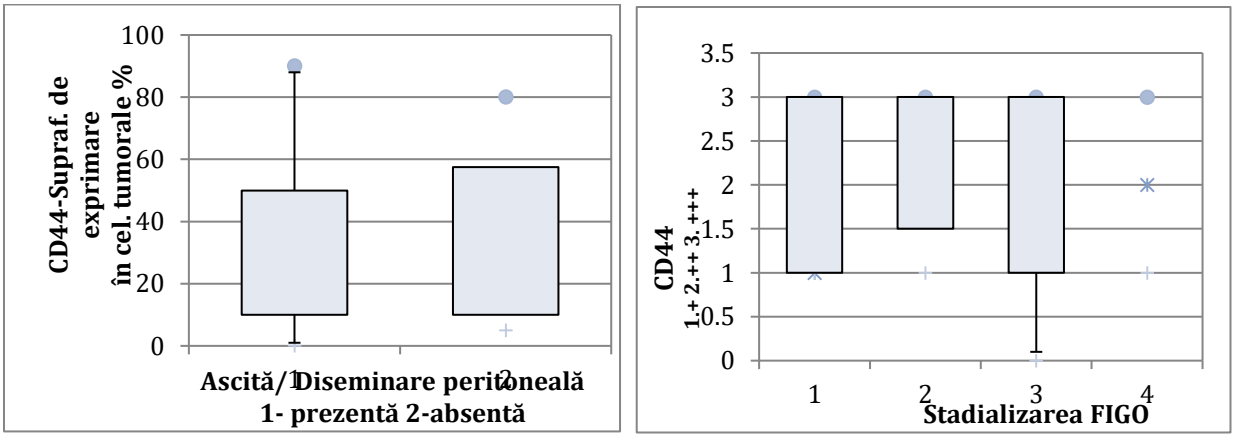


Figura 3. Expresia CD44 în raport cu diseminarea peritoneală și stadializarea tumorală în carcinomul ovarian seros

Pentru investigarea relației dintre expresia CD44 și diseminarea peritoneală au fost analizați doi parametri clinici majori: prezența ascitei și afectarea omentului. Din totalul cazurilor, 43 de paciente (78,18%) au prezentat ascită și invazie omentală, în timp ce 12 cazuri (21,81%) nu au manifestat aceste

caracteristici. Compararea suprafeței de exprimare tumorală a CD44 între grupurile cu și fără ascită și afectare omentală, utilizând testul Mann–Whitney U, nu a evidențiat diferențe semnificative statistic (U = 286; Z = –0,575; p = 0,565). Rezultatele au fost confirmate și prin testul Chi-pătrat, care nu a identificat o asociere semnificativă între intensitatea expresiei CD44 și invazia omentală (χ^2 = 33,91; df = 54; p = 0,985). Aceste date sugerează că prezența ascitei sau invazia omentală nu influențează gradul de exprimare al CD44 în celulele tumorale.

Pentru a evalua posibila asociere dintre expresia CD44 și stadiul clinic FIGO (I–IV), distribuția scorurilor CD44 a fost analizată prin testul Chi-pătrat. Rezultatele nu au demonstrat diferențe semnificative între stadiile incipiente și cele avansate ale bolii (χ^2 = 36,73; df = 54; p = 0,965), indicând că intensitatea imunohistochimică a CD44 nu este condiționată de extensia anatomică a tumorii.

În ansamblu, aceste constatări sugerează că expresia CD44 reflectă mai degrabă caracteristici moleculare intrinseci ale tumorii, independente de parametrii clinici de extensie, susținând rolul său ca marker biologic cu potențial prognostic în stratificarea cazurilor de carcinom seros ovarian.

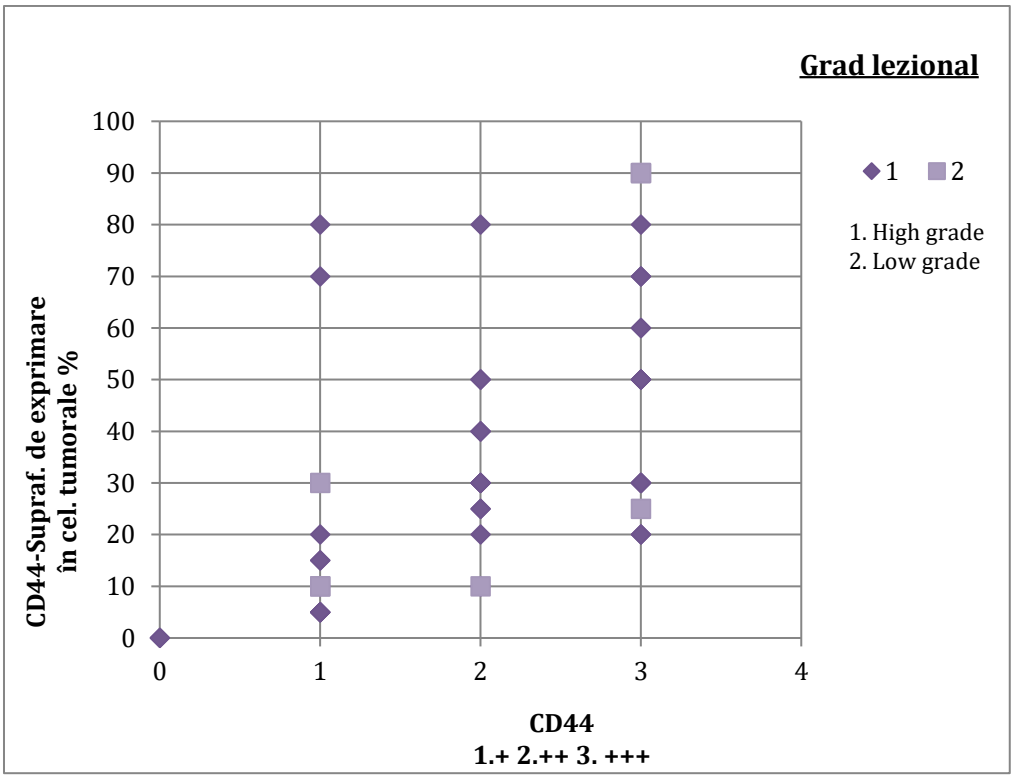


Figura 4. Distribuția suprafeței de exprimare CD44 în celulele tumorale în funcție de intensitatea imunohistochimică și gradul tumoral în carcinomul ovarian seros

Analiza imunohistochimică a markerului CD44 în lotul de 55 de paciente cu carcinom seros ovarian a evidențiat o corelație pozitivă între intensitatea scorurilor CD44 și suprafața de exprimare tumorală (%). Reprezentarea grafică sub formă de scatterplot (Figura X) arată că majoritatea cazurilor de high-grade serous carcinoma (simbolizate prin diamante) se concentrează în zonele cu scoruri CD44 ridicate (++ sau +++) și cu suprafețe extinse de exprimare, depășind frecvent 50% dintre celulele tumorale. În contrast, cazurile de low-grade serous carcinoma (simbolizate prin pătrate) prezintă o distribuție mai dispersată, asociată predominant cu scoruri scăzute (0 sau +) și suprafețe limitate de exprimare, sugerând un fenotip biologic mai puțin agresiv.

Valorile medii ale suprafeței de exprimare pentru cazurile high-grade au fost semnificativ mai mari comparativ cu cele low-grade, susținând asocierea dintre gradul histologic și expresia CD44. Analiza statistică, realizată prin testul Pearson, a confirmat existența unei corelații pozitive semnificative între

intensitatea imunohistochimică a CD44 și suprafața de exprimare tumorală, consolidând observațiile morfologice.

Aceste rezultate sugerează că supraexpresia CD44 constituie un indicator al agresivității tumorale, fiind mai frecvent întâlnită în carcinomul seros high-grade. Corelația pozitivă dintre scorurile CD44 și suprafața de exprimare reflectă particularități moleculare intrinseci ale tumorii, independente de parametrii clinici de extensie sau de diseminarea peritoneală. În consecință, CD44 poate fi considerat un marker de agresivitate biologică, cu valoare prognostică și potențial terapeutic, util în stratificarea pacientelor cu carcinom ovarian seros.

Discuții Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu confirmă profilul clinic și biologic agresiv al carcinomului seros ovarian, caracterizat prin incidență crescută la paciente aflate în postmenopauză, predominanța formelor histologice high-grade și frecvența mare a diagnosticului în stadii avansate FIGO. Distribuția pe grupe de vârstă, statut hormonal, invazie peritoneală și afectare omentală reflectă caracteristicile tipice ale acestei entități tumorale, raportate și de alte studii internaționale [21–23]. Această concordanță susține ideea că biologia carcinomului seros ovarian este relativ uniformă în diferite populații, deși anumite particularități epidemiologice pot varia în funcție de factori genetici și de mediu.

Expresia imunohistochimică a CD44, evaluată atât în funcție de intensitate (scoruri 0–+++) cât și de suprafața tumorală pozitivă (%), a demonstrat o prevalență crescută în formele high-grade. Corelația pozitivă semnificativă dintre intensitatea imunohistochimică și extensia suprafeței de exprimare sugerează că CD44 reprezintă un marker asociat cu un fenotip tumoral invaziv. Aceste rezultate susțin ipoteza conform căreia CD44 participă activ la proliferarea și migrarea celulară, precum și la creșterea potențialului metastatic al carcinomului seros ovarian [24,25].

În ceea ce privește parametrii clinici de extensie tumorală, analizele statistice nu au relevat diferențe semnificative între expresia CD44 și prezența ascitei, afectarea omentului sau stadializarea FIGO. Totuși, distribuția scorurilor și observațiile microscopice evidențiază o tendință biologică ce nu trebuie ignorată. Acest aparent paradox statistic poate fi explicat prin heterogenitatea intratumorală, dimensiunea relativ redusă a eșantionului și posibilele influențe ale microambientului tumoral. Astfel, chiar în absența semnificației statistice, datele susțin importanța CD44 ca marker de agresivitate biologică, mai ales în asociere cu gradul histologic tumoral [26].

Datele literaturii recente consolidează aceste observații, subliniind rolul CD44 în menținerea nișei celulelor stem tumorale și în activarea proceselor de tranziție epitelio–mezenchimală (EMT), prin reglarea unor factori moleculari precum Snail, ZEB1 și Caveolin-1 [27]. Aceste mecanisme contribuie nu doar la invazie și diseminare peritoneală, ci și la rezistența la chimioterapia pe bază de platină și taxani. În plus, numeroase studii au arătat că supraexpresia CD44 se asociază cu supraviețuire globală redusă și recurență precoce, ceea ce îi conferă valoarea de marker independent de prognostic [28].

O observație relevantă a studiului actual o constituie corelarea dintre expresia CD44 și nivelurile serice de CA125. Ambele categorii de markeri – histologici și serologici – au evidențiat tendința de asociere cu formele avansate de boală și cu o încărcătură tumorală crescută. Integrarea acestor parametri ar putea oferi o stratificare mai precisă a pacientelor, cu implicații directe în deciziile terapeutice și în monitorizarea evoluției clinice [29].

Dintr-o perspectivă aplicativă, CD44 se conturează ca un marker cu potențial dublu: prognostic și terapeutic. Pe de o parte, evaluarea imunohistochimică a expresiei sale poate contribui la identificarea pacientelor cu tumori agresive și risc crescut de recurență. Pe de altă parte, CD44 reprezintă o posibilă țintă terapeutică, având în vedere rolul său central în invazie, metastazare și rezistența la chimioterapie. Strategiile viitoare ar putea include dezvoltarea unor agenți terapeutici anti-CD44 sau a unor terapii combinate care să inhibe interacțiunile CD44–acid hialuronic și căile de semnalizare aferente.

În ansamblu, rezultatele studiului confirmă că CD44 poate fi considerat un marker de agresivitate biologică, cu utilitate în prognostic, selecția terapeutică și monitorizarea evoluției bolii. Integrarea sa în panouri de biomarkeri multimodali ar putea crește acuratețea diagnostică și ar permite o abordare mai personalizată a pacientelor cu carcinom seros ovarian [30]. Totuși, pentru validarea definitivă a rolului prognostic și terapeutic al CD44 sunt necesare studii suplimentare, desfășurate pe loturi extinse și corelate cu date de supraviețuire și răspuns terapeutic.

Concluzii Carcinomul seros ovarian se confirmă ca o entitate tumorală cu profil clinic și biologic agresiv, întâlnită cu precădere la paciente aflate în postmenopauză și diagnosticată frecvent în stadii avansate FIGO. În lotul analizat, forma histologică high-grade a fost predominantă și s-a asociat cu parametri clinico-patologici tipici de agresivitate. Expresia imunohistochimică a CD44 a prezentat o prevalență crescută, cu o corelație pozitivă între intensitatea scorurilor și suprafața tumorală pozitivă, ceea ce confirmă rolul markerului în definirea fenotipului invaziv. Nu au fost evidențiate asocieri statistice semnificative între expresia CD44 și parametrii clinici de extensie, precum ascita, invazia omentală sau stadiul FIGO, însă observațiile vizuale au sugerat anumite tendințe biologice relevante. Nivelurile serice crescute de CA125 s-au corelat frecvent cu expresia moderată și intensă a CD44, subliniind importanța unei evaluări integrate, histologice și serologice. În ansamblu, rezultatele obținute susțin valoarea prognostică a CD44 și potențialul acestuia de a fi inclus în panouri multimodale de biomarkeri, cu aplicabilitate în stratificarea pacientelor și personalizarea strategiilor terapeutice.

Bibliografie:

1. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433–443.

2. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460(3):237–249.

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.

4. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology, molecular biology, and clinical management. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672–705.

5. Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(6):415–428.

6. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*. 2010;177(3):1053–1064.

7. Zhang S, Balch C, Chan MW, et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res*. 2008;68(11):4311–4320.

8. Izycka N, Rucinski M, Andrzejewska M, et al. Prognostic value of CSC markers ALDH1A1, CD133, CD44 for survival and long-term follow-up in ovarian cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2400.

9. Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2017;17:8.

10.Zhou J, Du Y, Lu Y, et al. CD44 expression predicts prognosis of ovarian cancer patients through promoting EMT by regulating Snail, ZEB1, and Caveolin-1. *Front Oncol*. 2019;9:802.

11. Naor D, Nedvetzki S, Golan I, et al. CD44 in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2002;39(6):527–579.

12. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(1):33–45.

13.Bourguignon LY. CD44-mediated oncogenic signaling and cytoskeleton activation in tumor cells: role in cancer progression and metastasis. *Histol Histopathol*. 2008;23(9):1119–1127.

14. Thorne RF, Legg JW, Isacke CM. The role of CD44 in cancer progression and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2004;21(6):535–544.

15. Gao Y, Foster R, Yang X, et al. CD44 is a marker of aggressive ovarian cancer. *Cancer Res*. 2015;75(15 Suppl): Abstract nr 5379.
16. Sillanpää S, Anttila M, Voutilainen K, et al. Prognostic significance of CD44 expression in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):489–495.
17. Ricciardelli C, Lokman NA, Pyragius CE, et al. CD44 expression in epithelial ovarian cancer is associated with enhanced cell proliferation, migration, and invasion. *Pathology*. 2013;45(5):432–440.
18. Chan KK, Chan DW, Wong BC, et al. CA125 and epithelial ovarian cancer: a review of current concepts. *Hong Kong Med J*. 2010;16(6):501–505.
19. Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15 Suppl 3:274–281.
20. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):3983–3988.
21. Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(10):719–725.
22. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol*. 2010;221(1):49–56.
23. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420–1428.
24. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249–257.
25. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605–2612.
26. Tomao F, D'Incalci M, Biagiotti E, et al. Emerging role of bevacizumab in ovarian cancer. *Onco Targets Ther*. 2013;6:1061–1068.
27. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382–1392.
28. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2519–2529.
29. Vaughan L, Glaser A, McNally R, et al. Trends in survival from ovarian cancer in England and Wales 1971–2000. *Br J Cancer*. 2006;94(5):552–556.
30. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374(9698):1371–1382.

STABILIREA DIAGNOZEI ȘI ABORDAREA LAPAROSCOPICĂ A UNUI CAZ RAR DE TUMORĂ TROFOBLASTICĂ DE SITUS PLACENTAR

https://doi.org/10.67266/onco25.86

Bucinschi Vladimir[1], medic onco-ginecolog, **Tripac Irina**[1], medic onco-ginecolog, d.h.ș.m., **Ciobanu Veronica**[1], medic onco-ginecolog, d.ș.m, **Caraman Irina**[1], medic patomorfolog, **Chemencedji Inga**, medic patomorfolog, **Leșco Dorina**[2], medic obstetrician-ginecolog, **Munteanu Igor**[2], medic obstetrician –ginecolog, **Stascoveac Iadviga**[1], medic rezident Oncologie, **Varban Carina**[1], medic rezident Oncologie.

[1] Institutul Oncologic din Republica Moldova
[2] Institutul Mamei și Copilului

Rezumat:

Bolile trofoblastice gestaționale (BTG) reprezintă un grup de afecțiuni care derivă din epiteliul trofoblastic al placentei, apărând după o fertilizare normală sau anormală. Tumora trofoblastică de situs placentar (TTSP) reprezintă aproximativ 1-2% din toate BTG, cu o incidență estimată între 1 și 5 cazuri la 100.000 de sarcini. De-a lungul timpului, viziunea asupra acestei patologii și tactica de abordare au atins noi orizonturi, fapt pentru care venim cu prezentare de caz al unei femei de 31 ani, diagnosticată la numai 4 luni de la naștere naturală cu Tumoră trofoblastică de situs placentar, care atinge remisie completă în urma tratamentului chirurgical prin abord laparoscopic și tratamentului chimioterapic, până la ziua de astăzi. Acest raport evidențiază prognosticul favorabil al pacientelor cu TTSP și ne propunem să ajutăm clinicienii în recunoașterea unei astfel de condiții medicale rare cu scop de a asigura pacientele cu un tratament la timp și potrivit.

Cuvinte cheie: boli trofoblastice gestaționale (BTG), tumoră trofoblastică de situs placentar (TTSP), diagnostic, tratament

Summary: Diagnosis and laparoscopic approach to a rare case of Placental site trophoblastic tumor

Gestational trophoblastic diseases (GTD) are a group of disorders that arise from the trophoblastic epithelium of the placenta, occurring after normal or abnormal fertilization. GTD represents approximately 1-2% of all GTD, with an estimated incidence of 1 to 5 cases per 100,000 pregnancies. Over time, the vision of this pathology and the tactics of approach have reached new horizons, which is why we present a case report of a 31-year-old woman diagnosed only 4 months after natural birth with GTD, who achieves complete remission following surgical treatment by laparoscopic approach and chemotherapy treatment, to this day. This report highlights the favorable prognosis of patients with GTD and we aim to help clinicians in recognizing such a rare medical condition in order to provide patients with timely and appropriate treatment.

Key words: gestational trophoblastic diseases (GTD), placental site trophoblastic tumor (PSTT), diagnosis, treatment

Introducere:

Bolile trofoblastice gestaționale (BTG) se referă la un grup eterogen de afecțiuni care apar din epiteliul trofoblastic al placentei după fertilizare normală sau anormală.[1] Datele istorice privind incidența BTG variază foarte mult în funcție de regiune, cu o incidență mai mare raportată în Asia în comparație cu Europa și America de Nord. În Statele Unite, incidența raportată a BTG este de aproximativ 1 din 1000 de sarcini. Cea mai frecventă formă de sarcină gestațională este mola hidatiformă (MH). Formele maligne de BTG sunt denumite colectiv neoplazie trofoblastică gestațională (NTG) și includ mola invazivă, coriocarcinomul, tumora trofoblastică de situs placentar (TTSP) și tumora trofoblastică epitelioidă (TTE).[2] TTSP constituie aproximativ 1-2% din totalul tumorilor trofoblastice gestaționale, cu o incidență estimată de la 1 până la 5 cazuri la 100.000 de sarcini. Descrisă pentru prima dată în 1895, această tumoră a fost inițial denumită „corioepiteliom atipic”. De-a lungul timpului, înțelegerea sa a evoluat și a fost reclasificată în terminologia sa actuală pentru a reflecta mai bine caracteristicile sale histologice și biologice unice.[3]

Prezentare de caz:

Raportăm cazul unei paciente în vârstă de 31 ani care se adresează la consultul medicului oncolog din CCD IMSP Institutul Oncologic în data de 15.01.2024 cu următoarele acuze: eliminări sangvinolente periodice din căile genitale. Se consideră bolnavă din 09.2023, când la USG, după instalarea unui DIU cu scop contraceptiv s-a depistat o formațiune de volum în cavitatea uterină. Pacienta menționează 2 sarcini și 2 nașteri, ultima naștere fiind pe cale naturală (05.2023). I se efectuiază histeroscopia cu prelevarea biopsiei, iar rezultatul histologic primit în data de 19.12.2023 indică arii de trofoblast intermediar cu infiltrarea fasciculelor miometriale, inclusiv unelor vase miometriale, cu celule gigante cu nuclei mari, deformați, hipercromi, pe alocuri cu celule multinucleate și arii de necroză, Tumoră trofoblastică de situs placentar, sugestiv FIGO I . A fost sistată lactația, administrat Metotrexat. Indicele hCG (112-75-175-237 mIU/ml) denotă pozitivizare pe fon de tratament chimioterapic. La examenul în valve: OGE corect conformate, vaginul liber, colul uterin excentric, curat, închis. Uterul în anteflexio versio, dur-elastic, mărit la 6-7 săptămâni, indolor la palpare. Parametriile libere. Anexele bilateral nu se palpează. Fornixele vaginale libere, indolore. Din vagin – eliminări mucoase în volum neînsemnat. Pentru determinarea răspândirii procesului oncologic se indică de efectuat CT bilanț oncologic cu contrast. În cadrul CMC din 19.01.2024 ca primă etapă de tratament se decide Histerectomie totală cu salpingectomie bilaterală prin abord laparascopic pe motiv de creștere a hCG pe fondal de mChT cu Metotrexat.

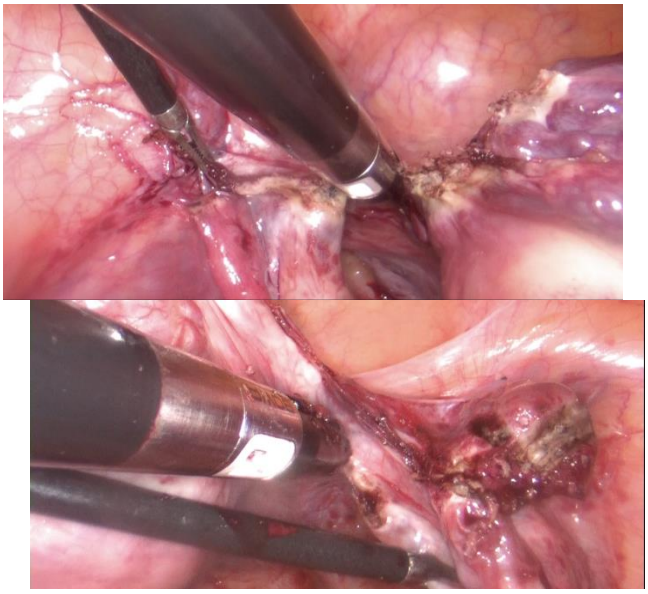


Figura 1. Vizualizarea Histerectomie totală cu salpingectomie bilaterală, abord laparoscopic.

Au fost analizate 17 bucăți de material, 16 blocuri, metoda de colorare fiind hematoxilin-eozină.

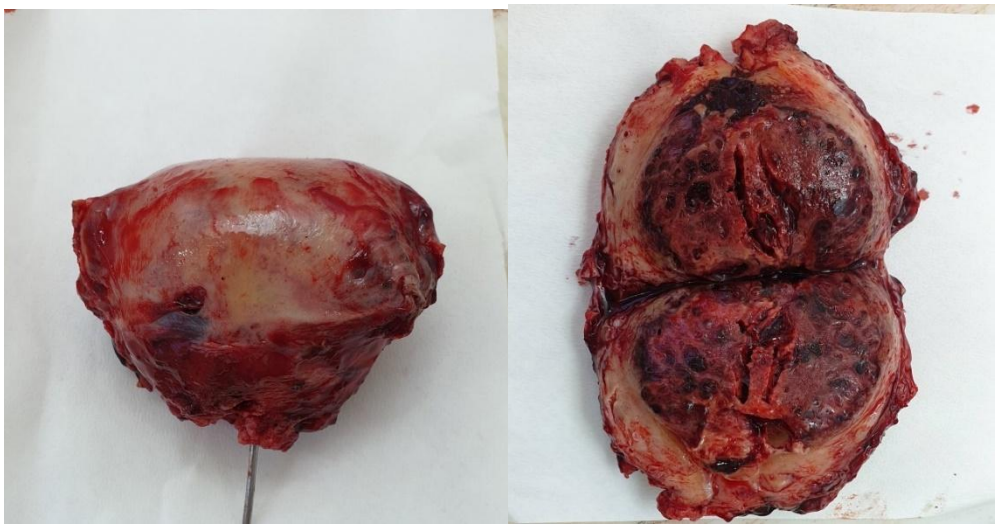


Figura 2. Macropreparat Corpul uterin.

Patomorfologul descrie porțiune supracervicală a uterului 8x5x4 cm pe secțiune formațiune 6x5 cm cu implicarea fundului uterin, pe secțiune infiltrează aproape toată grosimea miometrului, endometru adiacent roz-cenușiu.

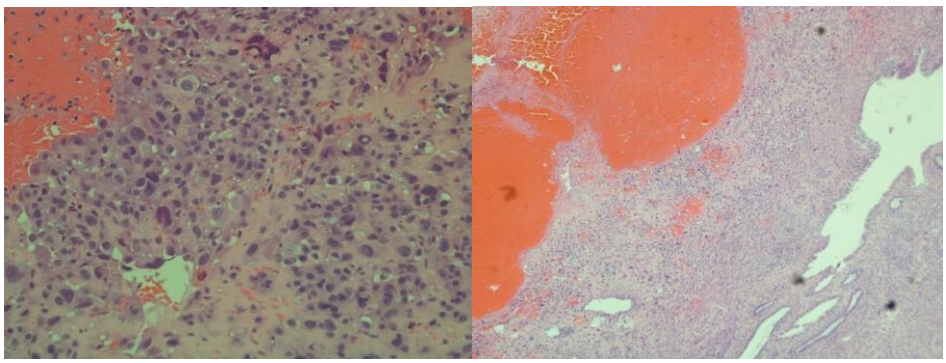


Figura 3. Vizualizarea tumorei alături de glandele endometriale, colorația Hematoxilin&Eozin

Descrierea micropreparatului - TTSP a corpului uterin cu invazie în miometru de 90%, tunica seroasă intactă (tumora compusă în mare parte din celule poligonale mononucleare cu celule tumorale absente).

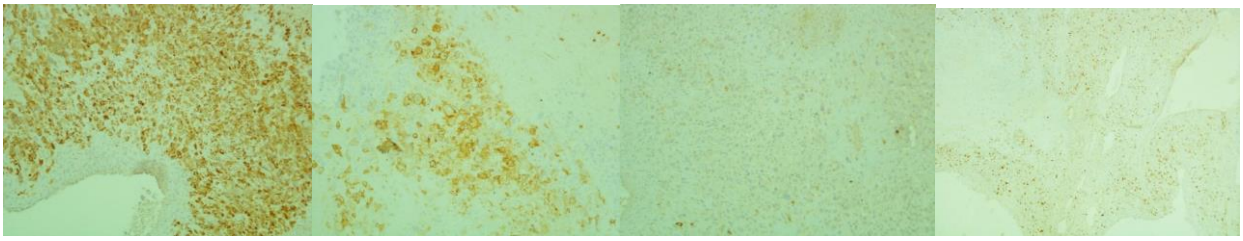


Figura 4. Imagini imunohistochimice

Prezintă MUC4 (+) pozitiv difuz, CD10 (+) pozitiv focal, hCG (-) negative, indice de proliferare Ki67 – 15%.

Vizita oncologului medical în data de 15.02.2024. Se recomandă PChT postoperatorie, cu obiectivizarea beta-hCG lunar și CT cu contrast abdomen și bazin mic după 4 cure cu sol. Paclitaxel 200 mg i/v. USG și CT cu contrast nu relevă avansare de proces. Beta-hCG din 02.04.2024 < 2,3 mIU/ml.

Pacienta cu masa de 43 kg, înălțimea de 156 cm, a suportat un tratament extrem de greu al patologiei TTSP pT1N0M0 st. I, starea după histerectomie totală cu salpingectomie pe stânga, starea după 4 cure de PChT cu efect pozitiv și Remisie completă stabilită în data de 05.06.2024. Până în prezent date clinico-imagistice de recidivă sau avansare de proces nu se atestă.

Discuții:

TTSP este o tumoră malignă foarte rară, care aparține unei familii de boli legate de sarcină. Mai puțin de 300 de cazuri de TTSP au fost raportate în literatura de specialitate.[4] hCG este un biomarker excelent al progresiei bolii, al răspunsului la tratament și al supravegherii ulterioare posttratament. Astfel, un nivel stabil sau în creștere al hCG permite detectarea precoce a progresiei patologiei. Utilizarea acestui biomarker, împreună cu dezvoltarea unor terapii extrem de eficiente, au ridicat rata de supraviețuire, astfel încât astăzi, aproape toate femeile afectate de BTG se pot aștepta la vindecare dacă sunt tratate corespunzător.[5] Înainte de a trata bolile trofoblastice gestaționale, se atribuie următoarele: Un stadiu bazat pe sistemul de stadializare al Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) din 2000; Un scor de risc bazat pe sistemul de scorare prognostică modificat al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).[6] Panelul NCCN recomandă investigarea pacientelor să includă istoricul, examenul fizic, ultrasonografia organelor bazinului mic, hCG cantitativ, analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, testarea funcției tiroidei, radiografia cutiei toracice, CT sau RMN cu contrast al abdomenului și bazinului mic.[2] Diagnosticul trebuie confirmat prin examen

histologic, eventual susținut de tehnici suplimentare.[6] Pentru pacientele care nu doresc să își păstreze fertilitatea, histerectomia totală cu salpingectomie poate fi considerată opțiunea potrivită pentru NTG de risc scăzut (limitată la uter).[1,2] La obținerea remisie complete, follow up ar presupune monitorizarea lunară a hCG timp de cel puțin 12 luni. Pe parcursul acestei perioade trebuie utilizată o metodă contraceptivă fiabilă.[5,7]

Concluzii:

Tumora trofoblastică de situs placentar, chiar dacă are o incidență globală mică, reprezintă o malignitate care trebuie depistată la timp de către clinician și patomorfolog. Este crucial să fie diferențiată de alte boli trofoblastice gestaționale, diagnosticată în stadiile inițiale, supusă unui tratament corespunzător.

Bibliografie:

1. Golfier F, Goffin F, Massardier J, Bolze P-A. Treatment of gestational trophoblastic neoplasia. ESGO Textbook on Gestational Trophoblastic Neoplasia. Liège: University of Liège; 2016:133. Accessed [date]. https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/313526/1/2016-ESGO-TextBook-GTN-Golfier%20133.pdf

2. National Comprehensive Cancer Network. *Gestational Trophoblastic Neoplasia. NCCN Guidelines.* Version 3.2025. Published 2025. Accessed [data accesării]. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1489

3. Daoudi, C., Haloui, A., Akouh, N., Karich, N., & Bennani, A. (2025). A pathologist's dilemma: Placental site tumor and its differential diagnosis. *Cureus, 17*, e79599. https://doi.org/10.7759/cureus.79599

4. De Nola, R., Schönauer, L. M., Fiore, M. G., Loverro, M., Carriero, C., & Di Naro, E. (2018). Management of placental site trophoblastic tumor: Two case reports. *Medicine, 97*(48), e13439. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013439

5. Ngan, H. Y. S., Seckl, M. J., Berkowitz, R. S., Xiang, Y., Golfier, F., Sekharan, P. K., Lurain, J. R., & Massuger, L. (2021). Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics, 155*(Suppl 1), 86-93. https://doi.org/10.1002/ijgo.13877

6. Gullo G, Satullo M, Conti E, Ganduscio S, Chitoran E, Kozinszky Z, Kowalcze K, Krysiak R, Billone V, Cucinella G. Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Therapeutic Updates in Light of Recent Evidence: A Literature Review. *Medicina*. 2025; 61(9):1642. https://doi.org/10.3390/medicina61091642

7. De Nola, R., Schönauer, L. M., Fiore, M. G., Loverro, M., Carriero, C., & Di Naro, E. (2018). Management of placental site trophoblastic tumor: Two case reports. *Medicine, 97*(48), e13439. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013439.

CANCERELE GINECOLOGICE – CELE MAI IMPORTANTE CERCETĂRI PREZENTATE LA ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY) 2025

https://doi.org/10.67266/onco25.87

Bulat Iurie[1]**,** doctor habilitat în medicină, profesor cercetător

[1] Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat: În articol sunt prezentate rezultatele, o scurtă analiză și concluziile studiului ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7 (rezultatele chirurgiei citoreductive primare (PCS) sau chimioterapiei neoadjuvante urmate de chirurgie citoreductivă de interval (NACT-ICS) la paciente cu cancer ovarian avansat rezecabil), studiului randomizat de fază 3 PHENIX (cancer de col uterin în stadiu incipient, cu rezultate negative prin biopsie a ganglionului limfatic santinelă (SLNB)), datele despre starea actuală a terapiilor curente și viitoare pentru cancerele ginecologice, recomandările pentru tumorile uterine rare și recomandările de îngrijire a cancerului de sân și ginecologic pentru femeile aparținând minorităților sexuale și persoanele transgender publicate în ASCO2025 Educational Book.

Cuvinte cheie: cancer ovarian avansat rezecabil, cancer de col uterin, ganglionul limfatic santinelă, tumori uterine rare, minorități sexuale, persoane transgender.

Gynecologic Cancers - the most important research presented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2025

Summary: The article presents the results, a brief analysis and conclusions of the ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7 trial (results of primary cytoreductive surgery (PCS) or neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery (NACT-ICS) in patients with resectable advanced ovarian cancer), the randomized phase 3 PHENIX trial (early stage cervical cancer with negative results by sentinel lymph node biopsy (SLNB)), data on the current status of current and future therapies for gynecologic cancers, recommendations for rare uterine tumors, and breast and gynecologic cancer care recommendations for sexual minority women and transgender individuals published in the ASCO2025 Educational Book.

Key words: advanced resectable ovarian cancer, cervical cancer, sentinel lymph node, rare uterine tumors, sexual minorities, transgender people.

În acest articol este prezentată analiza succintă și scurte comentarii a celor mai importante cercetări dedicate tratamentului cancerelor ginecologice prezentate la Conferința anuală ASCO2025.

Chirurgia citoreductivă primară oferă beneficii în supraviețuirea fără progresie (PFS), dar nu și în supraviețuirea globală (OS) față de chimioterapia neoadjuvantă + chirurgia citoreductivă de interval în cancerul ovarian avansat. (Sven Mahner, Florian Heitz, Sahar Salehi et al. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA5500)).

Studiul randomizat ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7 a comparat rezultatele chirurgiei citoreductive primare (PCS) sau chimioterapiei neoadjuvante urmate de chirurgie citoreductivă de interval (NACT-ICS) la paciente cu cancer ovarian avansat aparent rezecabil, care primesc îngrijiri în centre oncologice acreditate.

PCS nu a demonstrat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea generală (OS) față de NACT-ICS, dar a fost asociată cu un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS), susținând utilizarea PCS la pacienții nefragili și au boală rezecabilă.

Cercetătorii au concluzionat, că în centrele de oncologie ginecologică acreditate cu calitate chirurgicală stabilită, rezultatele au fost excelente după citoreducția cu efort maxim, indiferent de momentul intervenției chirurgicale.

La pacientele cu cancer ovarian avansat, care primesc îngrijiri la centre oncologice ginecologice acreditate cu calitate chirurgicală stabilită, PCS nu este asociată cu o îmbunătățire a OS față de NACT-ICS, dar oferă o îmbunătățire semnificativă a PFS, conform rezultatelor studiului randomizat ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7.

Studiul nu și-a atins criteriul principal de evaluare, negăsind nici o diferență în ceea ce privește OS cu PCS versus NACT-ICS (OS mediană 54,3 vs 48,3 luni; HR 0,89, CI 95% [0,74, 1,08]; *P* = 0,24) la cei 688 de pacienți evaluabili. Cu toate acestea, PFS mediană a fost îmbunătățită semnificativ cu PCS comparativ cu NACT-ICS la 22,1 luni și 19,7 luni (HR 0,80, CI 95% [0,66, 0,96]; *P* = 0,018).

Cercetătorii au remarcat, că studiul numit și studiul privind terapia chirurgicală radicală inițială în cancerul ovarian avansat (TRUST), este primul studiu randomizat care demonstrează un beneficiu PFS pentru PCS față de ICS.

Emma Barber, doctor în medicină și participantă la discuția despre rezumat, de la Facultatea de Medicină Feinberg a Universității Northwestern, a remarcat, că acest studiu clinic „de chirurgie radicală efectuată de chirurgi și centre foarte experimentate", este „interesant", iar rezultatele erau „mult așteptate".

Ea a spus, că rezultatele, care nu arată nici o diferență în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a OS cu PCS versus NACT-ICS, au fost în concordanță cu studiile clinice randomizate controlate anterioare, care nu au arătat nici o diferență în ceea ce privește OS în cazul chimioterapiei neoadjuvante versus chirurgiei de debulking primare la pacientele cu cancer ovarian în stadiul III/IV [1-4]. Cu toate acestea, TRUST a demonstrat un beneficiu PFS de la 2 până la 5 luni cu PCS comparativ cu NACT-ICS.

Ratele de rezecție completă au fost ridicate cu ambele abordări, de 70,4% cu PCS și 84,7% cu NACT-ICS, iar cercetătorii au observat că ratele de morbiditate și mortalitate au fost acceptabile indiferent de momentul intervenției chirurgicale.

Prezentatorul studiului, Dr. Sven Mahner, de la Spitalul Universitar LMU din München, a comentat, că rezultatele „consolidează PCS ca standard de îngrijire la pacientele non-fragile cu cancer ovarian avansat rezecabil".

Constatările subliniază, de asemenea, rolul îngrijirii specializate și al calității chirurgicale stabilite, au remarcat cercetătorii. Dr. Mahner a spus că beneficiul demonstrat al PFS în cazul PCS față de NACT-ICS „este probabil asociat cu calitatea chirurgicală stabilită și ratele ridicate de rezecție completă din centrele de studiu participante".

El a adăugat: „În centrele de cancer ginecologic acreditate, cu calitate chirurgicală stabilită, pacientele cu cancer ovarian avansat par să aibă o supraviețuire fără progresie (PFS) și o supraviețuire generală (OS) excelente după citoreducția cu efort maxim, indiferent de momentul intervenției chirurgicale."

Momentul optim al intervenției chirurgicale în raport cu chimioterapia la pacientele cu cancer ovarian avansat este un subiect de dezbatere continuă. PCS urmată de chimioterapie a fost standardul de îngrijire timp de decenii. Deși mai multe studii randomizate, de fază 3, au arătat că chimioterapia neoadjuvantă urmată de intervenția chirurgicală de debulking la interval produce rezultate similare, nu toate studiile au demonstrat non-inferioritatea, iar studiile clinice au fost limitate de variabilitatea factorilor legați de pacient și de studiu [1-4].

Un total de 688 de paciente cu cancer ovarian rezecabil, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal, stadiul IIIB-IVB, clasificat conform Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO), au fost repartizate aleatoriu la PCS urmat de terapie sistemică (345 de paciente) sau la NACT-ICS urmat de terapie sistemică (343 de paciente). Pacientele au fost stratificate în funcție de centru și de o gamă compozită de vârstă și statusul de performanță ECOG.

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 63,5 ani (interval 32-83 ani). Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 (77%) sau 1 (23%), iar 91,9% dintre pacienți au prezentat tumori seroase de grad înalt. Rezecția macroscopică completă a fost efectuată la 70,4% dintre pacienții din

brațul PCS și la 84,7% dintre cei din brațul NACT-ICS. Boala reziduală macroscopică a fost raportată la 29,6%, respectiv 15,3% dintre pacienți.

Pe lângă rezultatele menționate anterior, evaluate în populația generală, cercetătorii au raportat și diverse analize exploratorii pe subseturi. În rândul pacienților cu rezecție macroscopică completă, PCS a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative față de NACT-ICS în ceea ce privește PFS (HR 0,69, IC 95% [0,56, 0,86]; *P* = 0,0009) și OS (HR 0,80, IC 95% [0,63, 1,00]; *P* = 0,0521). La pacienții cu boală în stadiul III FIGO, PCS a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative față de NACT-ICS în ceea ce privește PFS (HR 0,73, IC 95% [0,58, 0,91]; *P* = 0,0005) și o tendință către îmbunătățirea OS (HR 0,84, IC 95% [0,66, 1,06]; *P* = 0,14).

Complicațiile chirurgiei citoreductive au apărut la 18,1% dintre pacienții care au primit PCS și la 11,9% care au primit NACT-ICS (*P* = 0,03); ratele mortalității postoperatorii la 30 de zile au fost de 0,9%, respectiv 0,6%.

Deși studiul nu a arătat o îmbunătățire a OS cu PCS față de NACT la această populație completă de pacienți cu cancer ovarian rezecabil în stadiu avansat, Dr. Barber a postulat, că ar putea exista subpopulații care ar putea prezenta beneficii în urma PCS, probabil pe baza dimensiunii tumorii, a stadiului bolii, a factorilor moleculari, a vârstei sau a fragilității.

„Se pare că există unele efecte diferențiale în funcție de subpopulații care [ridică] întrebări interesante pentru îngrijirea clinică și cercetările viitoare”, a concluzionat Dr. Barber.

SLNB singură nu este inferioară SLNB cu limfadenectomie pelvină în cancerul de col uterin în stadiu incipient. (Hua Tu, He Huang, Yanfang Li et al. Sentinel lymph node biopsy versus pelvic lymphadenectomy in cervical cancer: The PHENIX trial. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA5501)).

În studiul randomizat de fază 3 PHENIX, efectuat pe paciente cu cancer de col uterin în stadiu incipient, care au avut rezultate negative prin biopsie a ganglionului limfatic santinelă (SLNB), rezultatele supraviețuirii fără boală (DFS) au fost non-inferioare cu SLNB singură comparativ cu SLNB plus limfadenectomie pelviană, după o perioadă mediană de urmărire de 62,8 luni.

SLNB singură a fost asociată cu rate mai mici de complicații chirurgicale decât SLNB plus limfadenectomie pelviană și poate avea rate reduse de recurență ganglionară retroperitoneală și mortalitate specifică cancerului.

La pacientele cu cancer de col uterin în stadiu incipient, rezultatele DFS sunt non-inferioare cu SLNB singură, comparativ cu SLNB cu limfadenectomie pelviană, conform rezultatelor studiului randomizat de fază 3 PHENIX-I. Constatările au fost prezentate la Reuniunea Anuală ASCO din 2025 de către Jihong Liu, MD, PhD, de la Centrul de Oncologie al Universității Sun Yat-sen, Laboratorul de Stat pentru Oncologie din Sudul Chinei și Centrul de Inovație pentru Medicina Cancerului din China.

Dintre cei 838 de pacienți incluși în analiză, rezultatele DFS au fost non-inferioare cu SLNB comparativ cu SLNB cu limfadenectomie pelvină, după o perioadă mediană de urmărire de 62,8 luni. SLNB singură a fost asociată, de asemenea, cu rate semnificativ mai mici de complicații chirurgicale decât SLNB cu limfadenectomie pelvină, precum și cu rate mai mici de recurență ganglionară retroperitoneală și mortalitate specifică cancerului. Cu toate acestea, studiul nu a avut o putere statistică ridicată pentru a detecta diferențe în supraviețuirea specifică cancerului.

„Prin obținerea unor rezultate de supraviețuire non-inferioare, reducând în același timp semnificativ morbiditatea chirurgicală, această metodă abordează direct dilema de lungă durată a tratamentului excesiv” în cancerul de col uterin în stadiu incipient, a spus Dr. Liu.

Ea a adăugat, că pentru mediile cu resurse limitate, strategia SLNB „oferă beneficii duble - minimizarea complicațiilor precum limfedemul care suprasolicită sistemele de asistență medicală, menținând în același timp intenția curativă”.

Emma Barber, doctor în medicină, de la Universitatea Northwestern, a declarat că aceste descoperiri adaugă dovezi că SLNB pentru cancerul de col uterin < 2 cm ar trebui să devină tratamentul standard. Cu toate acestea, ea a menționat că studiul a fost limitat la pacientele cu tumori de până la 3 cm în dimensiune și, prin urmare, rolul SLNB în tumorile de 2 cm până la 4 cm rămâne necunoscut.

Limfadenectomia pelvină este bine stabilită în tratamentul cancerului de col uterin, dar este asociată cu o morbiditate crescută; de asemenea, este posibil să nu fie necesară, deoarece metastazele ganglionilor limfatici apar la < 15% dintre pacientele cu cancer de col uterin în stadiu incipient [5, 6]. În plus,

supratratamentul „nu numai că crește riscurile chirurgicale, cum ar fi limfedemul și leziunile chirurgicale, dar poate și perturba funcția imunitară a sistemului limfatic”, a spus Dr. Liu. Cu toate acestea, fezabilitatea omiterii limfadenectomiei pelvine la pacientele care se supun testării SLNB nu a fost evaluată într-un studiu randomizat.

Studiul randomizat de fază 3 PHENIX, care a constat din 2 părți (PHENIX-I și -II), a fost realizat pentru a compara rezultatele obținute cu SLNB singură versus SLNB cu limfadenectomie pelviană la paciente fără metastaze SLN (PHENIX-I) și cu metastaze SLN (PHENIX-II). Mai exact, studiul PHENIX-I a inclus paciente cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani cu cancer de col uterin în stadiul IA1-IIA1, fără suspiciuni de ganglioni limfatici la imagistică și fără metastaze la distanță, care au fost testate SLN-negative la SLNB pe o secțiune congelată.

Pacienții au fost înscriși în 11 centre din China și au fost repartizați aleatoriu intraoperator pentru histerectomie radicală fără limfadenectomie pelvină (420 de pacienți) sau cu limfadenectomie pelvină (418 pacienți). Limfadenectomia pelvină laterală a fost efectuată la pacienții cu SLN detectat unilateral.

Tratamentul adjuvant a fost selectat pe baza factorilor patologici și putea include chimioradioterapie concurentă, radioterapie sau chimioterapie. În total, 14% dintre pacienți au primit chimioterapie adjuvantă, iar alți 23% au primit chimioradioterapie adjuvantă, o rată pe care Dr. Barber a remarcat-o ca fiind mai mare decât s-ar fi așteptat.

Studiul PHENIX-II, cu design similar, care a inclus pacienți testați pozitiv pentru SLN, a fost întrerupt prematur și, prin urmare, nu a avut putere statistică; rezultatele chirurgicale și morbiditatea au fost raportate în cadrul cohortei PHENIX-I.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupuri; 46% dintre pacienți aveau vârsta de cel puțin 50 de ani, 73% aveau carcinom cu celule scuamoase, iar 84% aveau boală în stadiul IB1.

Rata de detectare a SLN bilateral a fost de 82,6%; ganglionii limfatici pozitivi au fost detectați prin examen patologic postoperator la 24 de pacienți (2,8%). Numărul median de SLN disecate în brațul cu SLNB a fost de 5 (interval, 1-22), iar numărul median de ganglioni limfatici detectați în brațul cu SLNB plus limfadenectomie a fost de 27 (interval, 10-82).

După o perioadă mediană de urmărire de 62,8 luni, DFS a fost non-inferioară doar cu SLNB comparativ cu SLNB plus limfadenectomie (HR 0,61; $P < 0,001$ pentru non-inferioritate); ratele DFS la 3 ani au fost de 96,9% și, respectiv, 94,6%, iar ratele de supraviețuire specifice cancerului la 3 ani au fost de 99,2% și, respectiv, 97,8%. Tendințe similare au fost observate în studiul PHENIX-II.

În analizele de subgrupuri DFS a fost semnificativ mai lungă cu SLNB singură față de SLNB plus limfadenectomie la cei 62% dintre pacienții care au fost supuși procedurilor laparoscopice (HR 0,40, CI 95% [0,18, 0,92]). Dr. Barber a numit această constatare „neașteptată” și chiar „dificil de explicat”. Ea a sugerat diferențe de șansă în ceea ce privește riscul de recurență sau un efect diferențial al perturbării retroperitoneale la acești pacienți ca potențiali factori contributivi.

Ratele generale de recurență au fost de 3,8% în cazul SLNB singur și de 6,2% în cazul SLNB plus limfadenectomie. Nu au existat recurențe la nivelul ganglionilor retroperitoneali sau pelvisului în brațul tratat doar SLNB, comparativ cu 9 și, respectiv, 10 recurențe la nivelul ganglionilor retroperitoneali și pelvisului în brațul tratat SLNB plus limfadenectomie.

„Absența recurențelor ganglionare în grupul de biopsie pune sub semnul întrebării preocupările istorice privind disecția limitată și sugerează potențiale avantaje oncologice prin prezervarea integrității limfatice”, a comentat Dr. Liu.

În studiile PHENIX-I și PHENIX-II, morbiditatea chirurgicală a fost mai mare la pacientele, care au suferit limfadenectomie pelviană decât la pacientele care au primit doar SLNB, inclusiv rate mai mari de limfociști ($P < 0,001$), limfedem ($P < 0,001$), parestezii ($P = 0,004$) și durere ($P < 0,001$).

Privind în perspectivă, Dr. Liu și colegii săi intenționează să exploreze în continuare optimizarea SLNB în cadrul subgrupurilor de pacienți și să investigheze „strategii personalizate pentru populațiile cu ganglioni limfatici pozitivi și negativi, integrând stratificarea riscului preoperator, abordările chirurgicale și modalitățile de tratament”. Cercetătorii iau în considerare și implicarea în colaborări internaționale „pentru a spori generalizabilitatea descoperirilor viitoare”.

Starea actuală: terapii curente și viitoare pentru cancerele ginecologice. (Kathleen N. Moore, Joyce F. Liu, and Domenica Lorusso. State of the Art: Therapies Now and Around the Corner for Gynecologic Cancers. ASCO Educational Book, Volume 45, Number 3).

Progresele terapeutice în domeniul cancerului ginecologic au dus la îmbunătățiri ale îngrijirii pacientelor și ale rezultatelor în ultimul deceniu, însă provocările rămân [7, 8]. În cancerul ovarian, evoluția terapiei cu inhibitori de poli(ADP-riboză) polimerază (PARP) a dus la beneficii semnificative pentru pacientele cu cancere cu mutații BRCA, dar a scos la iveală și necesitatea unor noi terapii la pacientele ale căror cancere sunt eficiente în recombinarea omoloagă și nu sunt vulnerabile la inhibitorii PARP, precum și la acele paciente ale căror cancere progresează în urma tratamentului cu inhibitori PARP [9-15]. În cancerul endometrial, inhibitorii punctelor de control imun (ICI) au îmbunătățit rezultatele pentru pacientele care primesc terapie de primă linie pentru boala avansată sau recurentă atunci când sunt combinați cu chimioterapia standard [16-22]. Cu toate acestea, există încă incertitudine cu privire la care paciente sunt cel mai probabil să beneficieze de adăugarea imunoterapiei, iar tratamentul dincolo de terapia de primă linie rămâne o zonă cu nevoi mari neacoperite. În mod similar, ICI adăugate la chimioterapie pentru cancerul de col uterin recurent sau metastatic sau la chimioradioterapie pentru cancerele de col uterin avansate local cu risc ridicat au dus la rezultate îmbunătățite, dar opțiunile de tratament dincolo de acestea rămân limitate [23-27]. În cazul cancerelor ginecologice, conjugatele anticorp-medicament (ADC) promit o îmbunătățire suplimentară a rezultatelor pacienților [28]. Un exemplu excelent este beneficiul demonstrat al mirvetuximab soravtansinei față de alte opțiuni standard de chimioterapie în cancerul ovarian cu receptor alfa folat și rezistență ridicată la platină [29-31]. Maximizarea acestui potențial va necesita dezvoltarea unei înțelegeri mai profunde a relațiilor dintre expresia și activitatea țintei ADC, mecanismele de rezistență și potențialele abordări pentru secvențiere. Dincolo de ADC, alte terapii, inclusiv cele care vizează răspunsul la deteriorarea ADN-ului, sunt încă în curs de dezvoltare.

Aplicații practice

•Personalizarea îmbunătățită a terapiei cancerului ovarian: Stratificarea moleculară a cancerului ovarian epitelial, în special în funcție de statusul BRCA și de deficitul de recombinare omoloagă (HRD), permite medicilor să adapteze terapiile de primă linie și de întreținere, cum ar fi inhibitorii poli (ADP-riboză) polimerazei (PARP), îmbunătățind semnificativ supraviețuirea fără progresia bolii și crescând potențial ratele de vindecare pentru tumorile cu mutație BRCA.

•Rolul extins al conjugatelor anticorp-medicament (ADC): Integrarea cu succes a ADC-urilor, cum ar fi mirvetuximab soravtansină, în cancerul ovarian rezistent la platină, semnalează o schimbare de paradigmă în tratament. Pe măsură ce alte ADC-uri, cum ar fi raludotatug deruxtecan și rinatabart sesutecan, avansează în studiile clinice, medicii vor trebui din ce în ce mai mult să includă testarea biomarkerilor și planificarea secvențelor în practică.

•Imunoterapie de primă linie în cancerul endometrial: Adăugarea inhibitorilor punctelor de control imun (de exemplu, pembrolizumab și dostarlimab) la chimioterapie în cancerul endometrial avansat/recurent cu deficit de reparare a erorilor de tip mismatch a devenit un nou standard de îngrijire, demonstrând beneficii substanțiale în ceea ce privește supraviețuirea și subliniind importanța stării reparației erorilor de tip mismatch în planificarea tratamentului.

•Apariția unor noi combinații terapeutice: Strategiile experimentale care combină inhibitorii răspunsului la deteriorarea ADN-ului (DDR) (de exemplu, inhibitorii de protează 1 specifici ubiquitinei și ai polimerazei teta) cu inhibitori PARP sau chimioterapie pe bază de platină sunt promițătoare pentru pacienții cu cancere ovariene rezistente la inhibitorii de poli(ADP-riboză) polimerază sau HRD-negative. Aceste evoluții evidențiază direcțiile viitoare în depășirea rezistenței și creșterea eficacității.

•Schimbarea peisajului în gestionarea cancerului de col uterin: Incorporarea imunoterapiei (de exemplu, pembrolizumab) în chimioradioterapia pentru cancerul de col uterin avansat local cu risc crescut, împreună cu aprobarea ADC-urilor, cum ar fi tisotumab vedotin, în contextul recurent/metastatic, reflectă un arsenal tot mai mare de terapii țintite care îmbunătățesc rezultatele acolo unde tratamentele tradiționale sunt insuficiente.

Concluzie

În cazul afecțiunilor maligne ginecologice, terapiile țintite sub formă de conjugate anticorp-medicament sunt pe cale să schimbe peisajul tratamentului și să introducă algoritmi bazați pe mai multă precizie pentru pacienți. Inhibitorii imunoterapiei (ICI) au transformat deja rezultatele pentru cancerele endometriale și de col uterin avansate, iar noile abordări imunoterapice pot îmbunătăți și mai mult

rezultatele. În această nouă eră a dezvoltării terapeutice, este necesară o atenție deosebită optimizării selecției și secvențierii, precum și optimizării regimului terapeutic pentru a ajuta mai mulți pacienți să experimenteze o supraviețuire prelungită, prioritizând în același timp siguranța și calitatea vieții.

Tumori uterine rare: ce trebuie făcut? (Erin Crane, Stéphanie Gaillard and Martee Leigh Hensley. Rare Uterine Tumors: What to Do? ASCO Educational Book, Volume 45, Number 3).

Tumorile maligne uterine rare prezintă provocări în ceea ce privește tratamentul din cauza heterogenității lor clinice și biologice. Printre cele mai rare tipuri de cancer uterin se numără leiomiosarcoamele, tumorile stromale uterine și carcinoamele seroase și de tip mezonefric. În acest articol, sunt trecute în revistă progresele recente în ceea ce privește precizia diagnostică, stratificarea riscului și identificarea opțiunilor terapeutice ghidate de biomarkeri pentru aceste subtipuri rare de tumori uterine. Îmbunătățirea înțelegerii profilului molecular al acestor tumori a condus la dezvoltarea unor abordări terapeutice specifice. Progresele ulterioare vor depinde de un efort coordonat, global, pentru a caracteriza în continuare aceste boli și a înscrie pacienții în studii clinice bazate pe biomarkeri.

Aplicații practice

• Doxorubicina plus trabectedin, urmată de tratament de întreținere cu trabectedin, a demonstrat un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea față de doxorubicina singură pentru tratamentul de primă linie al leiomiosarcomului și reprezintă o bună opțiune de tratament de primă linie pentru pacienții a căror boală necesită chimioterapie citotoxică [32].

• Sarcomul stromal endometrial (ESS) și tumorile înrudite reprezintă un subset de neoplasme mezenchimale, reprezentând <10% din sarcoamele uterine [33]. ESS de grad scăzut au de obicei o evoluție indolentă și, în context metastatic, pot fi tratate cu terapie endocrină [34]. ESS de grad înalt și sarcoamele uterine nediferențiate sunt foarte agresive și justifică tratament cu chimioterapie în context avansat, recurent sau metastatic [35, 36].

• Carcinoamele seroase uterine sunt tumori agresive de grad înalt, pentru care chimioterapia cu carboplatină și paclitaxel rămâne standardul de tratament. În anumite situații clinice, adăugarea imunoterapiei, a terapiei direcționate către receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman și a altor terapii țintite poate îmbunătăți prognosticul și sunt în curs de investigare continuă.

• Secvențierea de nouă generație are un rol în evoluție în precizia diagnostică, identificarea opțiunilor terapeutice și stratificarea riscului în tumorile uterine rare [37-42].

Concluzie

Având în vedere raritatea acestor tumori, dezvoltarea de terapii pentru leiomiosarcoame, ESS și carcinoame seroase și de tip mezonefric reprezintă o provocare; cu toate acestea, progresele recente în înțelegerea biologică și moleculară a acestor boli au extins opțiunile terapeutice pentru pacienți. Pentru a îmbunătăți rezultatele pentru pacienți, sunt necesare o caracterizare moleculară și genetică coordonată continuă pentru a identifica opțiuni terapeutice precise, investiții sporite în dezvoltarea de modele preclinice și participarea globală în studii clinice prospective.

Îngrijirea cancerului de sân și ginecologic pentru femeile aparținând minorităților sexuale și persoanele transgender. (Gabrielle Mayer, Alberto Giovanni Leone, Olivia Korostoff-Larsson et al. Breast and Gynecologic Cancer Care for Sexual Minority Women and Transgender People. ASCO Educational Book. Volume 45, Number 3).

Persoanele aparținând minorităților sexuale și de gen (SGM) continuă să se confrunte cu disparități în ceea ce privește riscul de cancer, screening, tratament și rezultate. În ciuda progreselor înregistrate în urma recomandărilor ASCO din 2017, inegalitățile persistă, determinate de bariere sistemice, stigmatizare și discriminare în asistența medicală. Acțiunile la nivel de stat și federal amenință accesul la asistență medicală pentru femeile aparținând minorităților sexuale (SMW) și persoanele transgender și cu diversitate de gen (TGD), creând bariere suplimentare în calea unei îngrijiri medicale sigure și bazate pe dovezi. Această analiză prezintă literatura de specialitate și oferă recomandări practice pentru îngrijirea cancerului de sân și ginecologic la persoanele SMW și TGD. Bărbații SMW și transgender, precum și persoanele non-binare cu col uterin, au în comun multiple bariere în calea screening-ului pentru cancerul de col uterin, cu o participare mai scăzută. Persoanele TGD se confruntă cu bariere suplimentare, inclusiv disforie de gen în timpul examinărilor. Dovezile actuale susțin oferirea de auto-eșantionare pentru virusul papiloma uman pentru a îmbunătăți participarea la screening. Dovezile susțin

un risc mai mic de cancer de sân la persoanele TGD în comparație cu femeile cisgender, dar sfaturile trebuie adaptate în funcție de istoricul chirurgical și de utilizarea hormonilor. Pentru persoanele cu cancer și TGD, terapia hormonală de afirmare a genului ar trebui gestionată prin luarea deciziilor comune, echilibrând riscul oncologic cu considerațiile legate de calitatea vieții. Îngrijirea oncologică trebuie să țină cont de nevoile unice ale populațiilor GSM, punând accent pe umilința culturală, competența structurală și îngrijirea informată despre traume. Deși sunt necesare reforme mai ample în domeniul sănătății pentru a aborda inegalitățile sistemice care stau la baza acestor disparități, medicii au obligația de a oferi îngrijire afirmativă, centrată pe pacient, care recunoaște impactul discriminării societale asupra sănătății și promovează încrederea pacienților aparținând SGM.

Aplicații practice

• Acest capitol rezumă dovezile privind riscul și screening-ul pentru cancerul de sân și cancerul ginecologic la femeile aparținând minorităților sexuale și persoanelor transgender, oferind recomandări practice pentru medicii care oferă sau își consiliază pacienții cu privire la îngrijire preventivă.

• Capitolul descrie, de asemenea, modul în care îngrijirea oncologică se poate intersecta cu îngrijirea care susține genul pentru persoanele aparținând minorităților de gen, oferind dovezi și recomandări de tratament pe baza consensului experților, pentru a sprijini luarea deciziilor comune între oncologi și pacienții lor.

• Cunoștințele prezentate în acest capitol vor permite medicilor să ofere îngrijire centrată pe pacient, sensibilă din punct de vedere cultural, pacienților aparținând minorităților sexuale și de gen, îmbunătățind rezultatele stării lor de sănătate.

Concluzii

Deși această analiză oferă recomandări specifice pentru profesioniștii din domeniul sănătății, acestea trebuie să se încadreze în contexte mai largi de asistență medicală. Femeile au fost mult timp victime ale violenței bazate pe gen, atât în cadrul asistenței medicale, cât și în afara acesteia [43]. Atitudinile sociale, stigmatizarea și discriminarea înseamnă că acest lucru este agravat pentru SMW [44] și chiar mai mult pentru comunitatea TGD [45]. Atacurile recente asupra drepturilor reproductive [46, 49] și a îngrijirii, care afirmă genul [47, 48], sunt, de asemenea, acte de violență, care sporesc inegalitatea în materie de sănătate pentru toate persoanele LGBTQ+ atât prin eliminarea directă a îngrijirii, cât și prin creșterea fricii de abuzuri [50, 51-54], ducând la evitarea asistenței medicale [55-60]. Prin furnizarea de îngrijiri culturale sensitive, competente din punct de vedere structural și centrate pe pacient, profesioniștii din domeniul sănătății pot sprijini în mod direct rezultate mai bune în materie de sănătate pentru aceste populații subdeservite.

Referințe:

1. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.

2. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-257.

3. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1657-1664.

4. Onda T, Satoh T, Ogawa G, et al; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:114-125.

5. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al; Senticol 2 group. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *Eur J Cancer*. 2021;148:307-315.

6. Cao L, Kong W, Li J, et al. Analysis of lymph node metastasis and risk factors in 975 patients with FIGO 2009 stage IA-IIA cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2023;88(1):30-36.

7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249, 2021.
8. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al: Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68:284-296, 2018.
9. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 379:2495-2505, 2018
10. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al: Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: The SOLO1/GOG 3004 trial. *J Clin Oncol* 41:609-617, 2023
11. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al: Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2416-2428, 2019
12. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al: Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: Final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 34:681-692, 2023
13. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2391-2402, 2019
14. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al: Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: Final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 35:981-992, 2024
15. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al: A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 40:3952-3964, 2022
16. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms Version 3. 2025.
17. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 388:2159-2170, 2023.
18. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al: Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 388:2145-2158, 2023.
19. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al: Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: The phase III DUO-E trial. *J Clin Oncol* 42:283-299, 2024.
20. Colombo N, Biagioli E, Harano K, et al: Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer (AtTEnd): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 25:1135-1146, 2024.
21. Van Gorp T, Cibula D, Lv W, et al: ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: A randomised, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol* 35:968-980, 2024.
22. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al: Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 40:752-761, 2022.
23. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer—Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33:649-666, 2023.
24. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): A randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 403:1341-1350, 2024.
25. Oaknin A, Monk BJ, de Melo AC, et al: Cemiplimab in recurrent cervical cancer: Final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial. *Eur J Cancer* 216:115146, 2025.
26. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al: First-line pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Final overall survival results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 41:5505-5511, 2023.

27. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al: Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 403:31-43, 2024.
28. Sutro Biopharma announces strategic portfolio review resulting in the prioritization of its next-generation ADC pipeline. 2025.
29. Moore KN, O'Malley DM, Vergote I, et al: Safety and activity findings from a phase 1b escalation study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with carboplatin in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 151:46-52, 2018.
30. Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, et al: Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 170:241-247, 2023.
31. Alvarez Secord A, Lewin SN, Murphy CG, et al: The efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in FRα-positive, third-line and later, recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: The single-arm phase II PICCOLO trial. *Ann Oncol* 36:321-330, 2025
32. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, et al: Doxorubicin-trabectedin with trabectedin maintenance in leiomyosarcoma. *N Engl J Med* 391:789-799, 2024
33. Hoang L, Chiang S, Lee CH: Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: New developments and diagnostic considerations. *Pathology* 50:162-177, 2018.
34. Movva S, Matloob S, Handorf EA, et al: SAR-096: Phase II clinical trial of ribociclib in combination with everolimus in advanced dedifferentiated liposarcoma (DDL) and leiomyosarcoma (LMS). *Clin Cancer Res* 30:315-322, 2024.
35. Movva S, Seier K, Avutu V, et al: Histology-specific clinical trial of lenvatinib and pembrolizumab in patients with sarcoma. *Clin Cancer Res* 30:5612-5619, 2024.
36. Ingham M, Allred JB, Chen L, et al: Phase II study of olaparib and temozolomide for advanced uterine leiomyosarcoma (NCI protocol 10250). *J Clin Oncol* 41:4154-4163, 2023.
37. Hensley ML, Chavan SS, Solit DB, et al: Genomic landscape of uterine sarcomas defined through prospective clinical sequencing. *Clin Cancer Res* 26:3881-3888, 2020.
38. Rao M, Merrill M, Troxel M, et al: A retrospective analysis of BRCA-altered uterine sarcoma treated with PARP inhibitors. *Clin Cancer Res* 9:e2400765, 2025.
39. Dermawan JK, Chiang S, Singer S, et al: Developing novel genomic risk stratification models in soft tissue and uterine leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res* 30:2260-2271, 2024
40. Rosenbaum E, Jonsson P, Steier K, et al: Clinical outcome of leiomyosarcomas with somatic alteration in homologous recombination pathway genes. *JCO Precis Oncol* 10.1200/PO.20.00122
41. Niu S, Lu H, Li W, et al: Immunohistochemical expression of lymphoid enhancer-binding factor 1 in low-grade endometrial stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 43:487-493, 2024.
42. Przybyl J, Kidzinski L, Hastie T, et al: Gene expression profiling of low-grade endometrial stromal sarcoma indicates fusion protein-mediated activation of the Wnt signaling pathway. *Gynecol Oncol* 149:388-393, 2018.
43. World Health Organization: *Responding to Intimate Partner Violence and Sexual Violence against Women—WHO Clinical and Policy Guidelines*. 2013.
44. Sutter ME, Rabinovitch AE, Trujillo MA, et al: Patterns of intimate partner violence victimization and perpetration among sexual minority women: A latent class analysis. *Violence Against Women* 25:572-592, 2019.
45. Human Rights Campaign Foundation: *The Epidemic of Violence against the Transgender & Gender-Expansive Community in the U.S.—The 2024 Report*. 2024.
46. The White House: *Enforcing the Hyde Amendment*. 2025.
47. Center for Reproductive Rights: *U.S. Abortion Rights in Global Context*.
48. The White House: Defending women from gender ideology extremism and restoring biological truth to the federal government. *The White House*, 2025.

49. The White House: Protecting children from chemical and surgical mutilation—Executive order. *The White House*, 2025.
50. Pharr KA, Kachen A, Cross C: health disparities among sexual gender minority women in the United States: A population-based study. *J Community Health* 44:721-728, 2019.
51. Baugher AR, Olansky E, Sutter L, et al: Prevalence of discrimination and the association between employment discrimination and health care access and use— National HIV behavioral surveillance among transgender women, seven urban areas, United States, 2019–2020. *MMWR Suppl* 73:51-60, 2024.
52. Ayhan CHB, Bilgin H, Uluman OT, et al: A systematic review of the discrimination against sexual and gender minority in health care settings. *Int J Health Serv* 50:44-61, 2020.
53. Agénor M, Geffen SR, Zubizarreta D, et al: Experiences of and resistance to multiple discrimination in health care settings among transmasculine people of color. *BMC Health Serv Res* 22:369, 2022.
54. Tabaac AR, Sutter ME, Wall CSJ, et al: Gender identity disparities in cancer screening behaviors. *Am J Prev Med* 54:385-393, 2018.
55. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al: Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transgender Health* 23:S1-S259, 2022 (suppl 1).
56. Roller CG, Sedlak C, Draucker CB: Navigating the system: How transgender individuals engage in health care services. *J Nurs Scholarsh* 47:417-424, 2015.
57. Oladeru OT, Ma SJ, Miccio JA, et al: Breast and cervical cancer screening disparities in transgender people. *Am J Clin Oncol* 45:116-121, 2022.
58. Heer E, Peters C, Knight R, et al: Participation, barriers, and facilitators of cancer screening among LGBTQ+ populations: A review of the literature. *Prev Med (Baltim)* 170:107478, 2023.
59. Casas-Ramírez M, Martínez-Linares JM, Cortés-Martín J, et al: Trans people perceptions of care received from healthcare professionals—A phenomenological study. *Heliyon* 10:e23328, 2024.

TRATAMENT SECVENTIAL PERSONALIZAT IN CANCERUL DE COL UTERIN STADIU AVANSAT CU ADENOPATII PARAAORTALE – O ABORDARE MULTIDISCIPLINARA

PERSONALIZED SEQUENTIAL TREATMENT IN ADVANCED CERVICAL CANCER WITH PARAAORTIC LYMPHADENOPATHY – A MULTIDISCIPLINARY APPROACH

https://doi.org/10.67266/onco25.88

Parasca Ana[1], medic radioterapeut, **Stati Maria**[1], medic radioterapeut, **Ciobanu Micoleta**[1], medic radioterapeut, **Schiopu Elena**[1], medic radioterapeut, **Rogojinaru Mariana**[1],medic chimioterapeut

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

Cancerul de col uterin avansat cu diseminare ganglionara paraaortica reprezinta o provocare terapeutica majora, necesitând o strategie multimodală și coordonată. Prezentăm cazul unei paciente de 51 de ani, diagnosticată în august 2024 cu carcinoma scuamos exofit-papilar al colului uterin, stadiul FIGO IIIC2, cu adenopatii pelvine și paraaortale. Pacienta a beneficiat inițial de 8 cure de polichimioterapie (Carboplatin+Paclitaxel), obținând regresie tumorală parțial. Ulterior s-a efectuat radioterapie externă prin tehnica VMAT pe pelvis și ganglionii paraaortali (DS 55,8Gy), urmata de brahiterapie intracavitară HDR (DS 25 Gy). Evoluția post-terapeutica a fost favorabilă, cu regres tumoral complet și toxicitate hematologică gr.II conform RTOG. La controlul la 3 luni, pacienta se menține stabile, fără semen de progresie. Acest caz evidențiază importanța abordării multidisciplinare și a tratamentului secvențial personalizat în controlul bolii avansate.

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin, tratament multimodal, chimioterapie, ganglionii paraaortali, radioterapie, consiliu multidisciplinar

Abstract

Advanced cervical cancer with paraaortic lymph node involvement represents a major therapeutic challenge, requiring a multimodal and coordinated strategy. We present the case of a 51-year-old female patient, diagnosed in August 2024 with exophytic-papillary squamous cell carcinoma of the cervix, FIGO stage IIIC2, with pelvic and paraaortic lymphadenopathy. The patient initially underwent 8 cycles of polychemotherapy (Carboplatin + Paclitaxel), achieving partial tumor regression. Subsequently, external beam radiotherapy using the VMAT technique was delivered to the pelvis and paraaortic nodes (total dose 55.8Gy), followed by intracavitary HDR brachytherapy (total dose 25 Gy). Post-treatment evolution was favorable, with complete tumor regression and grade II hematologic toxicity according to RTOG. At the 3-month follow-up, the patient remains stable, with no sign of progression. This case highlights the role of multidisciplinary decision-making and sequential personalized therapy in achieving disease control in advanced cervical cancer

Keywords: cervical cancer, multimodal treatment, chemotherapy, para-aortic nodes, radiotherapy, multidisciplinary board

Introducere/Introduction

Cancerul de col uterin reprezintă una din principalele cause de mortalitate oncologica la femei, în special în stadiile avansate, unde opțiunile terapeutice sunt limitate și necesită o abordare complexă.

Prezența adenopatiilor paraaortale este un factor de prognostic negative și determină intensificarea strategiei terapeutice prin chimioterapie sistemica, radioterapie externa și brahiterapie intracavitară. Prezentam un caz clinic de cancer de col uterin stadiu FIGO IIIC2, cu adenopatii paraaortale, tratat printr-o abordare multidisciplinară, cu răspuns favorabil la tratament secvențial personalizat.

Materiale și metode - Prezentarea cazului clinic

Pacienta B.S, în vârsta de 51 ani, se consideră bolnavă din aprilie 2024, când a observat apariția metroragiilor la contact sexual. Inițial nu s-a adresat la medic.

Antecedente personale patologice: DEC colului uterin de 2 ori si Histerectomie subtotală cu anexectomie bilaterala (aprilie 2023) pentru miom uterin simptomatic. Nu prezenta alte comorbidități semnificative.

Prima prezentare: în august 2024 s-a adresat medicului ginecolog de la locul de trai, unde în urma examenului clinic ginecologic, s-a suspectat neoplasm cervical. S-a prelevat histologia cu rezultatul histologic Nr.4487 din 08.08.24: epiteliu atipic cu activitate mitotica crescuta.

Reexaminare histologică (Institutul Oncologic,21.08.24): carcinom scuamos cu patern cu creștere exofit-papilar (nr. 112651-52/24).

Investigații paraclinice:

RMN cu contrast a pelvisului (15.12.24): Colul uterin, dim.33X52 mm, mărit pe motivul formațiuni tumorale, de structura neomogena, 30X40X34 mm, care infiltreaza toții pereții colului uterin și extindere în 1/3 superioară a vaginului. Limfoadenopatie pelvină.

RMN cu contrast a organelor abdominale (15.12.24): Limfoadenopatie g/l paraaortali pe stangă, 21X22X70 mm. Formațiune rotundă, cu contur clar, 7X10 mm în segmental S8 a ficatului (pledează pentru Hemangiom hepatic). Modificări difuze hepatice și pancreatice

Stadializare: FIGO IIIC2 (cancer cervical avansat cu adenopatii paraaortale)

Consiliu oncologic multidisciplinar: Luând în considerație procesul local avansat, după FIGO IIIC2, s-a decis inițierea tratamentului sistemic cu polichimioterapie, ca I etapă.

Schema chimioterapică aplicată:

- Carboplatin 450 mg i/v perfuzie ziua 1
- Paclitaxel 260 mg i/v perfuzie ziua 1 (cicluri repetate la 21 de zile)

Evaluarea raspunsului la tratament:

Dupa 4 cure Pcht, RMN pelvis si abdomen cu contrat (15.12.24): regresie tumorală parțială - formațiunea tumorală cervicală redusă la 1,0 cm × 1,4 cm × 1,3 cm (a fost 3,0 cm × 4,0cm × 3,4 cm), limfoadenopatia paraaortală redusă la 1,5 cm × 1,8 cm × 3,8 cm (a fost 2,1 cm × 2,2 cm × 7,0 cm).

Prin consiliu multidisciplinar s-a decis continuarea polichimioterapia până la 8 cure, după schema PC: - Carboplatin 450 mg i/v perfuzie ziua 1;

- Paclitaxel 260 mg i/v perfuzie ziua 1 (cicluri repetate la 21 de zile).

După 8 cure Pcht, CT bilant Oncologic (10.03.2025): progresie secundară, cu adenopatie paraaortală, 37×24×40 mm, tumoră cervicală reziduală, de structură neomogenă, 1,8 × 1,6 × 3,6 mm, pe peretele stâng anterior Hepatomegalie moderată. Steatoză hepatică. Hemangiom hepatic stabil. Comparativ cu RMN din 15.12.24 dinamica negativă.

Consiliu oncologic multidisciplinar (a doua etapă): Având în vedere progresia ganglionară, s-a decis instituirea tratamentului radioterapic extern asociat, cu includerea volumelor pelvine, paraaortale, urmat de brahiterapie intracavitară.

Tratamentul radioterapic aplicat:

Radioterapie externă (RTE): tehnica VMAT pe acceleratorul VitalBeam, energia 6 MV, doza fractionată-1,8Gy, doza totala pelvis+ganglioni paraaortali=45Gy (25 fracții), urmată de „boost" pe adenopatiile paraaortale până la 55,8 Gy (6 fracții suplimentare), cu efectuarea IGRT zilnic și kCT de 2 ori pe săptămână.

Brahiterapie intracavitară HDR 3D ghidată imagistic (CT, slice 5mm): applicator BRAVOS, sursa Ir-192, doza prescrisă 5 Gy × 5 fracții (total 25 Gy).

Efecte adverse în timpul tratamentului: leucopenie gr.II conform clasificării RTOG.

Evaluare post-tratament: la 3 luni de la finalizarea radioterapiei, examenul clinic și imagistic au confirmat regresie tumorală complete și status oncologic stabil, continua monitorizarea.

Rezultate

Tratamentul secvențial (chimioterapie+radioterapie VMAT + brahiterapie) a condus la regresie tumorală completă, cu control loco-regional și toxicitate acceptabilă.

Discuții

Tratamentul cancerului de col uterin avansat necesită adaptarea etapelor terapeutice în funcție de răspunsul biologic și tumoral. În acest caz, abordarea secvențială (chimioterapie-radioterapie-brahiterapie) a permis un control tumoral eficient și un profil de toxicitate acceptabil. Experiența subliniază importanța deciziilor luate în cadrul consiliului multidisciplinar (CMDO) și a planificării radioterapiei moderne (VMAT, brahiterapie ghidată imagistic).

Concluzii:

1. Abordarea multimodală secvențială reprezintă o opțiune eficientă pentru cancerul de col uterin avansat cu adenopatii paraaortale.
2. Chimioterapia de inducție îmbunătățește răspunsul tumoral și toleranța ulterioarei radioterapii.
3. Radioterapia modernă (VMAT+Brahiterapie HDR ghidată imagistic) oferă control local optim și toxicitate redusă.
4. Colaborarea multidisciplinară este esențială pentru personalizarea terapiei și obținerea unui răspuns favorabil.

Bibliografie:

1. Bhatla N, et al Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet.2019
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical Cancer Guidelines,2025
3. Chemoradioteraphy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (CCCMAC). Lancet 2008.

BRAHITERAPIA 3D GHIDATĂ IMAGISTIC ÎN CANCERUL DE COL UTERIN: IMPLEMENTARE ȘI IMPACT CLINIC

IMAGE-GUIDED 3D BRACHYTHERAPY IN CERVICAL CANCER: IMPLEMENTATION AND CLINICAL IMPACT

https://doi.org/10.67266/onco25.89

Ciobanu Micoleta[1], medic radioterapeut, **Stati Maria**[1], medic radioterapeut, **Eftodiev Ludmila**[1], medic radioterapeut, **Cordun Octavian**[1], medic radioterapeut, **Parasca Ana**[1], medic radioterapeut.

[1] Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere:

Cancerul de col uterin reprezintă una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate oncologică la femei, ocupând un loc prioritar în structura incidenței oncologice în Republica Moldova. Radioterapia, în special prin asocierea radioterapiei externe (RTE) cu brahiterapia intracavitară, reprezintă standardul de tratament pentru stadiile local avansate.

Implementarea tehnicii moderne de brahiterapie 3D HDR ghidată imagistic prin CT, conform ghidurilor ESGO/ESTRO/EMBRACE, a permis o mai bună definire a volumelor țintă (CTV-HR) și protecția organelor de risc (vezică, rect, intestin subțire, sigmoid).

Materiale și metode:

- Perioada studiului: ianuarie – decembrie 2024.
- Locul: Departamentul Radioterapie, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău.
- Lotul: 190 paciente cu cancer de col uterin, stadializare FIGO I–IV.
- Tratament aplicat:
  • Radioterapie externă (RTE 3D-CRT) în asociere cu monochimioterapie pe bază de cisplatină.
  • Ulterior, brahiterapie 3D HDR ghidată CT.
  • Sistem de aplicatoare: Manchester; tandem + cilindri vaginali.
  • Doză: 7 Gy × 4 ședințe (total 28 Gy EQD2 adăugat peste RTE).
  • Planificare și optimizare pe baza conturării volumelor țintă (CTV-HR) și a organelor la risc (OARs).

Repartiția pacientelor după stadii:

- Stadiul I: 35 paciente
- Stadiul II: 78 paciente
- Stadiul III: 69 paciente
- Stadiul IV: 8 paciente

Rezultate:

- *Rata de regresie tumorală:* între 85–100%, cu răspuns complet la majoritatea pacientelor în stadiile I–II.
- *Toleranță:* foarte bună în timpul tratamentului, cu reacții acute minime (cistită, rectită grad 1–2).
- *Efecte secundare tardive (la 1 an):* reduse, sub 10% din cazuri, fără toxicități severe grad ≥3.
- Protecția organelor de risc: optimizată prin ghidaj CT, cu doze sub limitele recomandate.
- Conformitate: tratamentele respectă recomandările internaționale ESGO/ESTRO/EMBRACE.

Discuții:

Implementarea brahiterapiei 3D ghidate imagistic a adus un progres major în tratamentul cancerului de col uterin în Republica Moldova.

Avantajele identificate:

- Precizie crescută în livrarea dozei.
- Adaptarea individualizată a planului de tratament.
- Reducerea semnificativă a toxicităților.
- Îmbunătățirea calității vieții pacientelor.

Comparativ cu brahiterapia 2D clasică, noua tehnică permite o mai bună acoperire tumorală și protecția organelor sănătoase.

Concluzii:

1. Brahiterapia 3D HDR ghidată imagistic reprezintă standardul de aur în tratamentul cancerului de col uterin.

2. Implementarea acestei tehnici la Institutul Oncologic a demonstrat eficacitate clinică superioară, cu răspuns tumoral complet în majoritatea cazurilor.

3. Toxicitatea redusă și protecția organelor critice confirmă beneficiile planificării bazate pe CT.

4. Continuarea monitorizării pacientelor și acumularea datelor pe termen lung vor consolida dovezile privind impactul acestei metode.

Rezumat (Română):

Obiectiv: Evaluarea implementării brahiterapiei 3D HDR ghidate imagistic prin CT în tratamentul cancerului de col uterin.

Material și metode: În perioada ianuarie–decembrie 2024, 190 paciente stadiile I–IV FIGO au fost tratate prin RTE + cisplatină și ulterior brahiterapie 3D HDR (7 Gy × 4 ședințe).

Rezultate: Rata de regresie tumorală 85–100%, toxicitate redusă, protecția organelor critice respectată.

Concluzii: Tehnica a demonstrat eficiență crescută, siguranță și conformitate cu ghidurile ESGO/ESTRO.

Abstract (English)

Objective: Evaluate CT-based image-guided 3D HDR brachytherapy implementation.

Materials and methods: 190 patients, FIGO I–IV, treated with EBRT + cisplatin and 3D HDR brachytherapy (7 Gy × 4 fractions).

Results: Tumor regression 85–100%, minimal acute toxicity, excellent OAR sparing.

Conclusions: Safe, effective, ESGO/ESTRO-compliant, improving patient outcomes.

Bibliografie:

1. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE studies: 20 years of development in image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. Radiother Oncol. 2018;127(3):377–385.

2. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12–39.

3. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from GEC-ESTRO working group: concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol. 2005;74(3):235–245.

EPIDEMIOLOGIA CANCERELOR GINECOLOGICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA (2020-2024)

https://doi.org/10.67266/onco25.90

Casian Neonila[1], medic oncolog-ginecolog, dr. șt. med., conf. cerc., **Sofroni Dumitru.**, dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. AȘM. **Roșca Serghei**, dr. st. med., conf. cerc, **Esanu Nicolae.**, **Vîrlan Mariana.**, dr. st. med, asist. univ.

1 IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Această lucrare își propune să examineze în detaliu epidemiologia cancerelor ginecologice în Republica Moldova pentru perioada 2020–2024, având ca scop principal evaluarea incidenței, prevalenței și mortalității. Studiul se bazează pe date statistice oficiale, care au fost comparate cu tendințele observate în România și la nivel european, pentru a scoate în evidență particularitățile regionale și a sublinia povara tot mai mare pe care aceste patologii o impun asupra sănătății publice. Având în vedere că cancerele ginecologice rămân printre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate la femei, monitorizarea lor constantă este o prioritate esențială pentru sistemul de sănătate.

Rezultatele obținute arată o creștere constantă a incidenței generale a cancerului în Republica Moldova, cu un accent deosebit pe cancerele ginecologice, care reprezintă o parte semnificativă. În special, cancerul de col uterin rămâne o problemă majoră: incidența sa a fost relativ constantă, cu o ușoară scădere în perioada 2020–2021 (probabil din cauza restricțiilor pandemice și a accesului limitat la servicii medicale), urmată de o revenire în perioada 2022–2024. Pe de altă parte, prevalența acestor cazuri este în continuă creștere, ceea ce sugerează o îmbunătățire a supraviețuirii și a diagnosticării timpurii. Deși mortalitatea arată o tendință descendentă, scade într-un ritm lent și rămâne la un nivel îngrijorător, ceea ce evidențiază lacunele în implementarea programelor de screening și prevenție.

Analiza distribuției cancerelor ginecologice în diverse localizări (cum ar fi colul uterin, endometrul, ovarele etc.) scoate în evidență provocările semnificative cu care se confruntă sănătatea publică, în special în ceea ce privește accesul la tratamente moderne, nivelul de informare al populației și implementarea unor politici eficiente de prevenție. Comparând situația din Republica Moldova cu datele din Europa, observăm decalaje considerabile, dar și oportunități de intervenție prin adaptarea bunelor practici din țările vecine, în special din România, unde au fost dezvoltate programe mai bine structurate de screening și educație pentru sănătate.

În concluzie, rezultatele acestei cercetări subliniază importanța întăririi politicilor naționale de control al cancerului și a implementării unor strategii integrate. Acestea ar trebui să includă screening sistematic, campanii de educație sanitară, vaccinarea anti-HPV și facilitarea accesului la tratamente moderne și multidisciplinare. Numai printr-o abordare complexă și susținută putem diminua impactul cancerelor ginecologice asupra sănătății femeilor și, în consecință, asupra societății în ansamblu.

Cuvinte-cheie: cancer ginecologic, incidența, screening si vaccinare HPV.

TUMORILE OVARIENE BORDERLINE: EVALUAREA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI PROPUNEREA UNUI ALGORITM OPTIMIZAT ÎN FUNCȚIE DE FACTORI CLINICO-MORFOLOGICI ȘI DE VÂRSTĂ

https://doi.org/10.67266/onco25.91

Vîrlan Mariana[1,2], Dr. șt. med, asist. Univ.

[1] Department of Oncology, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova;
[2] Oncology Institute, Chișinău, Republic of Moldova;

Introducere: Tumorile ovariene borderline (TOB) reprezintă o categorie patologică distinctă, situată între neoplasmele ovariene benigne și cele maligne. Acestea se caracterizează prin proliferare epitelială atipică și atipii nucleare, în absența invaziei stromale. Diagnosticul precis este esențial pentru a evita supratratamentul și pentru a permite conservarea funcției reproductive, în special la femeile tinere.

Scopul lucrării: Evaluarea metodelor actuale de diagnostic al TOB și propunerea unui algoritm optimizat în funcție de factorii clinico-morfologici și de vârstă.

Material și metodă: Studiul retrospectiv-prospectiv a inclus 78 de paciente diagnosticate cu TOB, investigate în cadrul Institutului Oncologic și USMF în perioada 2015–2021. Au fost analizate date clinice, imagistice (ecografie, RMN), histopatologice și imunohistochimice (Ki67, p53, ER, PR, CA-125).

Rezultate: Tumorile seroase au fost cele mai frecvente (70,5%), urmate de formele mucinoase (25,6%) și mixte (3,9%). Diagnosticul RMN corect a fost stabilit în 82% din cazuri. Markerul CA-125 a fost crescut în 64,7% dintre paciente. Expresia Ki67 >15% s-a asociat cu recurență. A fost elaborat un algoritm de diagnostic diferențial, adaptat vârstei pacientei și profilului imunohistochimic.

Concluzii: Diagnosticul TOB necesită o abordare multidisciplinară, bazată pe corelarea datelor clinico-imagistice și morfologice. Algoritmul propus poate contribui la o stadializare corectă, tratament personalizat și conservarea fertilității la paciente selecționate.

Cuvinte-cheie: tumori ovariene borderline, diagnostic diferențial, imunohistochimie, imagistică, fertilitate.

Borderline ovarian tumors: evaluation of diagnostic methods and proposal of an optimized algorithm based on clinical-morphological factors and patient age

Author: Mariana Vîrlan – Department of Oncology, "Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy

Introduction: Borderline ovarian tumors (BOTs) are a distinct pathological category situated between benign and malignant ovarian neoplasms. They are defined by atypical epithelial proliferation and nuclear atypia, in the absence of stromal invasion. Precise diagnosis is crucial to prevent unnecessary overtreatment and to allow fertility preservation, particularly in young women.

Aim of the study: To evaluate current diagnostic methods for BOTs and to propose an optimized algorithm based on clinical-morphological factors and patient age.

Material and methods: This retrospective-prospective study included 78 patients diagnosed with BOTs and investigated at the Oncology Institute and USMF between 2015 and 2021. Clinical data, imaging findings (ultrasound, MRI), histopathological types, and immunohistochemical markers (Ki67, p53, ER, PR, CA-125) were analyzed.

Results: Serous tumors were the most frequent (70.5%), followed by mucinous (25.6%) and mixed forms (3.9%). MRI accuracy for BOT diagnosis was 82%. Elevated CA-125 levels were found in 64.7% of cases. Ki67 expression >15% was associated with recurrence. A diagnostic algorithm was developed, integrating imaging, histological subtypes, and immunohistochemical profile, tailored to patient age.

Conclusions: The diagnosis of BOTs requires a multidisciplinary approach combining clinical, imaging, and morphological data. The proposed algorithm may contribute to accurate staging, personalized treatment, and fertility preservation in selected patients.

Keywords: borderline ovarian tumors, differential diagnosis, immunohistochemistry, imaging, fertility preservation

DISCREPANȚA COLPOSCOPICĂ ȘI MORFOLOGICĂ ÎN CANCERUL COLULUI UTERIN

https://doi.org/10.67266/onco25.92

Casian Neonila[1], medic oncolog ginecolog, dr. șt., med., conf. cerc.

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Cancerul colului uterin este una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate în rândul femeilor, mai ales în zonele unde accesul la programele de screening este limitat. Colposcopia, împreună cu examenul citologic și histopatologic, sunt instrumente esențiale pentru a diagnostica devreme leziunile precanceroase și cancerul invaziv. Cu toate acestea, multe studii arată că există discrepanțe între ceea ce se observă colposcopic și realitatea morfologică confirmată prin examen histologic, discrepanțe care pot duce fie la o supraestimare, fie la o subestimare a gravității leziunilor.

Scopul acestui studiu a fost să facem o analiză critică a corelației dintre colposcopie și morfologie, punând accent pe acele situații în care interpretarea colposcopică nu reflectă cu exactitate substratul histologic. Studiul literaturii de specialitate, completat cu observații asupra unui grup restrâns de paciente investigate în cadrul serviciului nostru, arată că acuratețea colposcopiei este influențată de mai mulți factori, cum ar fi experiența examinatorului, dimensiunea și localizarea leziunii, precum și prezența proceselor inflamatorii sau a modificărilor metaplazice reactive. În aproximativ 20–30% din cazurile analizate, gradul de neoplazie intraepitelială evaluat colposcopic nu a fost în totalitate în concordanță cu diagnosticul morfologic final, ceea ce subliniază necesitatea de a fi prudenți în luarea deciziilor terapeutice bazate exclusiv pe aspectul colposcopic.

Concluziile subliniază cât de important este să avem o abordare integrată: colposcopia rămâne un instrument esențial pentru orientare, dar validarea morfologică prin biopsie și examen histopatologic este considerată standardul de aur în stabilirea diagnosticului. Este crucial să recunoaștem limitările metodei colposcopice, iar combinarea acesteia cu algoritmi moderni de triere și testarea HPV ajută la reducerea riscurilor de erori diagnostice și la îmbunătățirea managementului pacientelor cu leziuni cervicale suspecte.

Relevanța clinică a acestui subiect se află în sublinierea importanței unei corelări strânse între datele clinice, colposcopice și morfologice. Aceasta este cheia pentru a asigura un diagnostic corect și un tratament personalizat, care să aducă beneficii reale pacientelor.

Cuvinte cheie: Discrepanță, colposcopie, neoplazie intraepitelială cervicală, cancer.

BLOCADA DUBLĂ PD-1/CTLA-4 ÎN TRATAMENTUL DE LINIA A II-A AL CANCERULUI CERVICAL AVANSAT: REZULTATELE STUDIULUI CLINIC DE FAZĂ II

https://doi.org/10.67266/onco25.93

Clipca Ivana[1], dr. în șt. med., **Monul Victoria**[1], dr. în șt. med., **Gherasim Mihaela**[1], MD, **Bulat Iurie**[1], dr. hab. în șt. med, prof. cercet.

[1] Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Imunoterapia a devenit o opțiune fundamentală de tratament în oncologie, în special prin utilizarea anticorpilor care inhibă punctele de control imun. Monoterapia anti-PD-1 a demonstrat eficacitate în multiple tumori. O strategie validată clinic constă în combinarea inhibitorilor PD-1 cu cei ai CTLA-4, abordare care valorifică mecanisme complementare: blocarea PD-1/PD-L1 restabilește capacitatea celulelor T epuizate de a răspunde împotriva tumorii, în timp ce inhibarea CTLA-4 reduce funcția supresoare a celulelor T reglatoare și intensifică activarea celulelor efectoare. În acest context, balstilimab (anticorp monoclonal complet uman anti-PD-1) și zalifrelimab (anticorp monoclonal anti-CTLA-4) au fost evaluate ca terapie combinată de linia a doua pentru pacientele cu cancer cervical recurent și/sau metastatic, o patologie cu prognostic nefavorabil și opțiuni terapeutice limitate.

Materiale și metode: Studiul de fază II, deschis, multicentric, desfășurat între 2018 și 2021 în 45 de centre din SUA, Europa, America de Sud și Australia.

- **Pacienți incluși:** 155 de paciente, dintre care 145 evaluabile, cu boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1.
- **Regim terapeutic:**
  - Balstilimab 3 mg/kg intravenos, administrat la fiecare 2 săptămâni.
  - Zalifrelimab 1 mg/kg intravenos, administrat la fiecare 6 săptămâni.
  - Durata maximă: până la 24 luni sau până la progresia bolii/toxicități severe.
- **Obiectiv primar:** rata de răspuns obiectiv (ORR).
- **Obiective secundare:** durata răspunsului (DOR), rata de control al bolii (DCR), siguranța, supraviețuirea globală (OS) și analize exploratorii legate de expresia PD-L1.

Rezultate: După o perioadă mediană de urmărire de 21 luni, combinația a arătat eficacitate și siguranță relevante clinic.

- **Eficacitate:**
  - ORR: 25,6% (95% CI: 18,8–33,9), cu 10 răspunsuri complete (8%) și 22 parțiale (17,6%).
  - DCR: 52% (95% CI: 43,3–60,6).
  - Răspunsuri durabile: mediana DOR nu a fost atinsă.
  - Supraviețuirea globală mediană (OS): 12,8 luni.
  - Rate OS: 69,2% la 6 luni și 53,3% la 12 luni.
  - Rata de răspuns mai mare la:
    - Paciente PD-L1 pozitive: 32,8% vs 9,1% la cele negative.
    - Tumori scuamoase: 32,6% vs 8,8% la adenocarcinoame.
- **Siguranță:**
  - Cele mai frecvente reacții adverse: hipotiroidism (16,8%), diaree (14,2%), oboseală (11,6%), greață (9%).
  - Evenimente adverse severe (grad ≥3): 20% dintre paciente, cel mai frecvent creșteri ale transaminazelor și diaree.
  - Reacții adverse imune observate la 44,5% dintre paciente, gestionate cu tratament de suport și corticosteroizi.
  - Decese legate de tratament: 3 cazuri (1,3%).

Concluzii: Terapia combinată cu balstilimab și zalifrelimab a demonstrat o activitate clinică promițătoare la pacientele cu cancer cervical recurent sau metastatic tratate anterior, evidențiind un procent considerabil de răspunsuri obiective, răspunsuri durabile și un profil de siguranță gestionabil. Rezultatele sugerează că blocada dublă PD-1/CTLA-4 poate reprezenta o opțiune viabilă în tratamentul de linia a doua al acestei patologii cu prognostic nefavorabil. Sunt justificate studii suplimentare, inclusiv trialuri randomizate de fază II și III, pentru a confirma beneficiile clinice și a defini locul exact al combinației balstilimab–zalifrelimab în practica oncologică curentă.

Cuvinte-cheie: imunoterapia, blocada dublă, cancer cervical avansat.

SIGURANȚA ȘI ACTIVITATEA CONJUGATULUI ANTICORP - MEDICAMENT ANTI-MEZOTELINĂ ANETUMAB RAVTANSINĂ ÎN COMBINAȚIE CU DOXORUBICINĂ LIPOZOMALĂ PEGILATĂ ÎN CANCERUL OVARIAN REZISTENT LA PLATINĂ: STUDIU MULTICENTRIC, DE FAZĂ IB, PRIVIND ESCALADAREA ȘI EXTINDEREA DOZELOR

https://doi.org/10.67266/onco25.94

Feghiu Elena[1], dr.oncolog medical; **Mednicov Lorena**[1], d.ș.m, chirurg-oncolog; **Gherasim Mihaela**[1], chirurg-oncolog, **Bulat Iurie**[1], d.h.ș.m, profesor cercetător.

[1]IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Abstract

Introducere. Studiul de fază Ib: evaluarea siguranței, farmacocineticii și activității antitumorale ale combinației dintre anetumab ravtansine (AR) (un conjugat anticorp–medicament alcătuit dintr-un anticorp monoclonal uman anti-mezotelină, legat de un inhibitor citotoxic al tubulinei din clasa maytansinoidelor DM4 și doxorubicina lipozomală pegilată (PLD) la paciente cu cancer ovarian rezistent la platină cu expresie de mezotelină.

Material și metode. AR (5,5 sau 6,5 mg/kg) și PLD (30 mg/m²), au fost administrate intravenos la fiecare 3 săptămâni la 65 de paciente cu cancer ovarian epitelial rezistent la platină. Expresia mezotelinei a fost analizată prin imunohistochimie centrală. Au fost înregistrate evenimentele adverse, răspunsul tumoral (RECIST 1.1) și supraviețuirea fără progresie. S-au colectat probe pentru biomarkeri, evaluate prin ELISA și secvențiere de nouă generație.

Rezultate. În faza de escaladare a dozei, 9 paciente au primit AR la 2 niveluri de dozaj (5,5 și 6,5 mg/kg). Doza maximă tolerată a fost de 6,5 mg/kg la interval de 3 săptămâni, fără toxicități limitatoare de doză. În etapa de extindere, 56 de paciente au fost tratate cu această doză. Rata globală de răspuns obiectiv a fost de 27,7% - un răspuns complet (1,5%) și 17 răspunsuri parțiale (26,2%), cu durata medie a răspunsului (MDR) de 7,6 luni și supraviețuirea medie fără progresie (PFS) 5,0 luni. Într-un subgrup de 19 paciente cu supraexpresia mezotelinei și ≤3 linii anterioare de tratament, rata de răspuns obiectiv a fost de 42,1%, cu o MDR de 8,3 luni și o PFS de 8,5 luni.

Concluzii. Asocierea dintre AR și PLD a dovedit un profil bun de tolerabilitate și o activitate clinică încurajatoare. Rezultatele susțin regimul de dozaj și identifică populația-țintă mezotelină-pozitivă pentru continuarea investigațiilor într-un studiu de fază III la pacientele cu cancer ovarian rezistent la platină.

Cuvinte-cheie: anetumab ravtansine; mezotelină; cancer ovarian.

REZULTATELE NOULUI PROGRAM DE CONTROL AL CALITĂȚII ÎN BRAHITERAPIE

https://doi.org/10.67266/onco25.95

Cordun Octavian[1], MD.

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Controlul calității (QC) este esențial pentru a asigura siguranța și acuratețea în brahiterapie [1]. Laboratorul Oncologie Radiologică a efectuat tranziția de la sistemul de afterloading GammaMed la sistemul Varian Bravos în ianurie 2024, completat cu dispozitivul CamScale pentru verificarea preciziei sursei și echipamente noi de dozimetrie. Obiectivul acestui studiu este de a raporta rezultatele noului program de QC implementat, evidențiind impactul său asupra fluxului de lucru și a siguranței în practica clinică din cadru.

Materiale și metode: După instalarea sistemului Bravos pentru afterloading, a fost stabilit un program cuprinzător de QC. Verificarea zilnică a intensității sursei au fost realizate cu CamScale, în timp ce calibrarea dozimetrica a fost efectuată utilizând noul echipament dozimetric. Datele au fost colectate prospectiv, din ziua instalării și până în prezent. În plus, au fost înregistrate statisticile lunare ale pacienților tratați, iar toate incidentele/accidentele din brahiterapie au fost analizate și documentate sistematic.

Rezultate: Sistemul Bravos a demonstrat o reproductibilitate mai bună a calibrării sursei și o eficiență operațională superioară comparativ cu GammaMed. QC-ul zilnic cu CamScale a arătat o performanță stabilă, cu deviații constant în limitele de toleranță (sub 2 mm). Numărul pacienților tratați lunar a crescut pe parcursul perioadei de studiu, reflectând o integrare mai eficientă în fluxul clinic. În mod important, implementarea sistemului Bravos a fost asociată cu o reducere semnificativă a incidentelor și accidentelor comparativ cu platforma anterioară de brahiterapie.

Concluzii: Introducerea sistemului Bravos, susținut de CamScale și de echipamentele noi de dozimetrie, a îmbunătățit fiabilitatea și siguranța brahiterapiei în cadrul Laboratorul Oncologie Radiologică. Datele prezentate oferă dovezi privind performanța superioară a QC-ului, capacitatea crescută de tratament și reducerea incidentelor asociate tratamentului, servind drept punct de referință practic pentru centrele care adoptă sisteme similare.

Cuvinte-cheie: Sistemul BRAVOS pentru afterloading, Controlul calității, Brahiterapie.

Bibliografie:

1. International Atomic Energy Agency. (2023). *Dosimetry in Brachytherapy – An International Code of Practice for Secondary Standards Dosimetry Laboratories and Hospitals* (TRS No. 492). IAEA, Vienna.

VACCINAREA ÎMPOTRIVA INFECȚIEI CU VACCINUL HPV. PROVOCĂRI, REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE

https://doi.org/10.67266/onco25.96

Guțu Veaceslav [1], Master în Managementul Sănătății Publice, Director adjunct; **Furtună Nicolae**[1], Master în Managementul Sănătății Publice, Șef direcție.

[1] Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Introducere: Infecția cu papilomavirus uman (HPV) este responsabilă pentru majoritatea cazurilor de cancer de col uterin. În Republica Moldova, cancerul cervical reprezintă a 4-a cauză de cancer la femei, cu aproximativ 480 cazuri noi și 248 decese anual (estimări 2020). Incidența (22,8/100.000) este mai mare decât media UE (20,8/100.000) și cea globală (15,6/100.000).

Materiale și metode: Au fost analizate date epidemiologice din Republica Moldova, rapoarte OMS, ECDC și CDC, precum și actualizările privind schema globală de vaccinare HPV din 2025.

Rezultate: Vaccinarea HPV a fost introdusă în Moldova în 2017 pentru fete de 10 ani, ulterior extinsă și la băieți (2021) pentru grupa 9–14 ani, utilizând Gardasil 4-valent (tulpini 6, 11, 16, 18). În 2023, acoperirea vaccinală a fost de 42,4%, iar în anul 2024 fiind de 41,5 cu mult sub recomandarea OMS de ≥90%, pentru grupurile de fete eligibile vaccinării. Studii de modelare au estimat că vaccinarea unei cohorte de fete de 12 ani ar putea preveni 127 de cazuri și 98 de decese prin cancer cervical. La nivel global, din 2025 schema a fost simplificată: doză unică pentru 9–14 ani, 2 doze pentru 15–26 ani.

Discuții: Acceptarea vaccinului rămâne o provocare: în 2018 doar 40% dintre femei auziseră de vaccin, dar în 2020 rolul medicului de familie ca sursă principală de informare a crescut de la 33% la 41%. În 2023, 50% dintre părinți menționau medicul de familie ca sursă de informare, urmat de ginecologi (36%) și social media (36,5%). Percepția asupra eficacității vaccinului este în general pozitivă, dar persistă rezerve privind siguranța la ~9% dintre părinți.

Concluzii: Vaccinarea HPV este o intervenție esențială pentru reducerea poverii cancerului cervical. Republica Moldova a făcut progrese prin extinderea programului, însă acoperirea vaccinală rămâne scăzută. Noua schemă globală, mai simplificată, oferă oportunitatea de creștere a acoperirii, cu condiția intensificării campaniilor de informare și consolidării încrederii publice.

Cuvinte-cheie: HPV, vaccinare, cancer cervical, sănătate publică.

TUMORILE PIELII ȘI ALM

ABORDĂRI PERSONALIZATE ÎN MELANOM: IMPACTUL VEMURAFENIB ÎN PRACTICA CLINICĂ – PREZENTARE DE CAZ

https://doi.org/10.67266/onco25.97

Rogojinaru Mariana[1], medic chimioterapeut, **Munteanu Angela**, MD, **Burduja Angela**, MD, **Locoman Iacob**, MD, **Sidorova Svetlana**, MD.

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Melanomul malign cutanat rămâne o provocare majoră de sănătate publică, peste 25% dintre pacienți fiind diagnosticați în stadii avansate (III-IV AJCC), cu prognostic rezervat. Deși reprezintă doar 2-4% din cancerele cutanate, melanomul cauzează majoritatea deceselor din această categorie. În ultimul deceniu, terapiile țintite au revoluționat tratamentul, reducând mortalitatea prin țintirea mutației BRAF V600, prezentă în peste 35% din cazuri. Prezentăm cazul unui pacient care ilustrează impactul medicinei personalizate în lupta cu melanomul metastatic.

Material și metode: Pacient de 57 de ani, diagnosticat în ianuarie 2022 cu melanom malign metastatic (ganglioni limfatici inghinali, axilari, țesuturi moi ale obrazului). Biopsia din februarie 2022 a confirmat metastaze de melanom epitelioid apigmentat, dar testarea genetică inițială a fost neconcludentă din cauza calității probei. Începând cu aprilie 2022, pacientul a urmat șase cicluri de chimioterapie (CVD: dacarbazin, cisplatin, vinblastin), obținând o regresie parțială, care s-a menținut până în noiembrie 2023. În decembrie 2023, un CT evidențiază o formațiune pulmonară (3,5x5,0x4,1 cm) și noduli subpleurali, sugerând progresie. Lobectomia superioară stângă din ianuarie 2024 confirmă metastaze pulmonare de melanom, iar testarea molecular-genetică relevă pezența mutației BRAF V600E. Din aprilie 2024, pacientul începe terapia țintită cu Vemurafenib, obținând o regresie completă a leziunilor pulmonare și ganglionare, confirmată prin CT. Tratamentul este întrerupt în octombrie 2024 din cauza toxicității (rash cutanat, astenie). Peste 7 luni, din mai 2025, boala progresează (metastaze intracutane, ganglioni laterocervicali, dureri articulare în genunchiul drept). Reinițierea Vemurafenib în iunie 2025 duce la regresie rapidă a leziunilor intracutane și ganglionare, cu dispariția durerii articulare. Toxicitatea înregistrată: febră – gestionată eficient cu antipiretice; erupții cutanate tranzitorii.

Rezultate: Terapia cu Vemurafenib a transformat prognosticul pacientului, obținând regresie completă a metastazelor pulmonare și ganglionare în stadiul IV, aliniindu-se cu ratele de răspuns observate în studii (75% regres tumoral în stadiul IV). Reinițierea tratamentului în 2025 a confirmat eficacitatea, cu reducerea leziunilor intracutane și ameliorarea durerii, fără semne de rezistență terapeutică. Toxicitatea, deși prezentă, a fost controlabilă, demonstrând un profil de siguranță acceptabil. Aceste rezultate subliniază valoarea terapiilor țintite, ghidate de testarea molecular-genetică, în gestionarea melanomului avansat.

Concluzii Acest caz ilustrează succesul medicinei personalizate: identificarea mutației BRAF V600E a permis administrarea Vemurafenib, transformând un prognostic rezervat într-un răspuns clinic pozitiv. Eficacitatea terapiei, cu regresie tumorală semnificativă, evidențiază importanța testării molecular-genetice în selecția tratamentului. Cazul acestui pacient oferă speranță și subliniază necesitatea integrării diagnosticului molecular în practica oncologică, deschizând calea spre noi progrese în lupta cu melanomul malign.

Cuvinte-cheie: melanom malign, mutația BRAF V600, Vemurafenib.

STRATEGIA DE DEZVOLTARE A SERVICIULUI DE ONCOLOGIE ORTOPEDICĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.98

Olaru Andrei[1], MD, PhD, Asist. univ.

[1]Institutul Oncologic, Chișinău

Introducere: Oncologia ortopedică reprezintă un domeniu critic, cu impact major asupra calității vieții pacienților oncologici. În Republica Moldova, peste 50% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate, iar fracturile patologice apar frecvent pe focare tumorale benigne, maligne sau metastatice. Lipsa unor protocoale standardizate și a resurselor specifice limitează eficiența tratamentului.

Materiale și metode: A fost realizată o analiză SWOT a serviciului existent, vizând infrastructura, resursele umane, accesul la tehnologii moderne, colaborarea internațională și sustenabilitatea financiară. Strategia a fost elaborată prin corelarea datelor clinice cu bunele practici europene și recomandările societăților profesionale (EMSOS, ESMO).

Rezultate: Strategia propune dezvoltarea unui serviciu dedicat de oncologie ortopedică, bazat pe:

- tumor board multidisciplinar și protocoale naționale de triere;
- registre naționale pentru tumori osoase și țesuturi moi;
- formarea și mentoratul continuu al specialiștilor;
- acces la reconstrucții osoase complexe (megaproteze, implanturi modulare și personalizate);
- integrarea inteligenței artificiale (XGBoost, scoruri clinice) pentru personalizarea tratamentului;
- programe de reabilitare funcțională, psihologică și socială;
- sustenabilitate financiară prin CNAM, fonduri externe și parteneriate internaționale.

Concluzii: Dezvoltarea oncoortopediei în Republica Moldova reprezintă o necesitate strategică, menită să alinieze practica medicală la standardele europene și să ofere pacienților nu doar șansa salvării membrelor, ci și redobândirea demnității și a unei vieți active după cancer.

Cuvinte-cheie: oncologie ortopedică, fracturi patologice, reconstrucție osoasă, strategii de sănătate, Republica Moldova.

ONCOPEDIATRIE

DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎN TUMORILE TORACICE LA COPII

https://doi.org/10.67266/onco25.99

Dănilă Alina[1,2], dr.șt.med., **Lisița Natalia**[3], MD, **Golban Rodica**[3],MD, **Dănilă Valeria**[1], MD.

[1] IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”
[2] IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘPCP„N.Gheorghiu”
[3] Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat. Tumorile toracice la copil reprezintă un capitol complex al oncologiei pediatrice, caracterizat de diversitatea tipurilor tumorale și de provocările majore de diagnostic. Lucrarea de față prezintă o sinteză generală a dificultăților de diagnostic întâlnite în cazul tumorilor mediastinale, pulmonare sau ale peretelui toracic la populația pediatrică. S-a efectuat o analiză a literaturii recente și a ghidurilor clinice, evidențiind aspectele cheie care întârzie diagnosticul: prezentarea clinică adesea nespecifică sau asimptomatică, raritatea relativă a acestor neoplazii (care reduce indicele de suspiciune al clinicienilor), limitele investigațiilor imagistice (leziuni care mimează afecțiuni benigne ori structuri normale) și un spectru larg de diagnostic diferențial (inclusiv infecții granulomatoase și malformații congenitale). Rezultatele literaturii arată că acești factori conduc frecvent la întârzieri diagnostice semnificative, cu potențiale implicații negative asupra prognosticului. Discuția abordează factorii complicanți – de la modul de debut clinic până la dificultățile tehnice de confirmare histopatologică – și analizează soluții posibile pentru optimizarea diagnosticului. Se subliniază importanța unei abordări multidisciplinare, a vigilenței clinice sporite la medicii de prim contact și a utilizării algoritmilor structurati de diagnostic. În concluzie, articolul oferă recomandări actuale pentru îmbunătățirea detecției precoce a tumorilor toracice la copii și reduce decalajele de diagnostic, contribuind astfel la creșterea șanselor de supraviețuire și la scăderea morbidității.

Cuvinte-cheie: tumori toracice pediatrice; diagnostic întârziat; masă mediastinală; imagistică pediatrică; diagnostic diferențial

Abstract – **Diagnostic Challenges in Pediatric Thoracic Tumors.** Pediatric thoracic tumors encompass a heterogeneous group of neoplasms and present significant diagnostic challenges. This paper provides a general overview of the difficulties in diagnosing mediastinal, pulmonary, and chest wall tumors in children. We performed a review of recent literature and clinical guidelines, highlighting key factors that delay diagnosis: often nonspecific or silent clinical presentation, the relative rarity of these malignancies (leading to low clinical suspicion), limitations of imaging studies (lesions mimicking benign conditions or normal structures), and a broad differential diagnosis (including granulomatous infections and congenital anomalies). Our findings indicate that these factors frequently contribute to substantial diagnostic delays, potentially impacting outcomes. The discussion addresses complicating factors – from the atypical clinical manifestations to technical difficulties in obtaining histopathological confirmation – and examines potential solutions to optimize diagnosis. We emphasize the importance of a multidisciplinary approach, increased clinical vigilance by frontline physicians, and the use of structured diagnostic algorithms. In conclusion, this review offers up-to-date recommendations for improving the early detection of pediatric thoracic tumors and narrowing diagnostic gaps, thereby improving survival chances and reducing treatment-related morbidity.

Keywords: pediatric thoracic tumors; delayed diagnosis; mediastinal mass; pediatric imaging; differential diagnosis

Introducere. Tumorile toracice la copii, incluzând masele mediastinale, tumorile intrapulmonare primare și tumori ale peretelui toracic, sunt relativ rare în practica pediatrică, reprezentând totuși circa 15–20% din totalul neoplaziilor maligne ale copilăriei[1]. Aceste tumori au caracter heterogen – pot avea origini și naturi diferite (benigne sau maligne) – și, în peste două treimi din cazuri, sunt localizate la nivelul mediastinului[1]. Studiile arată că aproximativ 70–75% dintre masele mediastinale la copil sunt maligne[2], cele mai frecvente entități fiind limfoamele (Hodgkin și non-Hodgkin), tumorile neurogene (ex. neuroblastom, ganglioneurom) și tumorile cu celule germinale mediastinale, în timp ce tumorile pulmonare primare sunt extrem de rare (sub 0,2% din cancerele pediatrice)[3]. Deși cancerul la copil este per ansamblu un fenomen rar, el reprezintă a doua cauză de mortalitate pediatrică în țările dezvoltate, iar tumorile toracice pediatrice constituie un subset important al acestuia.

Din păcate, diagnosticul tumorilor toracice la copii este frecvent întârziat și dificil. Manifestările clinice inițiale sunt adesea nespecifice sau pot lipsi, imitând afecțiuni respiratorii comune ale copilului (astm, pneumonie, infecții) și conducând astfel la întârzieri în stabilirea diagnosticului corect[4][5]. În unele situații, o tumoare mediastinală poate fi complet asimptomatică – se estimează că aproximativ două treimi din tumorile mediastinale la copil nu produc simptome evidente, suspiciunea apărând abia când masa tumorală devine suficient de mare pentru a comprima structuri din torace[6]. În plus, raritatea relativă a acestor tumori face ca medicii de prim contact să aibă un indice de suspiciune scăzut; un copil cu tuse cronică sau wheezing este mult mai probabil tratat repetitiv pentru bronșită/astm decât investigat imagistic pentru o posibilă tumoare, ceea ce explică de ce intervalul mediu de la debutul simptomelor până la diagnostic poate ajunge la mai mult de 12 luni în unele serii[7]. Toate aceste aspecte evidențiază caracterul de provocare diagnostică al tumorilor toracice pediatrice, subliniat în literatura de specialitate[8]. Importanța depistării precoce este majoră, întrucât multe cancere ale copilului sunt tratabile cu succes – un diagnostic stabilit din timp îmbunătățește prognosticul și poate permite terapii mai puțin agresive[9].

Scopul acestei lucrări este de a analiza dificultățile de diagnostic întâlnite în tumorile toracice la copii, pe baza datelor actuale din literatură, și de a propune strategii de îmbunătățire a procesului diagnostic. Sunt abordate pe rând problemele legate de metodologiile diagnostice (clinice, imagistice, invazive), de factorii ce țin de pacient și de boală (simptomatologie, vârstă, tipuri tumorale) și de sistemul medical (organizare, ghiduri), astfel încât concluziile să ofere o perspectivă integrată și practică asupra modului optim de depistare a acestor tumori rare dar potențial letale.

Materiale și metode. Metodologia analizei literaturii. Am realizat o revizuire narativă a literaturii de specialitate, concentrată pe dificultățile de diagnostic ale tumorilor toracice pediatrice. Au fost căutate articole științifice publicate în ultimii ~10 ani (2015–2025) în baze de date internaționale (PubMed, Web of Science), utilizând cuvinte-cheie precum *"pediatric thoracic tumors", "mediastinal mass children diagnosis", "diagnostic delay pediatric cancer"*. S-au inclus în analiză lucrări relevante din domeniile pediatrie, oncologie, radiologie și chirurgie toracică, în special studii clinice, articole de sinteză și prezentări de caz ilustrative. De asemenea, au fost consultate ghiduri clinice recente (precum ghidurile de recunoaștere a cancerului la copil – ex. NICE, recomandările Societăților de Oncologie Pediatrică și ghidul național de oncopediatrie) pentru a integra bunele practici actuale în diagnostic. Informațiile extrase au fost analizate comparativ, urmărindu-se identificarea principalelor teme recurente legate de dificultățile de diagnostic. În acest referat, prezentăm sintetic constatările majore din literatura revizuită, cu indicarea surselor bibliografice relevante pentru fiecare aspect discutat.

Abordări diagnostice actuale în tumorile toracice pediatrice. Diagnosticul acestor tumori necesită o abordare multimodală, care îmbină evaluarea clinică atentă, investigațiile imagistice și confirmarea histopatologică. În practică, se pornește de la anamneză și examen clinic complet – deși simptomele pot fi minime sau nespecifice, anumite indicii (de exemplu, sindrom de venă cavă superioară – edeme în pelerină, circulație colaterală toracică, turgescența venelor jugulare – sugerează o masă mediastinală compresivă) impun investigații suplimentare. Laboratorul poate oferi informații orientative: markerii tumorali serici (de exemplu, alfa-fetoproteina și beta-HCG în suspiciunea de tumori cu celule germinale mediastinale) pot sprijini diagnosticul și, în anumite situații, un nivel foarte ridicat al acestora la un pacient cu imagine sugestivă permite inițierea tratamentului specific chiar înainte de confirmarea histologică[10]. De asemenea, nivele crescute de catecolamine urinare pot sugera un neuroblastom toracic, iar prezența anticorpilor anti-receptor de acetilcolină la un copil cu sindrom miastenic indică posibilitatea unui timom.

Imagistica medicală joacă un rol esențial în evaluarea maselor intratoracice la copii. Investigația de primă intenție este adesea radiografia toracică standard (incidențe postero-anterioară și laterală), care poate revela indirect prezența unei mase (de exemplu, lărgirea mediastinului pe radiografia PA)[11]. Un semn imagistic util este semnul „hilum overlay” – vizibilitatea structurilor hilare printr-o opacitate pe radiografia frontală sugerează că acea opacitate este fie anterioară, fie posterioară hilului, orientând localizarea masei[12,40]. Dacă radiografia indică o formațiune mediastinală sau pulmonară, următorul pas recomandat este imaginistica în secțiune – tomografia computerizată (CT) cu contrast sau, în anumite situații, rezonanța magnetică (IRM) – pentru caracterizarea detaliată a masei[13][14]. CT-ul furnizează informații despre localizare exactă, dimensiuni, densitatea leziunii (solidă, chistică, prezența calcificărilor sau a grăsimii), relațiile cu structurile adiacente și eventualele adenopatii sau leziuni osoase[15]. IRM este utilă mai ales pentru leziuni paravertebrale (suspiciune de tumoră neurogenă) sau pentru a diferenția *ex juvantibus* leziunile chistice de cele solide în mediastinul anterior (de exemplu, pentru a distinge un chist timic de o tumoare de timus)[16]. În plus, IRM evită expunerea la radiații, aspect important la copil, însă necesită uneori sedare generală pentru a obține imagini de calitate. Ecografia poate avea un rol adițional în evaluarea componentelor chistice, a vasculaturii locale (Doppler) sau în ghidarea biopsiei, în special la nivelul supraclavicular sau al peretelui toracic. PET-CT (tomografia cu emisie de pozitroni) are indicații limitate în evaluarea inițială a unei mase mediastinale nediagnosticate, deoarece captarea cu FDG este nespecifică (și poate apărea și în procese inflamatorii/infectioase); totuși, PET-CT este valoroasă în stadializarea unor tumori maligne cunoscute (de exemplu, limfom) și în monitorizarea răspunsului la tratament[17, 41].

Pasul decisiv în stabilirea diagnosticului îl reprezintă obținerea de țesut tumoral pentru analiză. Alegerea metodei depinde de localizarea și dimensiunile formațiunii, precum și de starea clinică a copilului. Pentru masele mediastinale anterioare, biopsia cu ac abordând tumora prin mediastinoscopie sau printr-o mini-toracotomie este adesea folosită, în timp ce formațiunile mediastinale posterioare pot fi accesate chirurgical prin toracotomie posterolaterală sau pe cale video-asistată (VATS). O alternativă minim invazivă, acolo unde este fezabil, o constituie biopsia transtoracică ghidată imagistic (de regulă CT sau ecografie), folosind un ac de puncție-biopsie pentru a preleva țesut tumorali. În cazul suspiciunii de tumoră endobronșică (de exemplu, carcinoid bronșic), este indicată bronhoscopia cu vizualizare directă și biopsie la acel nivel[18]. Indiferent de metodă, este esențial ca proba obținută să fie suficientă cantitativ și calitativ pentru examen histopatologic, imunohistochimic și, la nevoie, studii citogenetice/moleculare (de exemplu, analiza mutației *DICER1* în cazul pleuropulmonary blastoma)[19]. Un aspect special îl constituie managementul anestezic: la copiii cu masă mediastinală mare, planificarea biopsiei trebuie făcută cu precauție, deoarece inducția anestezică poate precipita compresie critică pe căile aeriene sau vasele mari. Astfel de cazuri sunt tratate ca urgențe oncologice,

echipa anestezico-chirurgicală luând măsuri de siguranță (poziție semi-șezândă, evitarea relaxantelor musculare, disponibilitatea pentru intubație rigidă sau circulație extracorporeală de urgență etc.). După obținerea probei, examenul anatomo-patologic rămâne standardul de aur în stabilirea diagnosticului pozitiv final[20], definind tipul histologic al tumorii și eventual particularități (subtip, factori prognostici) necesare pentru alegerea tratamentului. În practică, diagnosticul de certitudine este pus de medicul anatomopatolog, pe baza examenului microscopic și a testelor complementare (colorări speciale, panel de markeri imunohistochimici, analize citogenetice) corelate cu contextul clinic.

În sinteză, abordarea diagnosticului tumorilor toracice la copil este una multidisciplinară și etapizată: suspiciunea clinică → confirmare imagistică și caracterizare → evaluări de laborator adjuvante → confirmare histologică. Toate aceste etape trebuie parcurse rapid, dar în siguranță, întrucât o întârziere în diagnostic poate permite progresia bolii, în timp ce obținerea promptă a unui diagnostic corect permite inițierea tratamentului optim într-un centru specializat.

Rezultate. Prezentare clinică nespecifică și întârzierea diagnosticului. Analiza literaturii evidențiază că principala dificultate în diagnosticul tumorilor toracice la copii este legată de natura insidioasă și nespecifică a simptomelor de debut. În multe cazuri, copiii cu tumori mediastinale sau pulmonare prezintă inițial manifestări comune, precum tuse cronică, wheezing, dispnee sau infecții respiratorii recurente, care mimează patologii benigne frecvente (astm bronșic, bronșită, pneumonie)[21]. Aceste simptome generice conduc la tratamente simptomatice repetate și la o abordare expectativă, întârziind investigațiile aprofundate. Studiile clinice raportează întârzieri diagnostice semnificative: de exemplu, într-o serie de tumori pulmonare primare la copii, durata medie a simptomelor înainte de stabilirea diagnosticului a fost de ~12,8 luni, unii pacienți fiind tratați pentru pneumonii recurente timp de peste un an[7]. Un alt studiu subliniază că prezentarea clinică vagă a acestor tumori duce frecvent la diagnostic întârziat și boală în stadii avansate la momentul depistării[22][23]. În plus, aproximativ 5–10% dintre copii pot fi complet asimptomatici, masele toracice fiind descoperite incident la examene imagistice efectuate pentru alt motiv[6]. Lipsa semnelor specifice (“red flags”) face ca suspiciunea de neoplasm să nu apară precoce în mintea clinicianului. Astfel, raritatea acestor tumori în practica zilnică, combinată cu tabloul clinic comun, conduce la un low index of suspicion și explică de ce multe cancere toracice pediatrice sunt diagnosticate târziu, uneori după consulturi repetate la diferiți medici. În literatura de specialitate se accentuează că tocmai infrevența cancerelor pediatrice și prezentarea lor inițială sub masca unor boli obișnuite constituie provocarea majoră în diagnostic – “provocarea în diagnosticarea cancerelor pediatrice este că ele apar foarte rar și se prezintă inițial cu simptome compatibile cu boli mai comune și benigne”[24]. Consecința acestor întârzieri poate fi agravarea prognosticului: un diagnostic tardiv este adesea asociat cu tumori ajunse la volum mare sau cu extindere metastatică, necesitând tratamente mai agresive și având șanse mai mici de vindecare.

Raritatea și variabilitatea tipurilor tumorale. Un alt rezultat important al analizei este că diversitatea și raritatea tipurilor de tumori toracice la copii complică recunoașterea lor. Aceste neoplazii reprezintă un spectru eterogen: de la tumori solide maligne (limfom, neuroblastom, sarcoame) la leziuni benigne (chist bronchogenic, timom, teratom matur) sau afecțiuni non-neoplazice (adenopatii infecțioase, chist hidatic, etc). Fiecare dintre aceste entități are o biologie diferită și poate apare la grupe de vârstă diferite, cu manifestări distincte. Spre exemplu, la sugar și copilul mic, o masă mediastinală posterioară sugerează un neuroblastom (tumoră neurogenă, adesea cu prognostic favorabil dacă este limitată)[8], pe când la adolescent o adenopatie mediastinală supradiafragmatică ridică suspiciunea de limfom Hodgkin. Tumorile pulmonare primare la copil (precum pleuropulmonary blastoma, tumorile carcinoide bronșice sau tumorile miofibroblastice inflamatorii) sunt extrem de rare și de obicei necunoscute medicului pediatru generalist[3,40]. Evidența indică faptul că lipsa de experiență clinică cu

aceste boli (majoritatea pediatrilor întâlnesc foarte puține cazuri în întreaga carieră) face ca diagnosticul să fie omis inițial. În plus, atunci când în final este descoperită o masă tumorală toracică, stabilirea naturii sale (benign vs. malign, tip histologic) poate fi dificilă tocmai din cauza gamei largi de posibilități. Un medic poate vedea o dată un limfom mediastinal, apoi ani mai târziu un teratom – cazurile sunt atât de disparate încât nu permit "învățarea prin repetiție". În literatură se menționează că, după ce un caz de cancer pediatric a fost diagnosticat într-un cabinet, următorul caz va surveni abia peste mult timp și probabil va fi o cu totul altă entitate, cu manifestări diferite, ceea ce îngreunează recunoașterea pattern-urilor de către clinicieni[25]. Acest factor de experiență limitată contribuie la variabilitatea abordării și, uneori, la erori de diagnostic. Chiar și pentru patologii relativ mai frecvente precum limfomul, prezentările pot varia: unii copii au simptome "B" (febră, scădere în greutate, transpirații nocturne), alții prezintă doar tuse rebelă sau infecții respiratorii repetate. În concluzie, raritatea combinată cu variabilitatea prezentărilor clinice complică semnificativ procesul de diagnostic al tumorilor toracice la copil.

Dificultăți imagistice și interpretative. Investigațiile imagistice reprezintă piatra de temelie a identificării unei mase intratoracice, însă și aici literatura descrie numeroase capcane și limitări. O problemă este existența unor pseudo-mase sau variante anatomice la copil, care pot mima imagistic o tumoare. Un exemplu clasic este timusul la sugari și copii mici – timusul normal este proeminent și poate determina un contur mediastinal aparent anormal pe radiografia toracică, fiind uneori dificil de diferențiat de o masă patologică pentru "ochiul neavizat"[11]. Astfel de pseudotumori pot duce la pozitive false (suspiciuni de tumoră acolo unde nu există) sau, invers, pot fi trecute cu vederea de radiologi neexperimentați în imagistica pediatrică. O altă dificultate majoră este suprapunerea aspectelor radiologice între leziuni benigne și maligne. De pildă, limfomul mediastinal și adenopatia tuberculoasă mediastinală pot arăta foarte similar pe radiografia sau chiar pe CT toracic – ambele pot da o opacitate mediastinală neregulată, cu calcificări minimale, deviere traheală și eventual revărsat pleural. În zonele cu incidență mare de tuberculoză, au fost raportate cazuri de limfom mediastinal la copii tratate inițial eronat ca TB ganglionară[26,41]. În mod similar, histoplasmoza mediastinală (o infecție fungică granulomatoasă endemică în unele regiuni) poate prezenta o masă mediastinală și adenopatii ce mimează un limfom malign – s-a subliniat că cea mai mare provocare de diagnostic în histoplasmoza mediastinală este distingerea ei de un limfom[27]. Prin urmare, diagnosticul diferențial imagistic este foarte larg, incluzând afecțiuni congenitale (chisturi bronhogene, malformații vasculare), afecțiuni infecțioase (adenopatii tuberculoase, infecții fungice), leziuni benigne (chist limfatic, hamartom pulmonar) și tumori maligne. Radiologul pediatru trebuie să folosească toate indiciile posibile – localizarea compartimentală a masei, aspectul intern (densități de grăsime sugerează teratom; calcificările pot apărea în neuroblastom sau teratom; chisturile aerate sugerează o leziune congenitală sau un *blastom pleuropulmonar* tip I) – pentru a restrânge diagnosticele probabile[13][28]. Cu toate acestea, multe tumori toracice împărtășesc caractere imagistice similare ("overlapping imaging appearances"), necesitând corelarea clinică și patologică pentru certitudine[28]. De exemplu, o masă chistică cu perete solid în mediastinul anterior ar putea fi atât un teratom chistic matur, cât și un chist timic inflamat sau chiar un limfom cu necroză chistică; imaginea singură nu este diagnostică. Literatura arată că variabilitatea prezentărilor imagistice este foarte mare, chiar și în cadrul aceluiași tip tumoral, astfel că uneori sunt necesare multiple modalități (radiografie, ecografie, CT, IRM) pentru a caracteriza complet leziunea[23][29]. Mai mult, la copilul mic pot exista limite practice în obținerea unor imagini de calitate – necesitatea anesteziei/sedării pentru CT sau IRM comportă riscuri în prezența unei mase mediastinale care poate obstrucționa căile aeriene sub anestezie. Astfel de constrângeri pot întârzia investigațiile imagistice optime sau pot impune alternative (de ex. efectuarea RMN în apnee scurtă la copil mai mare, sau recurgerea la CT de urgență

fără contrast dacă starea nu permite altfel). În concluzie, deși imagistica este indispensabilă în diagnosticul tumorilor toracice, există multiple dificultăți interpretative: de la pseudo-tumori și imagini nespecifice până la limitări tehnice, toate contribuind la provocarea diagnostică. Numai o interpretare integrată – ținând cont de vârsta copilului, contextul clinic și caracteristicile radiologice – poate orienta corect suspiciunea[13][30].

Diagnostic diferențial complex. O consecință a celor de mai sus este că medicul se confruntă cu un diagnostic diferențial extins, care constituie el însuși o dificultate. În mediastinul copilului pot apărea leziuni de naturi foarte diferite: anomalii congenitale (ex. chisturi de duct toracic, hernie pericardică, duplicații esofagiene), procese infecțioase/inflamatorii (limfadenită TBC, histoplasmice sau stafilococice, sarcoidoză – rar la copil), tumori benigne (chist bronhogen, hamartom, teratom matur, timom – excepțional la copil) și tumori maligne (limfom malign, leucemie limfoblastică T cu masă mediastinală, neuroblastom, germinom mediastinal, sarcom Ewing costal etc.)[31]. Această diversitate de etiologii impune efectuarea de teste multiple pentru a diferenția între ele. De exemplu, în fața unei mase mediastinale anterioare la un adolescent, diagnosticele posibile includ *cele "4 T"* clasice din medicina adulților (Thymom – timom, Thyroid – gușă mediastinală, Teratom – tumori germinale, "Terrible Lymphoma" – limfom) la care la copil se adaugă limfomul limfoblastic T (leucemie acută), timicectomia nu se aplică căci timomul e foarte rar. Fiecare posibilitate necesită investigații specifice: dozarea hormonilor tiroidieni și scintigrafie pentru gușă, markerii AFP/HCG pentru teratom, profilul imunologic (LDH, eventual imunofenotipare din sânge sau lichid pleural) pentru limfom etc. Astfel, bateriile de teste devin complexe. Mai mult, coexistența unor patologii complică situația – un copil cu imunodeficiență poate avea adenopatii infecțioase masive dar și risc de limfom; un copil tratat de tuberculoză fără răspuns ar putea de fapt avea un limfom concomitent. Literatura accentuează importanța compartimentării mediastinului ca prim pas în a naviga acest diagnostic diferențial: localizarea unei mase în mediastinul anterior vs. mijlociu vs. posterior oferă indicii valoroase asupra naturii leziunii și ghidează investigațiile ulterioare[13]. Spre exemplu, o masă mediastinală posterioară la copil este cel mai probabil de origine neurogenă (ganglioneurom, neuroblastom etc.), pe când una mediastinală prevasculară (anterior) la adolescent tinde spre limfom sau tumoră cu celule germinale[32]. În mediastinul mijlociu (visceral) se gândesc în principal adenopatii – fie maligne (limfom, metastaze ganglionare din alte tumori) fie benigne (infecțioase) – sau chisturi de duplicare (bronhogen, esofagian). Pulmonar, diferențialul include: infecții și abces pulmonar vs. tumoră inflamatorie (IMT) vs. tumori maligne primare (rarissime) vs. metastaze (ex. noduli de osteosarcom). Enumerarea de mai sus ilustrează complexitatea procesului decizional; medicii trebuie să ia în calcul simultan multiple ipoteze. Adesea este necesară abordarea multidisciplinară: radiologul, oncologul pediatru, chirurgul toracic și anatomopatologul analizează împreună datele pentru a orienta diagnosticul cel mai probabil și a planifica modul optim de obținere a diagnosticului de certitudine.

În concluzie, diagnosticarea unei mase toracice la copil presupune excluderea unei palete largi de diagnostice alternative; etiologiile diverse ale maselor mediastinale fac din acestea o reală provocare diagnostică, fiind esențare localizarea precisă și caracteristicile interne ale masei pentru a restrânge diagnosticele posibile[30]. Până la confirmarea prin biopsie, medicul trebuie să rămână deschis la mai multe posibilități și să gestioneze concomitent și complicațiile pe care masa – indiferent de natură – le poate produce (sindrom de compresiune, insuficiență respiratorie, etc.).

Dificultăți în obținerea diagnosticului histologic. Un ultim set de dificultăți identificat în literatură se referă la procesul de confirmare diagnostică prin examen histopatologic. Deși, așa cum s-a menționat, diagnosticul final "de certitudine" aparține anatomopatologului, obținerea unei probe tumorale la copil poate fi dificilă. O problemă o reprezintă starea clinică fragilă a unor pacienți la momentul detectării

tumorii: de exemplu, un copil cu limfom mediastinal voluminos și sindrom de venă cavă superioară poate prezenta risc vital la poziția culcat (prin compresie traheală severă); efectuarea unei biopsii în anestezie generală devine extrem de periculoasă. În astfel de situații, echipa medicală se confruntă cu un dilema diagnostică: pe de o parte, confirmarea histologică este necesară pentru a iniția tratamentul corect, pe de altă parte procedura de biopsie poate pune viața pacientului în pericol. Soluțiile raportate includ abordări temporizate sau *"biopsie fără biopsie"*: administrarea empirică atentă de corticoterapie sau chimioterapie în doze reduse pentru a diminua masa tumorală și a stabiliza pacientul înainte de biopsie, ori – cum s-a menționat – utilizarea markerilor tumorali ca substitut temporar al biopsiei (de exemplu, în tumora cu celule germinale mediastinale, un nivel foarte crescut de AFP/HCG împreună cu aspectul imagistic pot justifica inițierea tratamentului specific fără biopsie imediată)[10]. Odată ce starea permite, se va obține oricum confirmarea tisulară, însă aceste strategii evidențiază modul inedit în care particularitățile pediatrice pot dicta abordarea diagnostică. Altă dificultate ține de caracterul invaziv al procedurilor de biopsie – la copii, mai ales mici, orice procedură chirurgicală implică anestezie, internare, potențiale complicații (hemoragie, pneumotorax, infecție). Părinții pot fi reticenți în fața unei proceduri invazive dacă diagnosticul nu e sigur, ceea ce necesită o bună comunicare și consiliere din partea medicilor. Din punct de vedere tehnic, uneori biopsiile minim invazive (cu ac subțire sau tru-cut) pot fi nesatisfăcătoare: materialul obținut poate fi insuficient sau fragmentat, necesitând repetarea procedurii sau conversia la biopsie chirurgicală deschisă. Cazurile descrise de literatură includ, de pildă, copii la care prima biopsie a sugerat un proces inflamator (fals negativ), întârziind diagnosticul corect de tumoră malignă până la a doua prelevare. Astfel, se subliniază importanța efectuării biopsiei în centre cu expertiză (radiologi intervenționiști și chirurgi pediatri experimentați) și a prelucrării materialului de către anatomo-patologi specializați în patologie pediatrică – pentru a maximiza șansa unui diagnostic corect de la început[33]. Nu în ultimul rând, interpretarea anatomo-patologică poate fi uneori dificilă, necesitând paneluri extinse de markeri sau analize genetice complexe (de exemplu, distingerea unui limfom de o reacție limfoproliferativă sau subclasificarea unui sarcom mic rotund pe baza translocațiilor genetice specifice).

În concluzie, confirmarea diagnosticului este adesea un proces laborios, iar în tumorile toracice pediatrice pot exista obstacole atât înainte, cât și după obținerea probei biologice. Această realitate impune adesea o abordare flexibilă: echipa medicală trebuie să adapteze strategia de diagnostic la contextul clinic al copilului, uneori tratând empiric complicațiile și stabilizând pacientul înainte de a putea pune diagnosticul final.

Discuții. Analiza de față evidențiază multiplele fațete ale dificultăților diagnostice în tumorile toracice pediatrice și permite o discuție aprofundată a factorilor implicați. Prezentarea clinică nespecifică s-a dovedit a fi un fir comun în majoritatea cazurilor raportate, explicând cea mai mare parte a întârzierilor. Copiii, spre deosebire de adulți, nu pot oferi întotdeauna detalii clare despre simptome, iar părinții și medicii atribuie de obicei manifestările respiratorii unor cauze obișnuite. O tuse cronică este mult mai probabil atribuită astmului sau alergiilor decât luată ca semn posibil de neoplazie. În plus, organismul copilului are o capacitate de compensare importantă – de exemplu, un plămân poate fi ocupat parțial de o tumoră fără semne clinice evidente, iar o compresie mediastinală lent instalată poate să nu producă simptome drastice până târziu. De aceea, semnele de alarmă ar trebui atent căutate de la început: orice simptom respirator persistent, progresiv sau care nu răspunde la tratament (tuse ce nu cedează la aerosoli și antibiotice, wheezing neobișnuit la un copil fără teren atopic, infecții pulmonare repetate în aceeași localizare) trebuie să ridice suspiciunea de masă intratoracică și să conducă la investigații imagistice precoce[34][35][38]. Din păcate, literatura arată că aceste semnale sunt uneori subestimate – conceptul de "*safety netting*" în practica pediatrică impune ca medicii de familie și pediatrii generali să

programeze re-evaluări și să investigheze mai profund cazurile în care simptomele *"nu se potrivesc"* cursului așteptat al unei boli comune[36]. Un exemplu în acest sens sunt situațiile de "pneumonie care nu se vindecă": dacă o opacitate pulmonară persistă pe radiografie după tratament antibiotic adecvat, ar trebui suspectată o posibilă leziune expansivă subiacentă (de exemplu, tumoră bronșică ce produce atelectazie și suprainfecții repetate) și recomandată o investigație suplimentară (CT toracic)[35]. Creșterea gradului de conștientizare în rândul medicilor privind aceste semne de alarmă este esențială – inițiative educaționale și ghiduri clinice (precum cele emise de organisme internaționale și naționale) subliniază exact aceste aspecte, sugerând criterii de trimitere urgentă a copiilor către centre de specialitate atunci când există chiar și o suspiciune minimă de cancer.

Factorul sistemic și organizatoric joacă la rândul său un rol important. Deoarece tumorile pediatrice sunt rare, este crucial ca atunci când sunt suspectate, copiii să fie direcționați prompt către centre oncopediatrice terțiare cu experiență. Recomandările internaționale stipulează că orice suspiciune sau confirmare de cancer la copil trebuie să determine o trimitere imediată către un centru specializat[33]. Acolo, o echipă multidisciplinară – care include oncologi pediatri, chirurgi pediatri, radiologi, anestezişti, anatomopatologi cu expertiză pediatrică – poate evalua rapid cazul și efectua procedurile diagnostice în siguranță. Centrele mari au, de asemenea, acces la tehnologii avansate (IRM pediatric, PET-CT, intervențional radiologic) și la consultanți din diverse domenii (cardiologi pediatri, pneumologi) care pot pregăti optim copilul pentru investigații sau intervenții. Unul din factorii discutati în studii este că diagnosticarea tardivă are loc adesea în contexte unde copilul a fost tratat inițial în unități nespecializate, fără a fi suspectat de malignitate, și abia după epuizarea altor ipoteze a fost trimis la oncopediatru. Prin urmare, o colaborare strânsă între medicii de diferite niveluri (medic de familie, pediatru general, specialist ORL sau pneumolog, etc.) și centrele de cancer pediatric este vitală – implementarea unor rute rapide de trimitere și a unei rețele care să permită măcar teleconsultanță cu un specialist în cazurile atipice ar putea scurta semnificativ timpul până la diagnostic. De menționat că multe țări dezvoltate au introdus protocoale de referire pentru suspiciunea de cancer la copil (de exemplu, Marea Britanie – sistemul de urgență "2-week wait" pentru cazurile cu semne de alarmă oncologice). Această abordare s-a dovedit utilă în reducerea intervalelor de diagnostic în oncologia pediatrică.

Un alt aspect demn de discutat este rolul imagisticii avansate și al inovațiilor în diagnostic. Pe lângă modalitățile convenționale, tehnici noi sau mai puțin utilizate pot ameliora acuratețea diagnostică. IRM difuzional (DWI), de exemplu, poate ajuta la diferențierea între un proces tumoral și unul necrotic/inflamator prin măsurarea coeficientului de difuzie aparente – leziunile maligne tind să aibă restricții de difuzie mai accentuate. Ultrasonografia endobronșică (EBUS) a început să fie folosită chiar și la copii, permițând puncția transbronșică a adenopatiilor mediastinale prin căile respiratorii, cu riscuri mai mici decât o mediastinoscopie. În unele cazuri, biopsia lichidă (detectarea de fragmente ADN tumoral circulant) ar putea în viitor oferi indicii diagnostice minim-invaziv, deși în prezent aplicabilitatea ei în tumorile solide pediatrice este încă în studiu. De asemenea, testele genetice germline pot identifica sindroame predispozante (de exemplu, detectarea mutației *DICER1* la un copil cu chisturi pulmonare multiple poate sugera prezența unui pleuropulmonary blastoma, orientând investigațiile). Totuși, oricât de avansată ar fi tehnologia, interpretarea umană specializată rămâne esențială. De aceea, în discuțiile actuale se pune accent și pe necesitatea de a forma mai mulți radiologi pediatri și anatomo-patologi pediatrici, deficitari la nivel global, deoarece expertiza acestor specialiști contribuie direct la creșterea acurateții și vitezei diagnostice.

Din perspectiva clinic-evolutivă, se discută frecvent despre impactul întârzierii diagnostice asupra prognosticului. În general, pentru multe tumori maligne pediatrice (limfoame, neuroblastom, sarcom etc.), diagnosticul precoce asociat cu boală în stadiu inițial permite tratamente mai puțin intensive și are rată de vindecare mai mare. De exemplu, un limfom Hodgkin stadiul I-II localizat mediastinal are o

supraviețuire excelentă cu chimioterapie și radioterapie moderate, pe când același limfom descoperit târziu, în stadiu IV, necesită polichimioterapie agresivă și transplant medular, cu riscuri crescute și șansă de vindecare mai mică. Un studiu citat arată că supraviețuirea la 5 ani în cazul tumorilor pulmonare primitive maligne la copii este ~70% în absența metastazelor, dar scade sub 30% dacă există diseminare, subliniind importanța diagnosticului înainte de apariția metastazelor[23]. Totuși, merită menționat că nu toate întârzierile diagnostice sunt evitabile sau atribuibile lipsei de vigilență – unele tumori sunt biologic agresive și evoluează rapid indiferent de intervenția medicală (ex. limfom Burkitt mediastinal, care poate atinge volum mare în câteva săptămâni). În astfel de cazuri, chiar și o reacție promptă a medicilor poate părea "întârziată" față de cursul natural al bolii. De aceea, evaluarea critică a timpului până la diagnostic trebuie făcută nuanțat, luând în calcul și durata simptomelor percepute de pacient anterior primei vizite medicale (uneori familiile amână prezentarea la medic, confundând semnele cu boli minore).

Un subiect de discuție îl constituie și rolul ghidurilor și al standardizării în reducerea dificultăților de diagnostic. Ghidurile clinice recente, cum este și Ghidul Societății Române de Onco-Hematologie Pediatrică (2022), enumeră o serie de simptome de alarmă sugestive pentru patologie oncologică la copil – de exemplu scădere ponderală inexplicabilă, sindrom febril prelungit, adenopatii persistente, hepato-splenomegalie, dureri osoase nocturne, cefalee matinală cu vărsături, etc.[37]. În contextul toracic, tusea persistentă, dispneea inexplicabilă, durerile toracice și orice semn de compresie (edem facial, circulație colaterală) sunt accentuate ca motive de investigație imediată. Implementarea acestor ghiduri la nivelul medicinei primare ar putea crește rata de suspiciune corectă. De asemenea, protocoalele imagistice standardizate – de pildă, recomandarea ca orice opacitate mediastinală pe radiografie să fie evaluată obligatoriu prin CT sau IRM – pot preveni sub-investigarea unor cazuri. La fel, existența unor tumor boards multidisciplinare în fiecare centru județean (așa cum se dorește prin planurile naționale de cancer) ar permite ca un caz dificil să fie discutat de specialiști din mai multe arii, reducând șansa ca un diagnostic rar să fie omis.

Nu în ultimul rând, discuția trebuie să menționeze sprijinul oferit familiilor în perioada diagnostică. Investigațiile repetate și incerte pot fi extrem de stresante pentru părinți și copil. Transparența, comunicarea empatică a motivelor pentru care sunt necesare anumite teste invazive și oferirea de suport psihologic la nevoie sunt parte integrantă a unei abordări centrate pe pacient. Centrele pediatrice mari includ în echipele lor și psihologi ori asistenți sociali care sprijină familia în acest parcurs anevoios[38]. Un diagnostic corect, chiar dacă întârziat, urmat de un tratament adecvat, poate oferi șansa la vindecare; însă modul în care se ajunge la diagnostic poate lăsa traume dacă nu este gestionat cu grijă. De aceea, eficientizarea și umanizarea procesului diagnostic merg mână în mână.

În concluzie, dificultățile de diagnostic ale tumorilor toracice la copii sunt multifactoriale, implicând elemente legate de pacient (simptome nespecifice, vârstă mică, cooperare limitată), de boală (raritate, agresivitate variabilă, manifestări imagistice diverse) și de sistemul medical (lipsa de experiență, infrastructură variabilă, traseu prelungit până la specialist). Abordarea acestor provocări necesită atât măsuri educaționale și de conștientizare, cât și optimizări tehnice și de protocol în diagnostic. Literatura și experiența clinică converg spre mesajul că doar printr-o supraveghere clinică vigilentă, o utilizare inteligentă a instrumentelor diagnostice moderne și o colaborare multidisciplinară strânsă putem reduce întârzierile și erorile de diagnostic, îmbunătățind astfel îngrijirea acestor mici pacienți.

Concluzii. Diagnosticarea tumorilor toracice la copii rămâne o provocare semnificativă, dar conștientizarea acestor dificultăți și aplicarea unor strategii țintite pot îmbunătăți substanțial procesul diagnostic. În lumina analizei efectuate, se pot formula următoarele concluzii și recomandări principale:

Creșterea vigilenței clinice și recunoașterea semnelor de alarmă. Medicii de familie și pediatrii trebuie să acorde o atenție deosebită simptomelor persistente sau atipice. Orice tuse cronică, wheezing

inexplicabil, infecție pulmonară recurentă în aceeași locație, durere toracică neobișnuită sau semne de compresie mediastinală impun investigații imagistice rapide (radiografie și, dacă este sugestivă, CT/IRM) pentru a exclude o masă tumorală[35]. O regulă practică poate fi: *"la a treia prezentare cu același simptom respirator fără răspuns la tratament obișnuit, reevaluează posibilitatea unei cauze organice grave"*. Implementarea în practica primară a listelor de simptome de alarmă (conform ghidurilor oncopediatrice) poate facilita identificarea copiilor la risc.

Abordare multidisciplinară și referire promptă către centre specializate. În situația în care există suspiciunea de tumoră toracică, copilul ar trebui direcționat de urgență către un centru de oncopediatrie cu experiență[33]. Acolo, coordonarea între oncolog, chirurg toracic, radiolog, anatomopatolog și anestezist permite planificarea optimă a investigațiilor și intervențiilor necesare. Se recomandă constituirea de echipe multidisciplinare (tumor board-uri) care să discute cazurile imediat după internare, asigurând astfel un parcurs diagnostic accelerat. Transferul rapid și managementul într-un centru tertiar reduc riscul de complicații în timpul procedurilor (datorită expertizei) și scurtează timpul până la diagnosticul cert.

Utilizarea judicioasă a investigațiilor imagistice și de laborator. Pentru a evita întârzierile, se sugerează adoptarea unor algoritmi de diagnostic structurați. De exemplu, în cazul unei suspiciuni de masă mediastinală: radiografie toracică → CT cu contrast pentru confirmare și evaluare completă → analize targetate (marker tumoral, teste infecțioase) în funcție de ipotezele de diagnostic → apoi procedura de biopsie adecvată. Explorările imagistice trebuie alese în funcție de întrebarea clinică: IRM-ul poate suplimenta CT-ul pentru leziuni paravertebrale sau caracterizarea componentelor tisulare; ecografia e utilă la copil pentru ghidaj minim invaziv. Markeri tumorali precum AFP, β-HCG, LDH, catecolamine urinare ar trebui efectuați precoce la masele mediastinale/anumite contexte, deoarece pot orienta diagnosticul și chiar grăbi inițierea terapiei în cazuri selectate[10]. Totodată, trebuie evitată suprainvestigarea inutilă – fiecare test are indicația sa clară. Protocolul imagistic al American College of Radiology recomandă CT sau IRM imediat ce radiografia sugerează o masă mediastinală indeterminată[14], ceea ce ar trebui integrat ca practică standard.

Optimizarea și siguranța procedurilor de diagnostic invazive. Pentru confirmarea histologică, se recomandă ca biopsiile să fie efectuate în centre cu experiență, eventual minim invaziv ori endoscopic dacă este fezabil, pentru a reduce trauma. În caz de risc anestezic ridicat (mase mediastinale compresive), se impune planificare riguroasă: implicarea anesteziștilor pediatri în evaluarea preprocedurală, considerarea unor tehnici alternative (biopsie sub sedare superficială, EBUS, biopsie transjugulară de ganglion supraclavicular etc.) sau inițierea unui pre-tratament de reducere a tumorii sub strictă supraveghere. Scopul este obținerea diagnosticului fără compromisuri de siguranță. În plus, colaborarea strânsă cu anatomopatologii poate asigura prelucrarea optimă a probelor: de exemplu, trimiterea unei părți din biopsie proaspătă pentru citometrie în suspiciunea de limfom, sau a materialului la laborator de genetică când se bănuiește un sarcom cu translocație caracteristică. Un singur act bioptic reușit scurtează semnificativ parcursul diagnostic; de aceea, acesta trebuie pregătit cu toate măsurile necesare (alegerea momentului optim, tehnica potrivită, consult interdisciplinar).

Educație medicală continuă și ghiduri actualizate. Este esențial ca medicii să fie la curent cu noutățile în domeniu. Organizarea de cursuri, ateliere sau diseminarea de protocoale privind diagnosticul tumorilor la copil pot îmbunătăți performanța diagnostică. Ghidurile clinice trebuie actualizate periodic pentru a include cele mai recente dovezi – de exemplu, includerea recomandării de IRM difuzie în evaluarea masei mediastinale chistice, sau protocol de monitorizare post-tratament (pentru a recunoaște prompt recidivele). Un alt aspect este educația populației – părinții trebuie informați (prin medici sau campanii de sănătate) că anumite simptome persistente la copil necesită investigații; conștientizarea publică a cancerului pediatric poate duce la prezentare mai timpurie la medic.

În concluzie, îmbunătățirea diagnosticului tumorilor toracice la copii este posibilă printr-o combinație de măsuri: recunoașterea promptă a cazurilor suspecte, referire rapidă la centre specializate, utilizarea optimă a instrumentelor diagnostice moderne și asigurarea condițiilor de siguranță la obținerea confirmării histologice. Diagnosticul precoce și corect are un impact direct asupra prognosticului – crește șansele de supraviețuire și permite aplicarea tratamentelor cu morbiditate mai scăzută[9]. Prin urmare, eforturile de reducere a dificultăților de diagnostic au o valoare deosebită în practica oncopediatriei. Adoptând o abordare proactivă și multidisciplinară, sistemul medical poate *„să grăbească pașii”* în drumul de la primele simptome la diagnosticul final, oferindu-le copiilor cu tumori toracice cea mai bună șansă la vindecare și viață normală.

Bibliografie:

1. Verma S., Kalra K., Rastogi S., *et al.* Clinical approach to childhood mediastinal tumors and management. *Mediastinum.* 2020;4:21[8][2].

2. Borgia P., Cafferata B., Paratore C., *et al.* Primary Lung Tumors in Children: Insights from a Single-Center Case Series. *J Clin Med.* 2025;14(7):2173[7][21].

3. Meazza C., Gattuso G. Multidisciplinary team approach for pediatric thoracic tumors: new horizons and oldies but goldies. *Pediatr Med.* 2019;2:14[24][39].

4. Qechchar Z., Taoussi R., Laoudiyi D., *et al.* Anatomo-radiological correlations of mediastinal masses in children. ECR 2019, Poster C-3721[11].

5. Gudumac E., Livşiţ I. Dificultăţi de diagnostic în tumorile mediastinale la copil. *Buletinul AŞM. Ştiinţe Medicale.* 2015;46(1)[20].

6. Durlan A., Mărginean M.I., Baghiu M.D., *et al.* Timomul: O cauză rară de tumoră mediastinală la copil. *Revista Română de Pediatrie.* 2025;74(3):168-172[6].

7. Ahuja J., Strange C.D., Agrawal R., *et al.* Approach to Imaging of Mediastinal Masses. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(20):3171[13][30].

8. Özcan H.N., Atak F., Oğuz B., Kutluk T., Haliloğlu M. Imaging findings of primary lung tumors in children. *Diagn Interv Radiol.* 2024;30(6):419-426[23][29].

9. Fragkandrea I., Nixon J.A., Panagopoulou P. Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition. *Am Fam Physician.* 2013;88(3):185-192[4][40].

10. National Clinical Guideline – Suspected Cancer: Recognition and Referral (NG12). National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021[37][41]. (recomandări privind semnele de alarmă la copii și traseul de trimitere rapidă)

11. [1] [9] [24] [25] [28] [32] [33] [38] [39] cdn.amegroups.cn

12. https://cdn.amegroups.cn/journals/jrh/files/journals/34/articles/4800/public/4800-PB4-9160-R3.pdf

13. [2] [8] [10] [31] Clinical approach to childhood mediastinal tumors and management - PMC

14. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8794350/

15. [3] [5] [7] [18] [19] [21] [34] Primary Lung Tumors in Children: Insights from a Single-Center Case Series

16. https://www.mdpi.com/2077-0383/14/7/2173

17. [4] [36] [40] [41] Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition | AAFP

18. https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/0801/p185.html

19. [6] Timomul: o cauza rara de tumora mediastinala la copil – Romanian Journal of Pediatrics

20. https://rjp.com.ro/timomul-o-cauza-rara-de-tumora-mediastinala-la-copil/
21. [11] EPOS™ - C-3721 https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2019/C-3721
22. [12] [13] [14] [15] [16] [17] [30] Approach to Imaging of Mediastinal Masses
23. https://www.mdpi.com/2075-4418/13/20/3171
24. [20] Dificultaţi de diagnostic în tumorile mediastinale la copil | Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences https://bulmed.md/bulmed/article/view/2247
25. [22] [23] [29] [35] Imaging findings of primary lung tumors in children
26. https://dirjournal.org/articles/imaging-findings-of-primary-lung-tumors-in-children/dir.2024.242714
27. [26] A case series of misdiagnoses in a high-endemic tuberculosis setting
28. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38308982/
29. [27] Mediastinal Mass with Unusual Etiology | Pediatrics In Review
30. https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article/42/Supplement%202/168/179916/Mediastinal-Mass-with-Unusual-Etiology
31. [37] oncopediatrie.com
32. https://oncopediatrie.com/wp-content/uploads/2022/07/Ghid-RO.pdf
33. [38] Gudumac Eva, Dănilă Alina, Petrovici Virgil. Neuroblastomul mediastinal în practica chirurgiei pediatrice . In: *Analele Ştiinţifice. Asociaţia Chirurgilor Pediatri Universitari din RM* . 2011, nr. XV, pp. 38-40. ISSN 1857-0631.
34. [39] Terzi Olga, Dănilă Alina. Tumori mediastinale la copil. Prezentare de caz clinic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chişinău. Chişinău: USMF, 2020, p. 625.
35. [40] Dănilă Alina. Mediastinul – baze morfologice. Practici medico-chirurgicale. Chirurgia cancerului mediastinal la copil. In: *Pediatria fără frontiere*. 30-31 mai 2025, Chişinău. Chişinău: Print-Caro, 2025, pp. 32-42. ISBN 978-5-85748-167-7.
36. [41] Dănilă Alina, Bernic Jana, Ambros Igor, Dănilă Valeria. Limfomul în context de imunodeficiență pediatrică: ghidaj diagnostic și conduită terapeutică. În: *Imunologia pediatrică – de la fiziologie și suspiciune de boală la diagnostic și management diferențiat.*19 septembrie 2025, Chișinău. Chişinău: Print-Caro, 2025, pp. 163-175. ISBN 978-5-85748-224-7

TERAPIA HORMONALĂ LA ADOLESCENȚI ÎN TUMORILE VASCULARE CU LOCALIZARE ÎN REGIUNEA ORO-MAXILO-FACIALA. PREZENTARE DE CAZ

https://doi.org/10.67266/onco25.100

Railean Silvia[1], MD, **Ursu Danis**[1], MD.

[1] Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție „Ion Lupan", USMF „Nicolae Testemițanu".

Introducere. Hemangioamele în zona capului și gâtului la copiii sub zece ani sunt de frecvente. Hemangioamele intraosose ale mandibulei și maxilarului se întîlnesc extrem de rar. Ele nu au o caracteristică bine definită nici în plan de diagnostic, nici în plan de tratament.

Materiale și metode. Au fost analizate cazurile clinice diagnosticate în secția de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică a clinicii „E. Coțaga", IMSP IMC. Cazurile au fost analizate din punct de vedere clinic, diagnostic și tratament.

Rezultate. Au fost analizate două cazuri a copiilor diagnosticați cu hemangiom intraosos care au fost depistate cu diferența de aproximativ 20 ani. În primul caz tratamentul a fost chirurgical, cazul doi terapeutic. Au fost depistate particularități de diagnostic radiografic și de tratament. În ambele cazuri rezultatele au fost satisfăcătoare.

Concluzie. Hemangioamele intraosoase se întîlnesc foarte rar în special la copiii de vîrstele sub 18 ani. Acuzele, diagnosticul, tratamentul sunt foarte diferite și specifice ceea ce ne induce la faptul că ele sunt rare dar cu un tablou clinic specific de la caz la caz.

Summary

Introduction. Hemangiomas in the head and neck area are the most common in children under ten years of age. Intraosseous hemangiomas of the mandible and maxilla are extremely rare. They do not have a well-defined characteristic either in terms of diagnosis or treatment.

Materials and methods. Clinical cases diagnosed with hemangiomas in the pediatric omf surgery department of the "E. Coțaga" clinic, IMSP IMC were analyzed. The cases were analyzed from a clinical, diagnostic and treatment point of view.

Results. Two cases of children diagnosed with intraosseous hemangioma were analyzed, which were detected with a difference of approximately 20 years. In the first case, the treatment was surgical, in the second case, therapeutic. Radiographic diagnostic and treatment peculiarities were detected. In both cases, the results were satisfactory.

Conclusion. Intraosseous hemangiomas are very rare, especially in children under 18 years of age. The symptoms, diagnosis, and treatment are very different and specific, which leads us to the fact that they are rare but with a specific clinical picture from case to case.

Key words: Hemangioma, Vascular Malformation, mandible, maxilla.

Introducere. Hemangiomul este un neoplasm vasoformativ benign de origine endotelială. Formele patologice sunt împărțite în hemangioame capilare, cavernoase, mixte și sclerozante [1,2]. Se estimează că hemangioamele acoperă 7% din toate tumorile benigne. Peste 50% dintre aceste leziuni sunt localizate

în zona capului și gâtului, cu o prevalență mai mare la femei decât la bărbați (raport 3:1) [3]. Celulele progenitoare endoteliale sunt responsabile pentru declanșarea tumerogenezei în această afecțiune [2].

Hemangiamele intraososе reprezintă mai puțin de 1% din totalul hemangioamelor și apar mai frecvent la nivelul vertebrelor și oaselor craniofaciale, inclusiv craniul și maxilarele, urmate de oasele lungi (4).

Hemangiomul intraosos n special cu localizare în regiunea maxilarelor sunt tumori foarte rare şi se poate prezenta sub formă de hemangiom cavernos, alcătuit din vase largi cu pereţi subţiri căptuşite cu celule endoteliale, mai rar hemangiom capilar şi formă mixtă. Se dezvoltă prin ploriferarea capilară şi arteriolară din ţesutul medular. Localizarea de elecţie este la nivelul unghiului mandibular şi la nivelul bolţii palatine. Hemangiomul îmbracă aspectul unei tumori, adesea pulsative, acoperită de o mucoasă violacee. Localizarea centrală are o evoluţie îndelungată, neobservată. Se depistează cînd apare o mobilitate anormală a dinţilor, uneori, cu elemente de hemoragie sau în timpul extracţiei dentare, care este urmată de hemoragii abundente, neprevăzute.

Aspectul radiologic este al unei zone de liză, de dimensiuni variabile, care suflă corticala o subţiează. În interior de obicei nu se pun în evidenţă alte structuri. În cazul chisturilor mari (caverne), pot apărea în interior rare septuri fine. Tratamentul hemangriomului intraosos este chirurgical.

Materiale și metode. În studiul prezent pe perioada de 20 ani în departamnetul de chirrgie oro-maxilo-facială pediatrică clinica „Em. Coțaga”, IMSP IMC, au fost depistate două cazuri cu tumori intraosoase, localizate în zona centrală a mandibulei. Primul a fost depistat cu 20 ani în urmă copil cu vîrsta de 5 ani, cazul doi cu cinci în urmă vîrsta 11 ani.

Prezentare de caz 1. Primul caz s-a depistat la un copil de 4 ani. Părinții copilului s-au adresat la stomatolog cu acuze la mobilitatea dentelui 75, însoțit de eliminări sangvine periodice depistate pe perna copilului în timpul somnului. S-au adresat la stomatolog unde s-a efectuat extracția dintelui mobil. Extracția dintelui a urmat cu o hemoragie abundentă, urmat de șoc posthemoragic și reabilitare în departamnetul de terapie intensivă. Timp de doi ani copilul a fost supravegheat de medicii din departamentul de chirurgie oro-maxilo-facială. Inițial se observa o radiotransparență cu contur ușor șters, multiloculară, în formă de baloane de săpun, cu localizare la nivelul dintelui 75. Timp de doi ani s-a observat o creștere în volum a formațiunii și treptat apariția asimetriri faciale. Peste doi ani, imaginea radiografică prezenta o radiotransparență voluminoasă uniloculară în regiunea corpului mandibular pe semarcada dreaptă și ramul mandibulei, subțierea și suflarea tablelor corticale și deplasări ale mugurilor dentari. Deoarece a apărut pericolul de hemoragie spontană, s-a efectuat un consiliul multidisciplinar cu medicii anesteziolog, pediatru, reanimatolog, la care s-a luat decizia de a înlătura tumorul prin rezectarea și exarticularea semiarcadei afectată. Perioada operatorie a urmat cu o hemoragie abundentă în urmă la ce postoperatoriu a urmat repetat șoc posthemoragic, cu reabilitarea îndelungată.

În cazul doi pacienta cu vîrsta de 11 ani, s-a adresat în clinica „Em. Coțaga” IMSP IMC cu tumefiere în regiunea mandibulei pe dreapta, indolor, cu tendința de creștere și extindere. Din anamneza pacientii la momentul adresării se afla în secția de pediatrie cu patologie hematologică de tip hemofilie. Pacienta se află și pînă în present la evidența hematologului, care perioadic se examinează și primește tratament de recuperare.

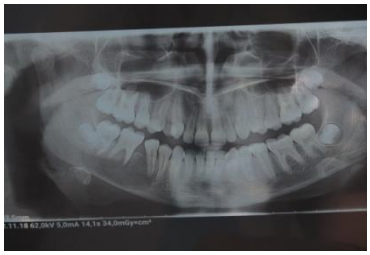
a.  b.  c. 

Figura 1. *Caz 2. Imaginea radiografică a hemnagiomului intraosos centra.l (a. pretratratament, b. la 3 luni, c. la 12 luni)*

La momentul examenului clinic s-a observant o tumefiere în regiunea submandibulară dreapta pronunțată, care se extindea spre regiunea retromandibulară, mentonieră și ariile cervical superioară, Marginea bazilară ștearsă Tegumentele acoperitoare nu erau modificate în culoare. La palpare se manifesta o tumefiere indoloră moale la palpare, reductibilă. Mișcările mandibulare erau în volum deplin. Dentiția prezentă permanentă. Afecțiuni dentare nu se manifestau. Alte patologii din partea organelor cavității bucale nu s-a observant. Mucoasa cavității bucale pal-roz. Cu scop de diagnostic s-a efectuat biopsia prin aspirație în regiunea submandibulară. În rezultat s-a primit lichid sangvin în cantitate mare. S-a luat decizia de a efectua radiografia mandibulei. Imaginea radiografică prezenta o radiotransparență uniloculară, pe semiarcada dreaptă. Pe imaginea radiografică s-a constatat deplasarea dinților 36, 37 în ax cît și anterioposterior care făcea ca distanța dintre dinți 36, 37 să fie mult mai mare în comparație cu aceași distanță pe partea sănătoasă.

La inspecția intraorală se observa o mobilitatea de gradul I – II a dinților 36, 37. Rădăcinele dinților cu localizare în procesul tumoral. La TC a mandibulei se observa eroziunea corticalei pe partea median la nivelul dinților 36, 37. După consiliul efectuat cu medical hematolog, anesteziolog, reanimatolog înlăturarea hemangiomului pe cale chirurgicală a fost anulat din cauza pericolului de hemoragie. În situația creată s-a luat decizia de a administra preparate din rîndul ß-blocatori. După un examen clinic și paraclinic minuțios (analiza general sangvină, ECG, etc.) s-a administrat Propranolol, cite 2mg la kg/greutate, în formă de pastille. În comun cu hematologul, cardiologul, pediatrul copilul a fost examinat în dinamică timp de 24 luni. După trei luni de administrare s-a constatat că tumefierea submnadibulară a dispărut iar imaginea radiografică a arătat micșorarea cavității tumorale, cu tendința de deplasare în ax a dinților spre alveola lor și elemente de formare a osului. La trei luni se menținea doar distanța între dinți în plan anterio-posterior. Dinții 37, 37 clinic nu mai prezentau mobilitate. Evoluția la 6 și respective 12 luni a arătat că cavitatea radiotransparentă s-a micșorat, dinții nu prezentau mobilitate și revenirea lor alveola corespunzătoare cu micșorarea distanței în ax și anterio-posterior. Tratamentul a fost anulat după doi ani, dar prelungește să fie monitorizată pînă în present. Aspectul mandibular se menține în limitele normei, acuze nu prezintă.

Discuții. Hemangioamele sunt tumori vasculare benigne compuse din celule endoteliale și celule de susținere care căptușesc vasele de sânge. Clasificările leziunilor vasculare (1996 ISSVA-International Society for the Study of Vascular Anomalies), a sugerat că termenul „hemangiom" a fost utilizat în descrierea leziunilor vasculare ale țesuturilor moi care include două tipuri principale de anomalii vasculare: tumori vasculare și malformații vasculare. În clasificarea propusă în 1996 de către ISSVA, nu include tumorile vasculare intraosoase. Întrucât natura biologică a acestor leziuni este încă controversată, ele nu sunt definite într-o singură categorie și se denumesc doar „leziuni vasculare benigne" (1,5,6,7).

Hemangioamele itraosoase se întîlnesc extrem de rar, după datele bibliografice mai puțin de 1%. Localizarea preferată sunt regiunile coloanei vertebrale și craniofaciale (1). Creșterea lor este lentă și

sunt depistate de obicei accidental la imaginea radiografică. Majoritatea hemangioamelor intraosoase sunt radiotransoarente cu aspect multilocular nespecific de formă slab delimitată, de tip „bule de săpun" sau „fagure de miere" (1). S. Susan, și coat. 2017, a descries 5 cazuri cu hemangiom intraosos depistate radiographic cu predominarea aspectului multilocular.

Diagnosticul clinic la copii prezentați în studiu a fost stabilit prin mobilități dentare timpurii depistate de părinți, episoade hemoragice prezente în formă de pete de sînge pe pernă în timpul somnului. Examenul radiographic a fost prezentat de o radiotransparență uniloculară în primul caz și multiloculară la pacientul doi.

Un moment important în diagnosticul leziunii mandibulare de origine vasculară este și aprecierea relațiilor dintre hemangiom și dinți. În primul caz, părinții copilului de 5 ani prezenta mobilitatea dentară timpurie a unui singur dinte cu epizoade de hemoragie observate în special pe pernă în timpul somnului. Aceste au fost primele semne clinice, care a urmat apariția asimetriri faciale cu modificări severe pe imaginea radiografică. Timp de doi ani de supraveghere s-a observat suflarea și subțierea tablelor corticalele mandibulare la nivelul unghiului și ramul mandibulei evadînd preceul articular, căt și deplasarea mugurilor dentari. La pacientu doi cu vîrsta de 11 ani primul semn clinic a fost tumefierea submandibulară, la care biopsia prin aspirație a constatat lichid sangvin. Pe imaginea radiografică s-a observat clinic eroziunea și deplasări dentare în ax și în plan anterio-posterior.

Din punct de vedere morfologic, hemangioamele sunt împărțite în trei tipuri: cavernoase, capilare și mixte. De obicei sunt caracterizarte prin prezența spațiilor vasculare de dimensiuni variabile intercalate de țesut conjunctiv fibros. Hemangiomul capilar este compus din vase mici cu un endoteliu gros, în timp ce hemangiomul cavernos este format din vase mari și căptușit cu un endoteliu subțire. Hemangiomul mixt are caracteristici ale ambelor tipuri.

Decizia de diagnostic la copii este dificilă și de obicei trebuie determinată într-un mod multidisciplinar, cu sfatul radiologilor și anesteziștilor. Biopsia la copii de obicei este efectuată sub protecție de anestezie generală cu hipotensiune arterială controlată pentru a anticipa posibilele complicații [9]. Unii autori recomandă o biopsie cu aspirație cu ac înainte de biopsie pentru a verifica fezabilitatea acesteia. În cazul unei sângerări majore în timpul aspirației, acest lucru face ca biopsia să fie inadecvată. Cu toate acestea, atunci când există o presupunere radiologică semnificativă de hemangiom, tratamentul poate fi inițiat fără histologie prealabilă [8].

Reeșind din aspectul clinic și radiografic în studiul prezentat datele vorbeau prioritar pentru hemnagiom cavernos cu localizare în regiunile centrale ale osului mandibular. Din această cauză în cazurile prezentate în acest studiu, biopsia deschisă nu a fost posibilă din cauza riscului de hemoragie. În schimb, biopsia prin aspirație a confirmat diagnosticul în specoal pentru cazul doi.

În prezent, nu există un consens privind tratamentul hemangiomului mandibular. Tratamentul depinde de diverse condiții, cum ar fi vârsta pacientului, dimensiunea leziunii, gradul de deformare și complicațiile previzibile [1,5]. Mai mulți autori recomandă de a face o decizie într-un mod multidisciplinar, cu sfatul radiologilor și anesteziștilor [10].

Managmentul de tratament a fost diferit în cazurile prezentate. În primul caz informații despre tratamentul cu ß-blocatori nu exista din care cauză s-a intervenit cu tratament chirurgical deoarece creșterea hemangiomului masivă ducea la pericolul de hemoragie spontană. În cazul doi problemele de coagulare nu au permis tratament chirurgical și chiar nici biopsia tumorului, din care cauză s-a administrat tratament conservativ cu ß-blocatori la care pacientul a răspuns la acest tratament adecvat. F Soto și coat. 2017 a ajuns la concluzia că supravegherea în dinamică în comun cu tratamentul therapeutic este o alternativă în amangmentul hemangioamelor intraosoase. După cum se poate observa în ultimul caz prezentat, supravegherea activă a fost o alternativă de tratament care a dus la regresarea formsțiunii intraosoase.

Concluzie. Hemangioamele intraosoase se întîlnesc foarte rar în special la copiii de vîrstele sub 18 ani. Acuzele, diagnosticul, tratamentul sunt foarte diferite și specifice ceea ce ne induce la faptul că ele sunt rare dar cu un tablou clinic sărac și specific. Managmentul de tratament pe parcursul mai multor ani s-a schimbat în favoarea unui tratament therapeutic cu monitorizare în dinamică, ulterior cu posibilitatea de a efectua biobsia deschisă în caz de necessitate.

Bibliografia:

1. S. Susan, M. Ravalia, F. Zulhendri. Unusual presentation of oral hemangioma in tongue and the potential use of propolis as an adjunctive treatment. Clinical Case Reports, 9 (12) (2021), Article e05243

2. B. Eivazi, *et al.* Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 266 (2) (2009), pp. 187-197.

3. A.N. Brahmbhatt, K.A. Skalski, A.A. Bhatt. Vascular lesions of the head and neck: an update on classification and imaging review. Insights into imaging, 11 (1) (2020), pp. 1-18

4. Srinivasa R Chandra, Eleanor Chen, Timothee Cousin', Dolphine Oda.

5. A case series of intraosseous hemangioma of the jaws: Various presentations of a rare entity. J. Clin Exp Dent. . 2017 Nov 1;9(11):e1366–e1370. doi: 10.4317/jced.54285

6. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations. New-York: Cambridge University Press

7. Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, Alomari AI, Rischewski J, Fishman SJ. Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. Virchows Arch. 2009;454:161–79. doi: 10.1007/s00428-008-0709-3.

8. Aldridge E, Cunningham LL Jr, Gal TJ, Yepes JF, Abadi BJ. Intraosseous venous malformation of the mandible: a review on interdisciplinary differences in diagnostic nomenclature for vascular anomalies in bone and report of a case. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70:331–9. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.013.

9. Eliot CA, Castle JT. Intraosseous hemangioma of the anterior mandible. Head Neck Pathol. 2010;4:123-5.

10. Cheng NC, Lai DM, Hsie MH, Liao SL, Chen YB. Intraosseous hemangiomas of the facial bone. Plast Reconstr Surg. 2006;117:2366-72.

11. F Soto, S Alshehri, C Dekeister, R Lopez. Activ surveillance for intraosseus hemangioma. Case report and literature reviue. Med Buccale Chir Buccale 2017;23:90-94.

TRATAMENTUL MULTIMODAL AL UNUI COPIL DE 5 ANI, DIAGNOSTICAT CU SARCOM EWING OSOS

https://doi.org/10.67266/onco25.101

Lisița Natalia[1], MD, **Cojocaru Beatricia**, MD, **Olaru Andrei**, MD, PhD, **Bârlădeanu Laurențiu**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova
[2] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Sarcomul Ewing este o tumoră malignă osoasă rară, care afectează preponderent adolescenții (vârsta medie ~15 ani) și reprezintă aproximativ 10–15% din toate sarcoamele osoase primare. Prin definiție, este o „tumoră round-cell” de origine neclară, caracterizată de translocații cromozomiale. Localizările obișnuite includ pelvisul, scheletul axial și osul femural. Clinic, pacienții prezintă dureri osoase locale, adesea intermitente și accentuate nocturn (peste 50% din cazuri), uneori asociate cu tumefacție și semne inflamatorii locale. Aproximativ 20% au metastaze la diagnostic, predominant pulmonare. Tratamentul este multimodal: chimioterapie sistemică intensivă, asociată cu terapie locală (rezecție chirurgicală cu margini largi și/sau radioterapie). În ultimele decenii, combinarea chimioterapiei adjuvante cu intervenții chirurgicale a crescut supraviețuirea la boală localizată peste 70% la 5 ani, față de <20% înainte de anii ’70. Cu toate acestea, rata recidivelor rămâne semnificativă, în special în boala metastatică (supraviețuire 5 ani ≈30%). Studiile recente susțin că rezecția chirurgicală cu salvarea membrului, urmată de reconstrucția cu endoproteză personalizată, oferă control local optim și morbiditate pe termen lung mai redusă. Cazul de față prezintă o pacientă de numai 5 ani cu sarcom Ewing al femurului stâng regiunea proximală, diagnosticată după apariția durerii persistente de membru. Redăm detaliat anamneza, metodele de diagnostic și tratamentul aplicat, evidențiind corespunderea cu datele din literatura de specialitate mondială.

Materiale și metode. Prezentăm cazul unei paciente de 5 ani confirmată cu Sarcom Ewing. Debutul bolii a fost lent cu durere de șold stâng care a început în februarie 2024, cu trecerea timpului procesul a progresat, pacienta a început să manifeste mers șchiopătat. Examenul clinic inițial la internare in noiembrie 2024 în cadrul IMSP IO, a evidențiat ameliorare incompletă a durerii doar cu antialgice. S-au efectuat investigațiile imagistice:

RMN a articulației coxo-femurale stângi (19.10.2024) – a evidențiat un proces proliferativ suspect în regiunea 1/3 superioară a femurului stâng (suspect de malignitate osoasă). (Fig 1)

Scintigrafie osoasă cu ^99mTc (06.12.2024) – semnal patologic accentuat la nivelul femurului stâng proximal și al articulației șoldului stâng, sugerând boală osoasă activ metabolic pe acest segment.

Tomografie computerizată a toracelui (fără contrast, 09.12.2024) – au fost identificați multipli noduli pulmonari mici solizi (cu localizare în S4, S5, S6 pe dreapta și S1-2, S5, S6, S8 pe stânga), sugerând leziuni secundare metastatice pulmonare.



Figura 1

Pentru confirmarea histopatologică, s-a efectuat trepanobiopsia osului femurului stâng (13.11.2024), cu rezultatul: printre trabecule osoase se observa grupuri de celule tumorale relative uniforme de talie mica cu citoplazma scanta si nuclei hipercromi. Rezultatul imunohistochimic: CD99(+), NKX2.2(+), CD45(–), SATB2(–), BCOR(–), concluzia fiind compatibilitatea a aspectul

histopatologic in corelatie cu teste imunohistochimic mai mult pledează pentru Sarcom Ewing. Ulterior s-a efectuat CMDO (consiliu multidispliciplinar oncologic) în urma căruia s-a decis inițierea tratamentului după protocolul clinic EURO-EWING 99:

Chimioterapie intensivă VIDE (Vincristină, Ifosfamidă, Doxorubicină și Etoposid) repetată la fiecare 3-4 săptămâni. În perioada decembrie 2024 - aprilie 2025 s-au efectuat 6 cure de tratament. Schema VIDE de inducție este recunoscută ca tratament de bază al tumorii Ewing, urmat apoi de tratamentul local.

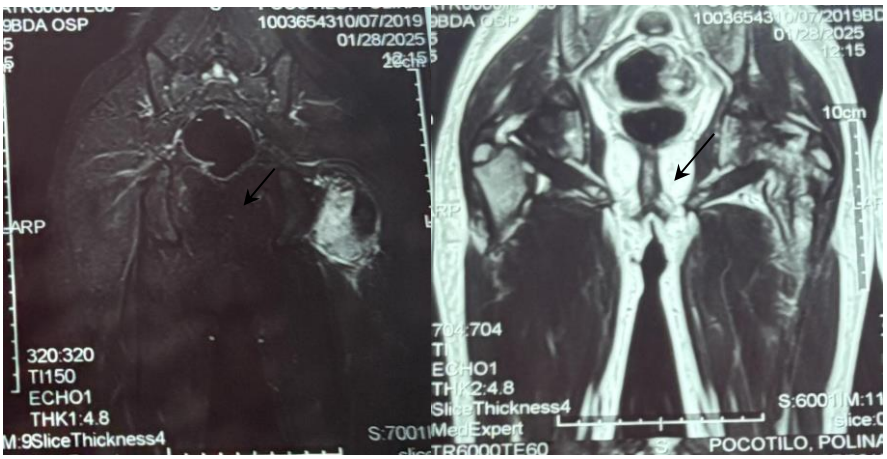


Figura 2

În perioada mai - iunie 2025 a fost efectuata radioterapia locală în doză sumară de 50,4 Gy, în 28 fracțiuni a cîte 1,8 Gy/fr (în regiunea 1/3 proximal femurului, trohanter mare și mic, colul femural până la 1/3 distală diafizară). Iradierea țintită a fost planificată 3D conform protocoalelor radioterapice.Ca următoare etapă de tratament în luna august 2025 pacienta suportat intervenția chirurgicală în volum de: Ostectomia femurului stâng și reconstrucție prin endoprotezarea totală a femurului cu articulațiile șoldului și genunchiului (componentă acetabulară pentru șold și componentă tibială pentru genunchi) (Fig. 3). Procedura a constatat ablația completă a osului femural stâng (până la 1/3 distală diafizară), pregătirea șanțurilor osoase și montarea unei proteze personalizate (modulară, fixată cu ciment ortopedic) pentru refacerea integrității membrului. S-au utilizat drenaje active și suturi pe planuri anatomice. Perioada postoperatorie precoce și tardivă a decurs fără particularități, incluzînd supraveghere pacientei în secția ATI, precum și managementul analgezic conform protocolului de durere postoperatorie. Datele de laborator și suportul nutrițional au fost asigurate după protocol.



Figura 3

Rezultate. Examenul anatomopatologic al fragmentelor osoase prelevate prin trepanobiopsie a confirmat histologic Sarcomul Ewing (celule rotunde mici, nucleu hipercrom, mitoze frecvente) și imunofenotip corespunzător (CD99+, NKX2.2+). Scintigrafia osoasă inițială a ilustrat captarea patologică la nivelul femurului stâng, sugerând boală locală extinsă. Tomografia pulmonară din decembrie 2024 a documentat multiple noduli pulmonari (suspiciu de leziuni secundare). Pacienta a continuat chimioterapia VIDE, iar evaluarea imagistică după primele 4 cicluri a evidențiat stabilizarea procesului tumoral (RMN 28.01.2025: formațiune de 3,1×3,8×5,0 cm în femurul stâng proximal, infiltrând țesutul moale adiacent posterior trohanterului, Fig. 2) și o regresie completă a nodulilor pulmonari în urma efectuării CT toracic cu contrast (29.03.2025). La RMN comparativ (28.01 vs. 29.04.2025, Fig. 4) a arătat că leziunea osoasă nu s-a modificat semnificativ după 6 cure de chimioterapie (volum tumoral persistent). Aceasta indică un răspuns limitat volumic la tratamentul neoadjuvant, fapt în concordanță cu rapoarte care subliniază că majoritatea tumorilor Ewing necesită terapia locală agresivă.



Figura 4

Intervenția chirurgicală a decurs fără complicații imediate: rezecția tumorii a fost completă, reconstrucția femurală a fost realizată cu proteză modulară. În perioada postoperatorie (14–28.08.2025), pacienta a prezentat stare generală satisfăcătoare, dureri moderate în locul plăgii operatorii (controlabile cu analgezice), fără semne de infecție. Radiografia de control a arătat poziție corectă a protezei. Drenul a fost scos când debitul a scăzut sub 20 ml/24h. La externarea din 29.08.2025, examenul clinic a constatat debut redus de dureri la nivelul coapsei stângi, pastrarea sindromului algic nesemnificativ la palpare, fără recurență locală sau ganglioni regionali palpabili. Pacienta era activă, cu mobilitate progresivă și plan de recuperare kinetoterapic.

Perioada de recuperare a decurs fără particularități. Pacienta a fost supusă fizioterapiei și kinetoterapiei ambulator cu recomandările din cadrul IMSP IO și cu susținerea centrului de sănătate raional. Pacienta la 2 săptămâni a început să se ridice și să se deplaseze cu ajutorul cârjei sau ajutată de către părinți. Peste o luna pacienta se poate deplasa cu cârja efectuînd rutina zilnică, la fel copila poate sta în picioare fără susținere.

Discuții. Cazul prezent exemplifică caracteristicile clasice ale sarcomului Ewing. Un element important de menționat este că pacienta are doar 5 ani, ceea ce adaugă un grad suplimentar de complexitate atât pentru chimioterapia sistemică (ajustarea dozelor pediatrice), cât și pentru reconstrucția chirurgicală (protezare la copil în creștere). Diagnosticul patologic al tumorilor round-cell necesită imunohistochimie și confirmare moleculară; în acest caz, expresia puternică a markerilor CD99 și NKX2.2 a fost determinantă pentru identificarea tipului Sarcomului Ewing. Protocolul terapeutic respectă recomandările din literatura de specialitate: chimioterapia pe bază de ifosfamidă, vincristină, adriamicină și etoposid (schemă VIDE/VIDE+VAC) este acceptată internațional ca inducție pentru sarcomul Ewing localizat. Radioterapia preoperatorie, deși controversată în cazurile în care se poate obține rezecție cu margini libere, a fost indicată pentru tumoră voluminoasă la nivel femural; procedura follow-up cu iradiere de 50,4 Gy era potrivită țintelor de micrometastază locală reziduală, după cum recomandă protocoalele de sarcom.

Intervenția chirurgicală cu reconstrucție totală a femurului stâng a urmărit principiul conservării funcției membrului în detrimentul amputării. Literatura consemnează că rezecția completă cu salvarea membrului rămâne cea mai eficientă metodă de control local, cu morbiditate pe termen lung mai redusă decât radioterapia exclusivă. Studiul clasic al lui Terek și colab. (1996) a evidențiat un risc semnificativ crescut de recidivă locală și complicații când se utilizează doar radioterapia pentru controlul local; autorii recomandă în prezent rezecția chirurgicală la toți pacienții cu Ewing de femur, completată adesea de radioterapie adițională. Cazul nostru urmează această strategie integrată, la o vârstă fragedă de 5 ani. Deși femurul proximal este cunoscut ca locație cu prognostic rezervat (locațiile distale femurale având prognostic mai bun de supraviețuire), răspunsul excelent al metastazelor pulmonare la chimioterapie sugerează sensibilitate bună a celulelor tumorale la tratament, fapt corelat cu literatura care arată că pacienții cu boală metastatică limitată (mai ales pulmonară) beneficiază de terapii combinate.

Reconstrucția femurală realizată a folosit o proteză modulară. În literatura pediatrică se subliniază dificultatea reconstrucției femurului la copii, fiind necesare implanturi telescopice sau proteze custom. În cazul nostru, particularitatea majoră constă în vârsta mică a pacientei, 5 ani, ceea ce face protezarea complexă și cu necesitate de ajustări ulterioare de creștere.

Un alt aspect discutat în literatură este alegerea modalității de control local. Un raport al COG (2016) a notat că, în sarcomul Ewing al femurului, opțiunea între chirurgie și radioterapie nu influențează semnificativ supraviețuirea globală, ci mai degrabă se are în vedere reducerea complicațiilor și păstrarea funcției. Totuși, Terek și colab. (1996) sugerau că radioterapia singură are rezultate mai slabe, concluzie urmată în practica noastră curentă. În concluzie, abordul nostru multimodal (chimioterapie + radio +

chirurgie) reflectă consensul terapeutic actual, orientat către maximizarea controlului tumoral și conservarea funcției membrelor, cu rezultate favorabile până acum.

Concluzii. Cazul prezent ilustrează managementul complex al unei paciente cu Sarcom Ewing al femurului proximal: diagnosticul bazat pe imagistică precisă și confirmare histopatologică cu markeri imunochimici specifici (CD99, NKX2.2), urmat de tratament neoadjuvant agresiv (chimioterapie VIDE + radioterapie), iar apoi rezecție chirurgicală curativă și reconstrucție endoprotezică a femurului. În plus, trebuie subliniat faptul că pacienta este un copil de numai 5 ani, ceea ce conferă cazului un caracter rar și extrem de complex în literatura de specialitate. Rezultatele clinice inițiale sunt în concordanță cu recomandările din literatura de specialitate: chimioterapie adjuvantă intensă și rezecție chirurgicală completă oferă cele mai bune perspective de supraviețuire pe termen lung în Sarcomul Ewing. Pacienta nu a prezentat complicații majore postoperatorii, iar recidiva locală nu este vizibilă în perioada postoperatorie. Cazuri ca acesta subliniază importanța terapiei multimodale în sarcomul Ewing și nevoia de urmărire oncologică pe termen lung.

Bibliografie.

1. Durer S. et al., *Ewing Sarcoma*, StatPearls 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559183/;

2. Zöllner S.K. et al., *Ewing Sarcoma – Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives*, J. Clin. Med. 2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919988/;

3. Terek R.M. et al., *Treatment of femoral Ewing's sarcoma*, Cancer 1996 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646729/#:~:text=Abstract,has%20yet%20to%20be%20determined.;

4. Daw N.C. et al., *Local control modality and outcome for Ewing sarcoma of the femur: A report from the Children's Oncology Group*, Ann. Surg. Oncol. 2016 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5136500/

EXPERIENȚA ÎN CHIRURGIA ORO-MAXILO-FACIALĂ PEDIATRICĂ ÎN ABORDAREA LEZIUNILOR FIBRO-OSOASE: RAPORT DE TREI CAZURI CLINICE

https://doi.org/10.67266/onco25.102

Egor Porosencov[1],MD, asistent universitar, **Tatiana Porosencova**, dr.șt.med., conf.univ., **Elena Stepco**, dr.șt.med., conf.univ., **Ciupac Sergiu**,MD, sist.univ., **Strișca Stanislav**, dr.șt.med., asist.univ., **Siminovici Vladimir**, dr.șt.med., conf.univ., **Mânăscurtă Ghenadie,** MD, asistent universitar

[1] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”, catedra de chirurgie oro maxilofacială pediatrică și pedodonție „Ion Lupan”

Introducere: Leziunile fibro-osoase juvenile (LFOJ) sunt rar întîlnite, cu debut în copilărie și adolescență, caracterizată prin creștere rapidă și comportament clinic agresiv, în ciuda naturii histologic benigne.

Obiective: Scopul prezentului articol este de a ilustra experiența clinică în diagnosticul și tratamentul chirurgical al LFOJ prin raportarea a două cazuri clinice, cu accent pe provocările diagnostice și prognostice.

Metode: Prezentarea de cazuri clinice, cu evaluare clinică, imagistică și histopatologică, urmate de management chirurgical și urmărire postoperatorie. Un băiat de 4 ani cu afectarea maxilarului superior și două fetițe de 9 respectiv 16 ani cu leziune în regiunea mandibulei.

Rezultate: Toate cazurile au fost tratate chirurgical prin înlăturarea formațiunei în limitele țesuturilor sănătoase. Evoluția a fost favorabilă, fără semne de recidivă la controalele efectuate la 1, 3, 6, 12, 24 luni. Pacienții sunt luați la evidență.

Concluzii: LFOJ necesită un diagnostic precoce și un tratament chirurgical radical, urmat de monitorizare atentă, datorită riscului ridicat de recidivă. Experiența clinică prezentată confirmă rolul esențial al abordării multidisciplinare.

Summary:

Experience in pediatric oro-maxillo-facial surgery in the management of fibro-osseous lesions, report of three clinical cases

Authors: Egor Porosencov, Tatiana Porosencova, Elena Stepco, Ciupac Sergiu, Strișca Stanislav, Siminovici Vladimir, Mânăscurtă Ghenadie.

Introduction: Juvenile fibro-osseous lesions (JFLs) are rare, with onset in childhood and adolescence, characterized by rapid growth and aggressive clinical behavior, despite their histologically benign nature.

Objectives: The purpose of this article is to illustrate the clinical experience in the diagnosis and surgical treatment of JFLs by reporting two clinical cases, with emphasis on the diagnostic and prognostic challenges.

Methods: Presentation of clinical cases, with clinical, imaging and histopathological evaluation, followed by surgical management and postoperative follow-up. A 4-year-old boy with maxillary involvement and two girls aged 9 and 16 years with a lesion in the mandible region.

Results: All cases were treated surgically by removing the formation within the limits of healthy tissues. The evolution was favorable, with no signs of relapse at the controls performed at 1, 3, 6, 12, 24 months. Patients are on follow up.

ASPECTE CHIRURGICALE ÎN TRATAMENTUL NEFROBLASTOMULUI LA COPIL, PREZENTARE A 2 CAZURI CLINICE

https://doi.org/10.67266/onco25.103

Elena Fosa[1], PhD, **Stanislav Babuci**, PhD, **Igor Ambros**,MD, **Alexei Berbeca**,MD, **Lisița Natalia**, MD

[1] IMSP Institutul Mamei și Copilului
[2] Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu"

Introducere: Nefroblastomul (tumora Wilms) este cea mai frecventă tumoră malignă renală la copii, cu o incidență între 2 și 5 ani. Managementul acestei afecțiuni implică o abordare multimodală, în care intervenția chirurgicală joacă un rol central. Această lucrare analizează aspectele tratamentului chirurgical prin prisma a 2 cazuri clinice a unor pacienți cu tumori masive renale, aspectele deciziei momentului optim operator si abordului pentru intervenția chirurgicală în tratamentul nefroblastomului, inclusiv tehnicile actuale și provocările asociate.

Materiale și metode: Prezentăm două cazuri clinice de pacienți pediatrici diagnosticați cu tumoră Wilms de dimensiuni mari, la un pacient cu afectare bilaterală, internați și tratați în clinica noastră. Am analizat pașii de diagnostic, strategia terapeutică adoptată și particularitățile intra- și postoperatorii.

Rezultate: Pacientii S. și R., au fost spitalizati în clinica în mod urgent, cu acuze la deformarea abdomenului, dureri abdominale, greață, vome, slăbiciuni generale care au debutat brusc. Examinările imagistice au apreciat formațiuni renale masive, la pacienta R. cu afectarea ambilor rinichi, efect de masă asupra organelor interne și deplasarea vaselor magistrale. Abordarea cazurilor a fost una multidisciplinară, s-a efectuat chimioterapia neoadjuvanta urmată de tratament chirurgical radical - nefrectomie radicală, respectînd rigorile oncologice. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, fără complicații majore, iar pacienții au continuat tratamentul oncologic adjuvant conform protocolului.

Concluzii: Prezentarea acestor cazuri clinice evidențiază rolul esențial al diagnosticului precoce în influențarea favorabilă a prognosticului evolutiv al tumorii Wilms la copil. Managementul chirurgical al acestei afecțiuni impune o planificare riguroasă și integrarea unei abordări multimodale, adaptate contextului individual. Respectarea principiilor oncologice și personalizarea tehnicii operatorii în funcție de particularitățile fiecărui caz contribuie semnificativ la obținerea unor rezultate terapeutice optime.

Cuvinte-cheie: nefroblastom, tumora Wilms, terapie neoadjuvanta.

TUMORI SECUNDARE LA COPII, CAZURI CLINICE

https://doi.org/10.67266/onco25.104

Golban Rodica[1], MD, **Dediu Luminița**[1,2] , MD

[1]IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova
[2]Universitatea de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

Rezumat: Progresele din ultimii ani în oncologia pediatrică, prin utilizarea protocoalelor intensive de chimioterapie și radioterapie, au dus la o creștere semnificativă a ratei de supraviețuire a copiilor diagnosticați cu neoplasme maligne. Însă supraviețuirea pe termen lung este însoțită de riscul apariției unei a doua tumori maligne, cu o incidență cumulativă estimată între 2,1% și 9,3%, în funcție de durata urmăririi și de tipul tratamentului inițial. Obiectivul acestei prezentări este analiza factorilor de risc, a caracteristicilor clinice și evolutive ale tumorilor maligne secundare în rândul populației pediatrice, în baza datelor internaționale și a experienței secției de oncohematologie pediatrică din Republica Moldova. Studiul include date raportate din registre internaționale de cancer pediatric (CCSS, GCCR, IARC, etc.), precum și analiza unor cazuri clinice de tumori maligne secundare diagnosticate la copii și adolescenți tratați anterior pentru neoplasme primare. Cazurile prezentate evidențiază apariția unei a doua tumori la intervale de 2–8 ani de la tratamentul tumorii primare. Tumorile secundare identificate au inclus glioblastomul, limfoame (Hodgkin și non-Hodgkin) și leucemia mielomonoblastică acută.

Toți pacienții au primit anterior tratamente oncologice agresive, incluzând chimioterapie intensivă și radioterapie. Din pacienții prezentați 3 sunt în viață, în stare clinică stabilă, la monitorizare oncologică continuă.

Concluzie: Dezvoltarea unei a doua afecțiuni maligne la supraviețuitorii de cancer pediatric este o realitate clinică din ce în ce mai frecventă. Factorii de risc includ: tratamentele citotoxice anterioare și radioterapia, vârsta la diagnostic, predispoziția genetică și tipul cancerului primar. Este esențială implementarea unor programe de monitorizare pe termen lung pentru depistarea precoce a tumorilor secundare, în vederea îmbunătățirii prognosticului și a calității vieții pacienților pediatrici oncologici.

Cuvinte-cheie: cancer pediatric, tumori maligne secundare, chimioterapie, radioterapie, supraviețuire, leucemie, limfom, glioblastom, monitorizare pe termen lung.

HEMATOLOGIE

IMPORTANȚA EXAMINĂRILOR COMPLEXE HEMATOLOGICE, HISTOPATOLOGICE ȘI MOLECULAR-GENETICE ÎN MANAGEMENTUL DIAGNOSTIC ȘI MONITORING ÎN POLICITEMIA VERA ȘI TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

THE IMPORTANCE OF COMPLEX HEMATOLOGICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC EXAMINATIONS FOR DIAGNOSIS AND MONITORING OF POLYCYTHEMIA VERA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

https://doi.org/10.67266/onco25.105

Irina Cebanu[1,2], Vasile Musteață[1,2],

[1] IMSP Institutul Oncologic, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

Abstract

Introducere

Policitemia Vera (PV) și Trombocitemia Esențială (TE), conform clasificării OMS din 2022, se referă la neoplazii mieloproliferative cronice BCR/ABL1-negative. Întrucît maladiile din acest grup au ponderea semnificativă în structura morbidității prin hemopatii maligne și prognoze diferite, ele necesită abordări manageriale personalizate. Prin urmare, este foarte important inițial să se pună corect diagnosticul, iar pentru aceasta este necesară o abordare complexă, care să țină seama de datele histopatologice, clinice și molecular-genetice.

Obiectivul

Obiectivul cercetărilor este estimarea importanței examinărilor complexe hematologice, histopatologice și molecular-genetice în managementul diagnostic și monitoring în PV și TE.

Materiale și metode

Sunt studiate particularitățile clinico-evolutive, hematologice, molecular-genetice și rezultatele managementului la 114 pacienți cu PV și la 160 pacienți cu TE în vârstă de 22-84 ani (vârsta medie – 67,4 ani), care s-au aflat sub supraveghere în IMSP Institutul Oncologic între anii 1998-2025. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic al măduvei oaselor. Pentru precizarea datelor tabloului clinic şi a evoluţiei maladiei examinarea fizică a fost asociată cu analizele repetate ale sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite, a hematocritului, examenul ultrasonografic al organelor abdominale şi la necesitate – trepanobiopsia osului iliac repetată. Diagnosticul a fost verificat prin examenele molecular-genetice (detecția mutației JAK2, MPL) ale sângelui venos.

Rezultate

Analiza generală a sângelui periferic la pacienții cu PV a arătat, că nivelul indicilor hemoglobinei a variat între 180-235 g/l, eritrocitelor – 5,5-6,7·10^{12}/l, trombocitelor – 180-1690·10^{9}/l. Numărul de leucocite a fost în diapazonul de 5,1 până la 21,3·10^{9}/l. Modificări în formula leucocitară nu au fost depistate. Nivelul indicilor hematocritului a variat în limitele 0,55-0,80. Leucocitoza din contul granulocitelor a fost observată la 69 (60,5%) pacienţi, trombocitoza – la 61 (53,5%). Diagnosticul de PV

în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic. În preparatele histologice a măduvei oaselor a fost depistată hiperplazia medulară pe contul celulelor eritrocariocitare, elementelor seriei granulocitare la toate stadiile de maturaţie şi megacariocitoza. Principala tulburare citologică caracteristică pentru trombocitemia esențială, este hiperplazia megacariocitară din maduva osoasă, în urma careia are loc creșterea excesivă a trombocitelor din sînge > 400,0-1000,0 x 10^9/L. În trombocitemia esenţială, deşi este considerată o boală hematologică malignă, paradoxal, speranţa de viaţă este aproximativ egală cu a populaţiei generale. Incidenţa bolii este 0,2-2,5/100000, vârsta medie la diagnostic fiind de 55 de ani, 20 % din pacienţi având sub 40 de ani. Tabloul clinic este dominat de o predispoziţie la complicaţii trombotice şi/sau hemoragice, asocierea acestora la un singur pacient, constituind un alt paradox al trombocitemiei esenţiale. Peste 60% din pacienţii cu trombocitemie esenţială se află la vârste active din punct de vedere social.

Concluzii

Neoplaziile mieloproliferative cronice se caracterizează prin proliferarea excesivă a seriei celulare medulare care provin din celula precursoare a mielopoiezei cu posibilitatea proliferarii extramedulare in special in splină si ficat. Analiza particularităților hematologice relevă prezența trombocitozei în ambele neoplazii mieloproliferative, precum și creșterea hematocritului si a numărului de eritrocite în PV. Biopsia osteomedulară se consideră opțiunea diagnostică de bază in stabilirea definitivă a diagnosticului de PV și TE. Din punct de vedere histologic PV se diferenţiază de celelalte boli mieloproliferative prin creşterea seriei eritroide pe lîngă creşterea activă a seriei mieloide. Importanța examinării histologice și a examinărilor moleculare-genetice constă în faptul că, fără una dintre ele, stabilirea diagnosticului de PV și TE poate fi inexactă, iar monitorizarea și ajustarea tratamentului pot fi dificile, deoarece aceste examinări sunt criteriile principale.

Cuvinte cheie: Policitemia Vera Trombocitemia Esențială examenul histopatologic examenul molecular-genetic.

Mesaje cheie

Ce nu se știe încă despre problema abordată în manuscrisul prezentat

Datele privind modificările molecular-genetice în monitorizarea pacienților cu (PV) și (TE) sunt extrem de limitate.

Ipoteza cercetării

Consolidarea politicii de implementare a examinării complexe și complete conform recomandărilor OMS poate reduce erorile în diagnosticarea și monitorizarea corectă a (PV) și (TE).

Noutatea pe care manuscrisul o aduce în literatura științifică deja publicată

Acesta sintetizează datele privind problemele în diagnosticarea completă conform standardelor OMS pentru diagnosticarea și monitorizarea (PV) și (TE) cu ajutorul examenului histologic și investigațiilor molecular-genetice.

Introducere

Acest manuscris este dedicat studiului detaliat al aplicării investigațiilor complexe hematologice, histopatologice și molecular-genetice în diagnosticarea și monitorizarea Policitemiei Vera (VP) și Trombocitemiei Esențiale (TE), care, conform Clasificării revizuite OMS din 2022, sunt nominalizate ca neoplazii mieloproliferative cronice BCR/ABL1-negative. În totalitate, acestea constituie cel mai frecvent grup de leucemii în structura morbidității prin hemopatii maligne cu afectare primară a măduvei

osoase care, în stadiile avansate se caracterizează prin evoluție gravă, recidivantă, povară globală semnificativă a bolii și prognostic nefavorabil [2, 4, 6, 12-14]. Întrucît maladiile acestui grup au prognoze semnificativ diferite, ele evident, necesită și metode de tratament diferite. Prin urmare, este foarte important ca, din start să fie pus corect diagnosticul, iar pentru aceasta este necesară o abordare complexă, care să țină cont de datele clinice, histologice și molecular-genetice. În prezent, sunt în vigoare criteriile de diagnosticare OMS-HEM5 pentru a pune corect diagnosticul de PV și TE, iar unii autori evidențiază și iau în considerare și alte criterii [1, 2]. Interpretarea acestora este sistematizată în tabelul 1.

Tabel 1. Criterii diagnostice ale policitemiei vera și trombocitemiei esențiale

Criterii diagnostice (PV) și (TE)		
	Policitemia vera	Trombocitemia esențială
Caracteristici clinice și de laborator		
Criterii majore	concentrația Hb (>16,5 g/dL la bărbați; >16,0 g/dL la femei) sau hematocritul (>49% la bărbați; >48% la femei)	Trombocite $\geq 450 \times 10^9$ /L. Alte MPN excluse.
Criteriul minor	Nivel subnormal al eritropoietinei serice.	Prezența markerului clonal Excluderea trombocitozei reactive.
Criterii suplimentare (este necesară prezența a cel puțin 2)	1. Anemie sau pierderea persistentă a necesității de sângerare sau tratament citoreductiv al eritrocitozei 2. Leucoblastoză 3. Splenomegalie progresivă (splenomegalie palpabilă progresivă >5 cm față de linia inițială (distanța de la marginea stângă a arcului costal) sau splenomegalie palpabilă pentru prima dată) 4. Apariția a cel puțin 2 dintre următoarele simptome constituționale: pierdere în greutate >10% în 6 luni, transpirație nocturnă, febră inexplicabilă (>37,5°C)	1. Anemie și scăderea concentrației de hemoglobină >2 g/dL față de nivelul inițial 2. Leucoblastoză 3. Splenomegalie progresivă (splenomegalie palpabilă progresivă >5 cm față de nivelul inițial (distanța de la marginea costală stângă) sau splenomegalie palpabilă pentru prima dată) 4. Nivel crescut de lactatdehidrogenază (peste intervalul de referință) 5. Apariția a cel puțin 2 dintre următoarele simptome constituționale: pierdere în greutate >10% în 6 luni, transpirație nocturnă, febră inexplicabilă (>37,5°C)
Morfologie		
Criterii majore	Biopsia osteomedulară (BOM), care arată hipercelularitate ajustată în funcție de vârstă, cu creștere triliniară (panmieloză), incluzând proliferare eritroidă, granulocitară și megacariocitară pronunțată, cu megacariocite mature pleomorfe.	Biopsia osteomedulară (BOM), care arată proliferarea predominantă a seriei megacariocitare, megacariocite mature mărite cu nuclee hiperlobulate; fără creștere semnificativă sau deplasare spre stânga a granulopoiezei neutrofile sau a eritropoiezei; foarte rar se observă o creștere nesemnificativă (gradul 1) a fibrelor reticulare.
Caracteristici moleculare		
Criterii majore	Prezenta mutației JAK2 (V617F sau mutația exonului 12)	Mutație JAK2, CALR sau MPL sau alt marker clonal

Pentru diagnosticarea PV este necesară prezența fie a tuturor celor trei criterii majore, fie a primelor două criterii majore + un criteriu minor.

Pentru diagnosticarea TE este necesară prezența fie a tuturor criteriilor majore, fie a primelor trei criterii majore + un criteriu suplimentar. În consecință, ajungem la concluzia că fără analiza histologică, stabilirea diagnosticului este imposibilă și ea este obligatorie în toate cazurile. Deși analiza molecular-genetică este un criteriu major, totuși, prezența acesteia nu este obligatorie.

În trecut mulți oameni de știință erau de părere că, odată cu apariția inhibitorilor JAK-2, aceste tipuri de boli vor putea fi învinse și, în consecință, după o perioadă scurtă de timp, testele molecular-genetice au devenit un element obligatoriu al diagnosticării. [3, 4]. Ar fi greșit să subapreciem testele molecular-genetice, deoarece tocmai datorită lor este posibil, în cazul în care nu se poate efectua o analiză histologică, să se stabilească cu suficientă precizie diagnosticul acestor boli [5, 6].

Biopsia măduvei osoase poate să nu fie relevantă la un nivel al hemoglobinei >185 g/L (hematocrit 55,5%) la bărbați sau >165 g/L (hematocrit 49,5%) la femei.

Figura 1 arată că sunt necesare două criterii majore și un criteriu minor în cazul PV.

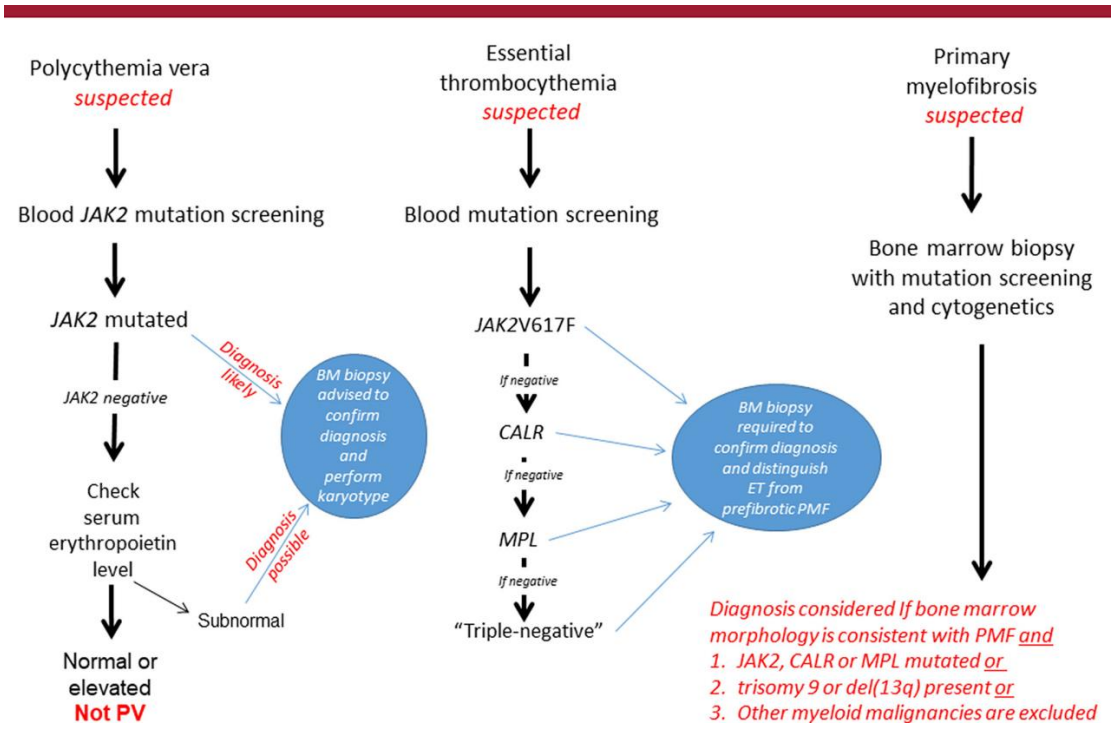


Figura 1. Criterii diagnostice ale neoplaziilor mieloprooliferative cronice

Astfel, partea teoretică a diagnosticării de PV și TE este clară și nu ridică întrebări cu privire la necesitatea examinării histologice și molecular-genetice, dar, odată cu începerea primei etape a cercetării mele științifice, s-a dovedit că teoria și practica diferă foarte mult, așa că vom încerca să înțelegem care este problema și căile de rezolvare a acesteia.

Materiale și metode

Sunt studiate particularitățile clinico-evolutive, hematologice, molecular-genetice și rezultatele managementului la 114 pacienți cu PV și la 160 pacienți cu TE în vârstă de 22-84 ani (vârsta medie – 67,4 ani), care s-au aflat sub supraveghere în IMSP Institutul Oncologic între anii 1998-2025. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic al măduvei oaselor. Pentru precizarea datelor tabloului clinic şi a evoluţiei maladiei examinarea fizică a fost asociată cu analizele repetate ale sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite, a hematocritului, examenul ultrasonografic al organelor abdominale şi la necesitate – trepanobiopsia osului iliac repetată. Diagnosticul a fost verificat prin examenele molecular-genetice (detecția mutației JAK2, MPL) ale sângelui venos. Bărbați au fost 49 (30,6%), femei – 111 (69,4%). Opțiunile de tratament utilizate au fost monoterapia cu Hidroxicarbamida în 144 cazuri și Interferon alfa-2b în 16 cazuri. La 28 (17,5%) pacienți diagnosticul de TE a fost suspectat în cadrul adresării planice la medicul de familie și depistării hipertrombocitozei peste 450x10 ^{9} /l în hemoleucogramă.

Manuscrisul reflectă etapa I a cercetării desfășurate în incinta IMSP Institutul Oncologic al Republicii Moldova. Cercetarea științifică se desfășoară pe baza contractului de studii superioare de doctorat. Pentru realizarea acestui proiect, au fost studiate fișele medicale ale pacienților cu diagnosticul PV și TE înregistrați în perioada 1998-2025. Condiția studiului a fost confirmarea diagnosticului prin examinare histologică și molecular-genetică, pe lângă caracteristicile clinice și de laborator. Întreaga cohortă a fost împărțită pe criterii:

1. Prezența examenului hematologic, histopatologic și testării molecular-genetice;
2. Prezența examenului hematologic, histopatologic;
3. Prezența examenului hematologic, testării molecular-genetice;
4. Prezența examenului hematologic, absența examenului histologic și testării molecular-genetice.

Experiența mondială în diagnosticare, precum și problemele asociate acesteia au fost preluate dintr-o sinteză narativă a literaturii efectuată utilizând baza de date electronică MEDLINE prin PubMed și programul HINARI (Research4Life), acordând o atenție specială studiilor publicate începând cu 2020. Pentru atingerea scopului stabilit pentru realizarea proiectului, baza de date cu materialul acumulat a fost prelucrată statistic utilizând Microsoft Excel.

Rezultate

În cursul derulării proiectului pentru întreaga cohortă, formată din 274 de pacienți retrospectivi și prospectivi cu diagnosticul PV și TE, au fost constatate următoarele rezultate (Tabelul 2-5, Figura 2-5).

Tabelul 2. Distribuirea pacienților prospectivi cu PV după vîrstă și sex.

Vârsta, anii	Numărul de pacienţi	Frecvenţa, %	Sexul	
			Bărbaţi, abs, (%)	Femei, abs, (%)
20 – 29	6	5,3	3 (50,0)	3 (50,0)
30 – 39	10	8,8	6 (60,0)	4 (40,0)
40 – 49	28	24,6	13 (46,4)	15 (53,6)
50 – 59	39	34,2	25 (64,1)	14 (35,9)
60 – 69	25	21,8	13 (56,0)	12 (44,0)
70 – 79	6	5,3	6 (100)	-
În total:	114	100	66 (57,9)	48 (42,1)

Analiza generală a sângelui periferic la pacienții cu PV a arătat, că nivelul indicilor hemoglobinei a variat între 180-235 g/l, eritrocitelor – 5,5-6,7·10^{12}/l, trombocitelor – 180-1690·10^{9}/l. Numărul de leucocite a fost în diapazonul de 5,1 până la 21,3·10^{9}/l. Modificări în formula leucocitară nu au fost depistate. Nivelul indicilor hematocritului a variat în limitele 0,55-0,80. Leucocitoza din contul granulocitelor a fost observată la 69 (60,5%) pacienţi, trombocitoza – la 61 (53,5%). Diagnosticul de PV în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic. În preparatele histologice a măduvei oaselor a fost depistată hiperplazia medulară pe contul celulelor eritrocariocitare, elementelor seriei granulocitare la toate stadiile de maturaţie şi megacariocitoza.

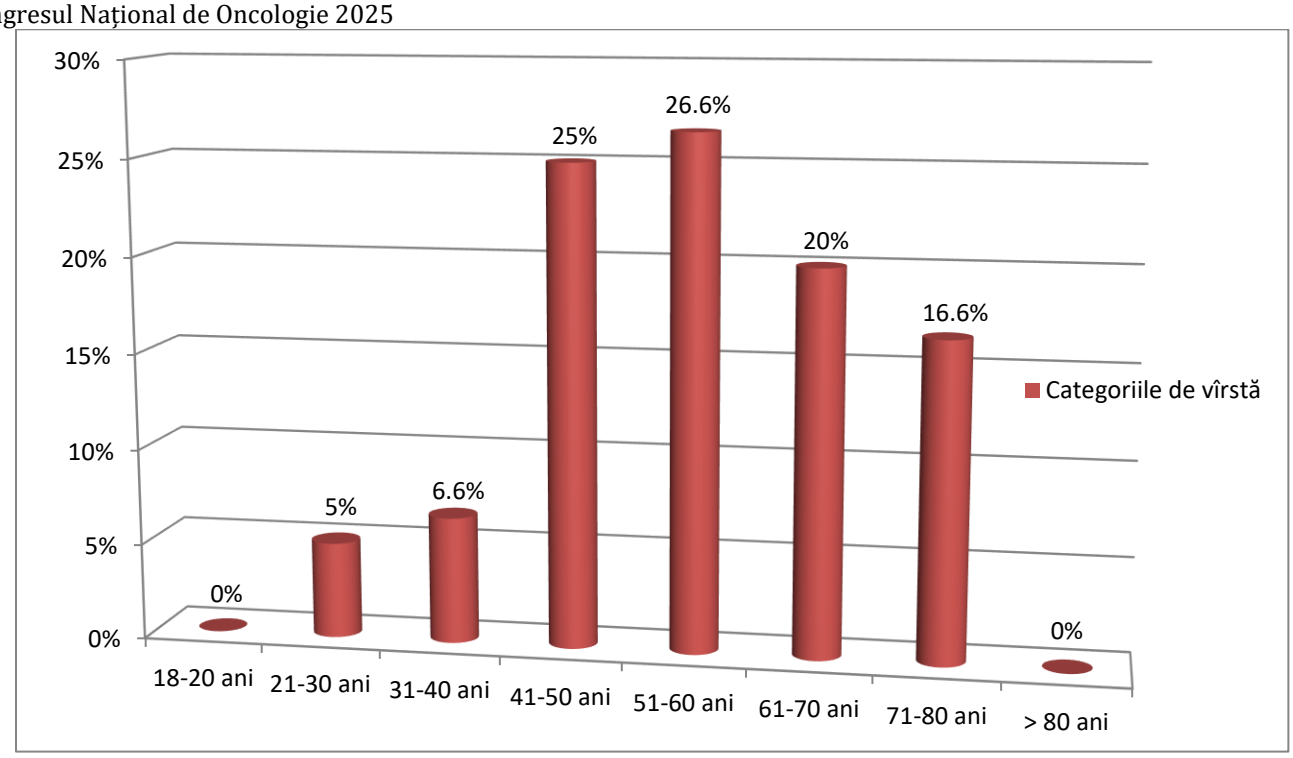


Figura 2. Repartizarea pacienților prospectivi cu TE conform grupelor de vârstă.

Tabelul 3. Distribuirea pacienților prospectivi cu TE după vîrstă și sex.

Vîrsta bolnavilor/(ani)	Numărul total de bolnavi	Sexul	
		Bărbați	Femei
18-20	0	0	0
21-30	3	0	3
31-40	4	2	2
41-50	15	3	12
51-60	16	9	7
61-70	12	4	8
71-80	10	3	7
>80	0	0	0
Total	60	21	39

Tabelul 4. Hemoleucograma pacienților prospectivi cu TE la prezentarea primară.

Indici	Minim	Maxim
Hemoglobina(g/l)	81 g/l	175 g/l

Eritrocite(x10^{12}/l)	3,0 x10^{12}/l	6,6 x10^{12}/l
Leucocite(×10^{9}/l)	3,7 ×10^{9}/l	19,2 ×10^{9}/l
Trombocite(×10^{9}/l)	**624 x 10^{9}/l**	**4128 x 10^{9}/l**
Limfocite (%)	4 %	44 %
Eozinofile (%)	1 %	13 %
Monocite (%)	1 %	19 %
Mielocite (%)	2 %	9 %
Metamielocite (%)	1 %	6 %
VSH (1mm/h)	1 mm/h	75 mm/h

Tabelul 5. Repartizarea pacienților prospectivi cu TE după numărul de trombocite.

Numărul de trombocite (x 10^9/l)	Femei	Bărbați	Total
400-500 x 10^9/l	0	0	0
501-600 x 10^9/l	0	1	1
601-700 x 10^9/l	4	1	5
701-800 x 10^9/l	3	1	4
801-900 x 10^9/l	4	1	5
901-1000 x 10^9/l	4	3	7
>1000 x 10^9/l	24	14	**38**
Total	39	21	60

Trebuie de menționat faptul că în 26 cazuri de TE tulburările în hemoleucogramă au fost depistate ocazional în timpul examenului de rutină la medicul de familie sau la alt medic specialist. Pacienții acuzau slăbiciune generală, cefalee, vertij, semne la care nu dădeau importanță. Majorarea numărului de trombocite permite de a suspecta TE, dar diagnosticul se stabilește în mod obligator prin **trepanobiopsie**. În trepanobioptat raportul dintre adipocite și celulele hematopoietice este obișnuit. Pe acest fundal se observă hiperplazia țesutului megacariocitar. În cîmpul de vedere găsim 5-10 megacariocite (N=1-3c/v).

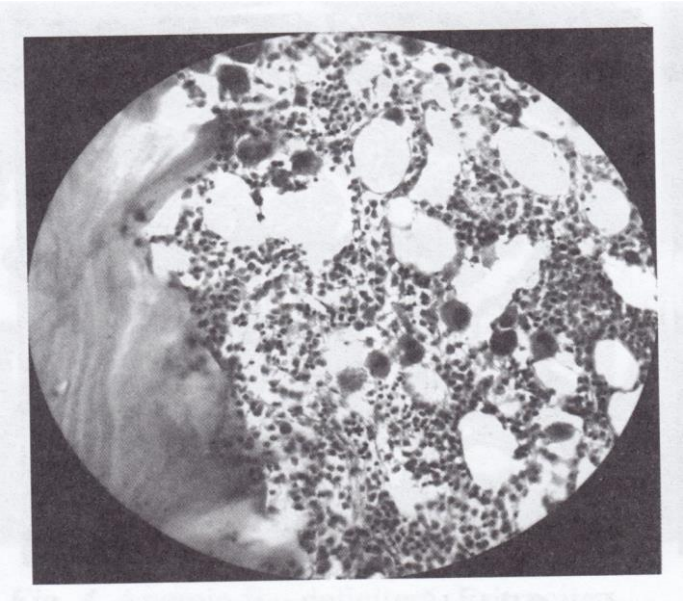


Figura 3. TE. Megacariocitoză fără hipercelularitate polimorfă a țesutului hematopoietic (preparat histopatologic).

Principala tulburare citologică caracteristică pentru trombocitemia esențială, este hiperplazia megacariocitară din maduva osoasă, în urma careia are loc creșterea excesivă a trombocitelor din sînge > 400,0-1000,0 x 10^9/L. În trombocitemia esenţială, deşi este considerată o boală hematologică malignă, paradoxal, speranţa de viaţă este aproximativ egală cu a populaţiei generale. Incidenţa bolii este 0,2-2,5/100000, vârsta medie la diagnostic fiind de 55 de ani, 20 % din pacienţi având sub 40 de ani. Tabloul

clinic este dominat de o predispoziţie la complicaţii trombotice şi/sau hemoragice, asocierea acestora la un singur pacient, constituind un alt paradox al trombocitemiei esenţiale. Peste 60% din pacienţii cu trombocitemie esenţială se află la vârste active din punct de vedere social.

Figura 4 arată procentul utilizării criteriilor de diagnostic constatate în cadrul cercetării. Pentru acuratețea proiectului, ar fi bine să se compare datele obținute cu cele din practica mondială, dar, din păcate, datele exacte privind numărul de refuzuri ale trepanobiopsiei sau testării molecular-genetice la diagnosticarea PV și TE la nivel mondial nu sunt publicate, însă problema există și ea este descrisă. În monitorizarea bolilor PV și TE în Moldova și în lume, analiza molecular-genetică este efectuată neregulat.

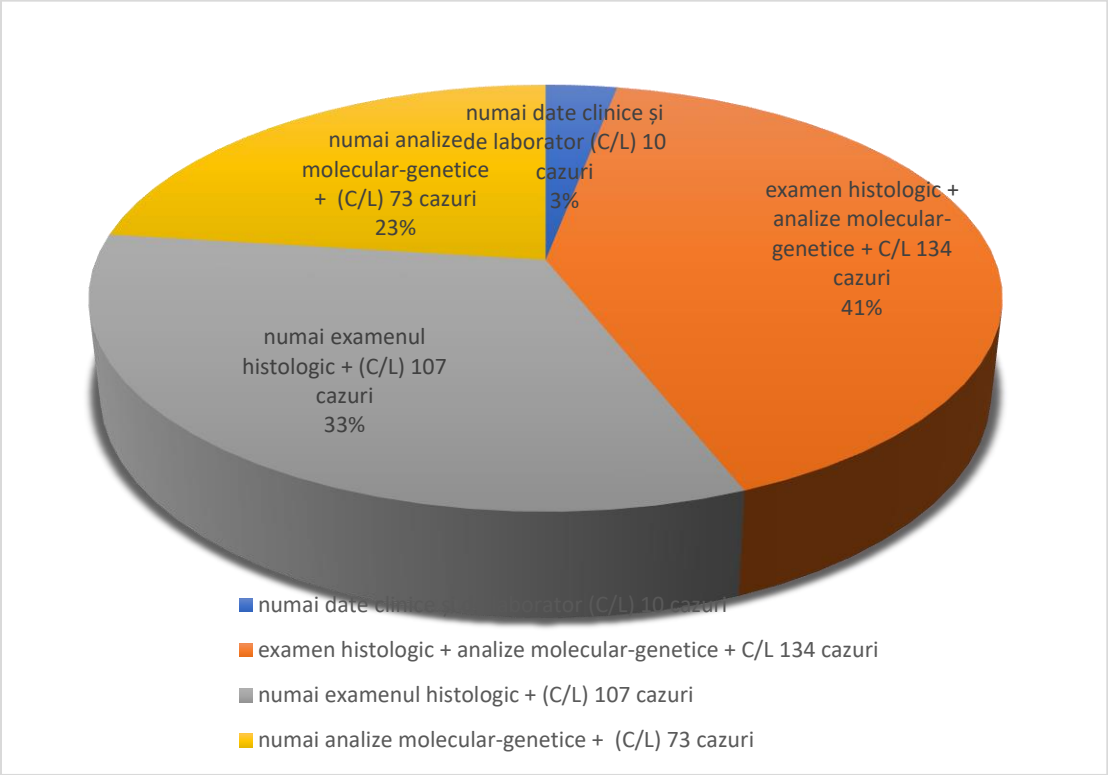


Figura 4. Relevanța utilizării criteriilor de diagnostic constatate în cadrul cercetării.

Detecția cantitativă a mutației JAK2 a fost pozitivă în toate cazurile cu PV și TE și a evidențiat următoarele limite: 19-64% (media 32,8%). Nu s-a constatat diferența statistic semnificativă între valorile expresiei mutației JAK2 la pacienții cu PV și TE.

Discuții

O problemă importantă rămâne efectuarea neregulată a spectrului complet de analize molecular-genetice, în special la etapa monitoringului. Din cauza unor carențe de finanțare nu se efectuează toate testele molecular-genetice, pe larg folosite în diagnosticul PV și TE în centrele medicale de referință de peste hotare și care pot perfecționa diagnosticarea, prognozarea sau monitorizarea bolilor PV și TE. Conform datelor literaturii mondiale [4, 6, 11] peste 50% dintre pacienți prezintă variante/mutații ale secvenței ADN, diferite de JAK2, cele mai frecvente fiind TET2 (18%) și ASXL1 (15%). Mutațiile cu prognostic nefavorabil includ SRSF2, IDH2, RUNX1 și U2AF1, a căror frecvență totală este de 5-10%. Testările acestor mutații sunt necesare, deoarece ajută la realizarea pe deplin a stratificării riscurilor prognostice [7, 12, 13, 14]. Aceste informații au stat la baza MIPSS-PV, au fost identificate legături cauzale între ASXL1 și SRSF2 și supraviețuirea generală, iar mutațiile în SRSF2 și IDH2 au influență asupra transformării blastice [8, 9]. Din aceste motive pentru diagnosticarea PV și TE este necesară efectuarea întregului spectru de testări molecular-genetice. De asemenea, deși determinarea cantitativă

a încărcăturii alelice JAK2 V617F nu este obligatorie pentru diagnosticarea și monitorizarea pacienților cu PV în conformitate cu criteriile OMS, s-a demonstrat că la pacienții homozigoți pentru JAK2 V617F, simptomele apar mai frecvent decât la pacienții cu statut heterozigot, iar încărcătura alelică JAK2 V617F ridicată a fost asociată cu riscul de evenimente trombotice [10, 11]. Neefectuarea analizelor molecular-genetice în timpul monitorizării va crește semnificativ riscurile pentru pacienți.

Concluzii

Neoplaziile mieloproliferative cronice se caracterizează prin proliferarea excesivă a seriei celulare medulare care provin din celula precursoare a mielopoiezei cu posibilitatea proliferarii extramedulare in special in splină si ficat. Analiza particularităților hematologice relevă prezența trombocitozei în ambele neoplazii mieloproliferative, precum și creșterea hematocritului si a numărului de eritrocite în PV. Biopsia osteomedulară se consideră opțiunea diagnostică de bază in stabilirea definitivă a diagnosticului de PV și TE. Din punct de vedere histologic PV se diferenţiază de celelalte boli mieloproliferative prin creşterea seriei eritroide pe lîngă creşterea activă a seriei mieloide. Importanța examinării histologice și a examinărilor moleculare-genetice constă în faptul că, fără una dintre ele, stabilirea diagnosticului de PV și TE poate fi inexactă, iar monitorizarea și ajustarea tratamentului pot fi dificile, deoarece aceste examinări sunt criteriile principale. Este de dorit să se aplice în toate cazurile ambele criterii principale de diagnostic, iar schema cu unul dintre ele să se utilizeze în cazuri individuale. Testele moleculare-genetice trebuie efectuate nu numai pentru diagnostic, ci și pentru monitorizarea tratamentului.

C**onflict de interese**

Nu au fost declarate.

Finanțare

Studiul nu a beneficiat de finanțare externă.

Autor corespondent

Cebanu Irina, MD, medic hematolog IMSP Institutul Oncologic

E-mail: irinacebanu2@gmail.com

https://orcid.org/0009-0000-8980-5988

Referințe

1. Loghavi S., Kanagal-Shamanna R., Khoury J.D, , L Jeffrey Medeiros L.J. et al. WHO 5th Edition Classification. Projectкогорте Fifth Edition of the World Health Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissue: Myeloid Neoplasms. PMID: 38043791 DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100397

2. Nann D., Fend F. Synoptic Diagnostics of Myeloproliferative Neoplasms: Morphology and Molecular Genetics. Cancers (Basel). 2021 Jul 14;13(14):3528. doi: 10.3390/cancers13143528

3. Rajnai H., Bödör C., Reiniger L., Timár B. et al. Novel method in diagnosis of chronic myeloproliferative disorders--detection of JAK2 mutation Orv Hetil. 2006 Nov 12;147(45):2175-9. PMID: 17402211

4. Zhan H, Spivak J.L. The diagnosis and management of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the JAK2 V617F era. Review Clin Adv Hematol Oncol 2009 May;7(5):334-42 PMID: 19521323

5. Mossuz P., Girodon F., Donnard M., Latger-Cannard V. et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis Clinical Trial Haematologica. 2004 Oct;89(10):1194-8. PMID: 15477203

6. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management Review Am J Hematol. 2020 Dec;95(12):1599-1613. doi: 10.1002/ajh.26008. Epub 2020 Oct 23. PMID: 32974939

7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Review Am J Hematol 2023 Sep; 98 (9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37357958

8. Hong J. Prognostication in myeloproliferative neoplasms, including mutational abnormalities. Blood Res. 2023 Mar 16; 58 (Suppl 1): S37–S45. doi: 10.5045/br.2023.2023038PMCID: PMC10133848 PMID: 36922447

9. Tefferi A., Lasho T.L., Guglielmelli P., Finke C.M. et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Adv 2016 Nov 22;1(1):21-30. doi: 10.1182/bloodadvances.2016000216. e-Collection 2016 Nov 29. PMID: 29296692 PMCID: PMC5744051

10. Stuckey R., Gómez-Casares, Recent Advances in the Use of Molecular Analyses to Inform the Diagnosis and Prognosis of Patients with Polycythaemia Vera. Int J Mol Sci. 2021 May 10; 22 (9): 5042. doi: 10.3390/ijms22095042, PMCID: PMC8126083 PMID: 34068690

11. A M Vannucchi 1, E Antonioli, P Guglielmelli, A Pardanani, A Tefferi. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. Review Leukemia. 2008 Jul;22(7):1299-307. doi: 10.1038/leu.2008.113. Epub 2008 May 22. PMID: 18496562 DOI: 10.1038/leu.2008.113

12. Musteata V, Sghibneva-Bobeico N., Musteata L., Cebanu I. Insights into the Management of Chronic Myeloproliferative Neoplasms: Repercussions of the Age and Molecular-Genetic Profiles Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2024; 24, S186 .

13.Musteata V., Stratan V., Catrinici L., Musteata L., Dudnic L. Management of elderly patients with chronic myeloproliferative hemopathies Moldovan Medical Journal, 2020; 63 (6), 12-15.

14. Musteață V., Stratan V., Robu M., Musteata L. et al. Realizări și controverse în diagnosticul și managementul pacienților în etate cu neoplazii mieloproliferative cronice. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2020; 4 (86): 31-39.

BIOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC APPROACHES IN THE DIAGNOSTIC MANAGEMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

https://doi.org/10.67266/onco25.106

Musteata Vasile[1-2] PhD, MPH, Assoc. Prof., **Daniel Coriu**[3] PhD, Univ. Prof., **Valentina Stratan**[2] PhD, Rsch. Assoc., **Cristina Popa**[2] PhD fellow, **Mihail Novac**[2]

[1] State University of Medicine and Pharmacy "N. Testemitanu"
[2] Institute of Oncology, Chisinau, Republic of Moldova
[3] University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucuresti, Romania

Summary

Introduction: Lactate dehydrogenase (LDH) is considered a biochemistry marker common for tumor proliferation, anaerobic glycolysis and has been asserted as a poor prognostic factor in certain

hematological malignancies. It is hypothesized that BCR-ABL1 may not be the only genetic aberration required for the development of chronic myeloid leukemia (CML). The determination of LDH and BCR-ABL1 transcript during the follow-up of CML patients could be considered the markers for therapy continuation.

Objective: This research aimed to identify the spectrum of biochemical and molecular-genetic features of CML.

Materials and methods: This descriptive cross-sectional study included 134 naive and retrospective patients with CML treated between 2015 and 2024 in the Hematology Department of the Oncology Institute of the Republic of Moldova. Quantitative RT-PCR was applied to determine the expression of BCR-ABL1 p210 and p190 transcripts. Venous blood samples were collected for biochemical tests and molecular-genetic detection of the T315I mutation of the BCR-ABL1 gene in order to investigate the biological significance of these biochemical indicators and molecular-genetic aberration.

Results: The diagnosis was established in the chronic phase in 122 (91.04±2.32%) patients, in the accelerated and acute phase – in 12 (8.96±2.03%) patients. In the majority of CML cases (78.5%), the elevated levels of LDH were found in the venous blood. The statistically significant increase was attributed to alkaline phosphatase ($p<0.05$) and LDH ($p<0.01$), which grew respectively from 207.50 U/L and 460.07 U/l in early chronic phase up to 282.68 U/L and 1059.70 U/L in acute phase. In most cases (69.8%), the expression of the BCR-ABL transcripts was identified in over 65% of the peripheral blood cells. The b3a2 transcript proved to be the most frequent (68 cases or 56.7%) ($p<0.001$). The b3a3 transcript was identified as the rarest one (2 cases or 1.7%) ($p<0.001$). Relapses occurred in 11 (55.0%) patients with initially elevated LDH levels, in 6 (60%) of 10 patients with the T315I mutation, and in one case with the K222R/665A mutation.

Conclusions: The expression values of the BCR/ABL1 transcripts exhibit an increase matching the CML recurrence or progression, and remain more sensitive biological diagnostic markers in relation to the metaphase plates with the t(9;22) translocation. The elevated LDH levels notify the activity of CML and must be taken into account in determining the phase at diagnosis confirmation and patients' monitoring. Positive correlations were found between LDH values and BCR-ABL1 transcripts expression.

Keywords: chronic myeloid leukemia, diagnosis, lactate dehydrogenase, BCR-ABL1 transcripts, mutations, management, survival.

Rezumat

Introducere: Lactat dehidrogenaza (LDH) este considerată un marker biochimic comun pentru proliferarea tumorală, glicoliza anaerobă și a fost afirmată ca un factor de prognostic nefavorabil în anumite hemopatii maligne. Se emite ipoteza că BCR-ABL1 ar putea să nu fie singura aberație genetică necesară pentru dezvoltarea leucemiei mieloide cronice (LMC). Determinarea LDH și transcriptului BCR-ABL1 în timpul monitorizării pacienților cu LMC ar putea fi considerată markerii pentru decizionarea continuării terapiei.

Obiective: Această cercetare a vizat identificarea spectrului caracteristicilor biochimice și molecular-genetice ale LMC.

Materiale și metode: Acest studiu transversal descriptiv a inclus 134 de pacienți prospectivi și retrospectivi cu LMC tratați între 2015 și 2024 în Departamentul de Hematologie al Institutului

Oncologic al Republicii Moldova. RT-PCR cantitativă au fost aplicată pentru a determina expresia transcriptelor BCR-ABL1 p210 și p190. Au fost colectate probe de sânge venos pentru teste biochimice și detectarea molecular-genetică a mutației T315I a genei BCR-ABL1, cu scopul de a investiga semnificația biologică a acestor indicatori biochimici și aberații molecular-genetici.

Rezultate: Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică la 122 (91,04±2,32%) pacienți, în faza accelerată și acută – la 12 (8,96±2,03%) pacienți. În majoritatea cazurilor de LMC (78,5%), au fost găsite niveluri crescute de LDH în sângele venos. Creșterea statistic semnificativă a fost atribuită fosfatazei alcaline ($p<0,05$) și LDH ($p<0,01$), care s-au majorat de la 207,50 U/L și, respectiv, 460,07 U/L în faza cronică incipientă până la 282,68 U/L și 1059,70 U/L în faza acută. În majoritatea cazurilor (69,8%), expresia transcripților BCR-ABL a fost identificată în peste 65% din celulele sanguine periferice. Transcriptul b3a2 s-a dovedit a fi cel mai frecvent (68 de cazuri sau 56,7%) ($p<0,001$). Transcriptul b3a3 a fost identificat ca fiind cel mai rar (2 cazuri sau 1,7%) ($p<0,001$). Recăderile au apărut la 11 (55,0%) pacienți cu niveluri inițial crescute de LDH, la 6 (60%) din 10 pacienți cu mutația T315I și într-un caz cu mutația K222R/665A.

Concluzii: Valorile expresiei transcripților BCR/ABL1 prezintă o creștere care indică recidiva sau progresia LMC și rămân markeri biologici de diagnostic mai sensibili în raport cu examinarea plăcilor metafazice cu translocația t(9;22). Nivelurile crescute de LDH semnalează activitatea LMC și trebuie luate în considerare la determinarea fazei la confirmarea diagnosticului și în cadrul monitorizării pacienților. Au fost constatate corelații pozitive între valorile LDH și expresia transcripților BCR-ABL1.

Background: Contemporary scientific sources reiterate, that chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by an excessive proliferation of myeloid cells, with an increase of the circulating and total burden of granulocytes, embracing 20-30% of all cases of leukemia in adults and being the most frequently recorded chronic myeloproliferative neoplasia [1,2,3,4,5,6,7]. The incidence of CML increases with age, with a peak incidence in people aged 35–65 years (average age 50-53 years), indicating a predominantly working-age population [3,8,9]. Published studies showed that approximately 2.5% of CML cases were in the age group under 20 years [10], 7.4% in the 20–34 age group, and 33% in the under-40 age group, indicating a significant burden among relatively young patients [11]. The incidence of CML varies between 0.8–2.0 cases per 100,000 population depending on geographical area and socio-economic development [9]. The total number of patients diagnosed with CML increased by 2% annually between 2007 and 2016, and the total number of deaths decreased by 1% annually between 2008 and 2017 [12]. Since the introduction of imatinib mesylate in 2000, the annual mortality rate from CML has decreased from 10–20% to 1–2% [11,13]. However, the epidemiological patterns and management approaches in CML are ambiguously described in the literature, especially after COVID-19 pandemic, and continue to be of both scientific and practical interest. Lactate dehydrogenase (LDH) is considered a biochemical marker common for tumor proliferation, anaerobic glycolysis and has been asserted as a poor prognostic factor for acute myeloid leukemia [14,15,16]. Furthermore, LDH is an engaging follow-up parameter in myelodysplastic syndromes and multiple myeloma, which may assist in early recognition of disease progression and, thus, help in risk stratification and patient selection for interventional therapies [14]. Scanty studies were performed in order to evaluate the plasmatic concentration of LDH and the detection of the BCR-ABL1 transcripts in patients with CML and healthy donors. It has been suggested that the determination of LDH and BCR-ABL1 transcript during the follow-up of CML patients could be considered subsequently the markers for therapy decision-making continuation. 30–50% of the chromosomal types in CML represent fused genes that can only be detected by molecular techniques, such as FISH or PCR

[17,18,19]. These techniques are more sensitive and important not only for diagnosis and assessment of response to treatment, but also for differentiation from the other chronic myeloproliferative neoplasms. The phenomenal aspect of molecular diagnosis of CML has been recently highlighted, as RT-PCR with a sensitivity of 10-8 identifies BCR-ABL1 chimerism in 25-30% of allegedly healthy adults [20]. It is hypothesized that BCR-ABL1 may not be the only genetic aberration required for the development of CML. It is worth of emphasizing that in 10% of cases relapses develop within the first 5 years of treatment and follow-up, including 10% of patients in whom a complete cytogenetic response was achieved [21]. Taking into consideration the disclosed challenging diagnosis and management issues, the biological significance of LDH levels, T315I and K222R/665A mutations of the BCR-ABL1 gene remains under continuous research, especially in relapses and refractory cases, in order to optimize therapeutic approaches.

Objective: This research aimed to identify the spectrum of biochemical and molecular-genetic features of CML.

Materials and methods: This descriptive cross-sectional study included 134 naive and retrospective patients with CML treated between 2015 and 2024 in the Hematology Department of the Oncology Institute of the Republic of Moldova. The inclusion criteria comprised the age over 18 years, morphological ± cytogenetics ± molecular genetics proofs of CML diagnosis, patient's consent and adherence to participate in the study and the possibility of dynamic monitoring. The participants enrolled in the study underwent clinical, laboratory and imaging investigations with the aim to assess the phase of the disease, and the response to treatment. The study is attributed to the hospitalized and ambulatory health care.

During the karyotype examination of each patient, at least 20 metaphase plates of bone marrow cells obtained in direct and non-stimulated cultures were analyzed. Molecular-cytogenetic research was performed by FISH test on bone marrow samples [22,23]. The abnormal mixed signal, detected in the nuclei, indicated the presence of the t (9; 22)(q34; q11) translocation. Quantitative RT-PCR and next-generation sequencing (in certain cases) were applied to determine the expression of BCR-ABL1 p210 and p190 transcripts [22,23,24,25,26,41]. Five transcription products (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 and e1a2) were analyzed using the quantitative PCR assay. Venous blood samples were collected for biochemical tests (alkaline phosphatase (ALP), LDH, etc.) and molecular-genetic detection of the T315I mutation of the BCR-ABL1 gene in registered patients, in order to investigate the biological significance of these biochemical indicators and molecular-genetic aberrations.

Bibliographic references to the scientific topic and discussion were searched in the international medical databases including Google Search, PubMed, NCBI, Medscape, Hinari, by keywords: "chronic myeloid leukemia", "diagnosis", "lactate dehydrogenase", "BCR-ABL1 transcripts", "mutations", "management", "survival". In order to achieve the traced aim, the collected data were processed statistically applying Microsoft Excel, Epi Info – 7.2, EpiMax Table, and IBM SPSS Statistics version 26.0. The research protocol, the informed consent form and the patient information sheet were approved by the Ethics Committee of the “N. Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy.

Results: The diagnosis was established in the chronic phase in 122 (91.04±2.32%) patients, in the accelerated and acute phase – in 12 (8.96±2.03%) patients. The age of the patients ranged from 14-82 years. The mean age was 47.91±2.13 years. Within the entire structure of the CML cohort, the age groups 40-49 (28.4±4.89%) and 50-59 (19.7±4.31%) years proved to be more numerous ($p<0.05$). The age ranged between 25 and 60 years in the majority of CML patients (65.3%), which asserted the recent

references data about the predominant involvement of the professionally and socially active population and not of those elderly [10,26,27.28]. There were 78 (58.2%) males and 56 (41.8%) females.

Over the past decades, the basic quantitative hematological findings have been proven to be phase-related in CML. Meanwhile, the transformative changes of biochemistry markers are not comprehensively studied and may serve as an additional diagnosis and prognosis indicators, especially in cases of CML progression or relapse. Our study revealed a phase-related trend of the increase of uric acid (UA), ALP and LDH values (Table 1). The statistically significant increase was attributed to ALP ($p<0.05$) and LDH ($p<0.01$), which grew respectively from 207.50 U/L and 460.07 U/l in early chronic phase up to 282.68 U/L and 1059.70 U/L in acute phase.

In most patients, the levels of uric acid (72.9%) and ALP (69.0%) were within the reference values. At the same time, an increasing trend ($p>0.05$) was observed in the rate of patients with elevated levels of UA ($p>0.05$) and ALP ($p<0.05$) as CML progressed into the late chronic phase (27.1% and 30.0% respectively), accelerated (33.3% and 33.3% respectively) and acute (50.0% and 50.0% respectively). Contrary to UA and ALP, in most cases of CML, the elevated levels of LDH were found (78.5%). A marked increase of the rate of patients with elevated LDH ($p<0.001$) was highlighted during the transformation of CML from the early chronic phase (60.0%) to the late chronic phase (78.2%), accelerated (100.0%) and acute (85.7%). It can be summarized that the LDH level indicates the activity of CML and must be taken into account in determining the phase at the steps of diagnosis confirmation and patients' monitoring.

The expression range of the BCR-ABL p210 transcript was 9.5-100% IS (Table 2). In most cases (69.8%), the expression of the chimeric BCR-ABL gene transcripts was identified in over 65% of the peripheral blood cells. Multiplex PCR detected the transcription product in the major region (M-bcr). The percentage rate of BCR-ABL1 fusion gene expression below 25% was recorded only in 11.3% of the patients, being especially detected in the cases with the chronic phase (94.1%) and not in cases with the acute phase.

Table 1. Phase-related biochemical findings in patients with chronic myeloid leukemia

Biochemcal findings	CML phase								Total		F	p
	early chronic		late chronic		accelerated		acute					
	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m		
Alcaline phosphatase, U/L	207.50	34.518	240.14	13.505	243.78	31.818	282.68	66.107	239.40	12.138	0.25	<0.05
Lactate dehidrogenase, U/L	460.07	55.134	740.89	35.884	1036.01	111.472	1059.70	245.024	749.03	32.842	4.26	<0.01

Table 2. Phase-related BCR-ABL1 transcript expression at diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia

Phases of chronic myeloid leukemia	BCR-ABL1 transcript expression (%)			m	95% Confidence interval	
	Min.	Max.	M		CI min.	CI max.
Early chronic	15.00	100.00	48.150	6.659	33.7643	62.5351
Late chronic	5.00	100.00	56.963	2.218	52.5732	61.3521

Accelerated	21.90	100.00	66.588	11.666	36.5991	96.5775
Acute	39.00	75.00	57.000	18.000	-171.7117	285.7117
Total:	5.00	100.00	56.529	2.055	52.4676	60.5895

In most patients in the total group (55.0%) and in the subgroups of patients related to the CML phase, the hematopoietic cells carrying the BCR-ABL1 fusion gene exceeded 50% of the cellular composition. The dynamics ($p>0.05$) of the percentage of cells carrying BCR-ABL1 fusion gene transcripts was observed as the clinical-evolutionary transformation of CML from the early chronic phase (48.15%) to the late chronic phase (56.963%) and accelerated phase (66.588%) was observed, which demonstrates the value of this diagnostic indicator in patients with the respective phases of the disease. The expression values of the BCR/ABL1 fusion gene increase matching the CML progression and, thus, remain more sensitive diagnostic indicators in relation to the percentage of cells (metaphase plates) with the t(9;22) translocation. The lower percentage of BCR-ABL1 fusion gene expression in the acute phase compared to the accelerated phase might occur due to the small number of patients presenting for diagnosis and treatment to a hematologist in blast crisis.

Positive correlations were revealed between LDH values and BCR-ABL1 transcripts expression ($r=0.72$, $p<0.05$). Of scientific and practical interest is the study of the frequency of BCR-ABL1 gene transcripts in patients with CML depending on the phase of the disease (Table 3). The most frequent was the b3a2 transcript (68 cases or 56.7%) (<0.001). The b3a3 transcript was identified as the rarest (2 cases or 1.7%) (<0.001). It is worth noting that the b3a2 transcript prevailed at the time of diagnosis of the disease in cases with the early chronic phase (50.0%) and the late chronic phase (57.3%) (<0.001). In patients with the accelerated phase, patients (50.0%) with the b3a2 transcript predominated, and in the acute phase – patients with b3a2 (66.7%) and b3a3 (33.3%) transcripts (<0.001). The e1a2 (p190) transcript was detected at the onset of the disease in 12 (10.0%) cases, especially in patients with late chronic phase (10.7%) and acute phase (33.3%), which may indicate it as the factor that accelerates the evolution of the disease.

Thirty-five refractory and relapsed cases included 21 males and 14 females. The diagnosis of CML was proved in the early chronic phase in 2 (6.2%) patients, in the late chronic phase in 31 (88.6%) patients, and in the accelerated and acute phases in 1 (3.1%) patient each. The age range was 20-67 years (average 52.6±2.14 years). Quantitative real-time PCR revealed the p210 transcript of the BCR-ABL1 chimeric gene in all cases, with a range of 23.4-100% and a mean value of 62.2±3.14%. In 19 (54.3%) cases, the rate of peripheral blood cells positive for p210 transcript exceeded 50%. The leukocyte count ranged from 21.9-356 x 10^9/l (average 141.4x10^9/l). The leukocyte count was ≤100x10^9/l in 13 (37.1%) cases, between 100-200x10^9/l in 7 (20.0%) cases, between 200-300x10^9/l in 12 (33.6%) cases and exceeded 300x10^9/l in 3 (9.3%) cases. BCR-ABL1 p210 transcript expression did not correlate confidentially with leukocyte count.

Table 3. Phase-related frequency of BCR/ABL1 transcripts at diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia

Type of transcript	Phase-related repartition of patients				Total number of patients	X2	p
	early chronic	late chronic	accelerated	acute			
	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)		
b2a2	3 (37.5)	35 (34.0)	2 (33.3)	0 (0)	40 (33.3)	1.582	<0.05
b3a2/ b2a2	0 (0)	8 (7.8)	1 (16.7)	0 (0)	9 (7.5)	1.629	>0.05

b3a2	4 (50.0)	59 (57.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	68 (56.7)	27.08	<0.001
b3a3	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (1.7)	27,08	<0.001
e1a2 (p190)	0 (0)	11 (10.7)	0 (0)	1 (33.3)	12 (10.0)	3.423	>0.05

LDH values at diagnosis ranged from 169 to 1960 U/l (M=619.4 U/l). LDH was increased in 28 (87.5%) patients. Higher LDH values were recorded in 16 (47.1%) cases with leukocytosis ≥150x10^9/l, ranging from 236.0-1702.0 U/L (M=716.2 U/L, p<0.05). ALP values in blood ranged between 68-398 U/L (M=219.6 U/L). ALP was elevated in 24 (82.8%) investigated patients. Higher values of ALP were found in 17 (71.4%) cases with leukocytosis ≥100 x10^9/l, ranging between 146.0-398.0 U/L (M=239.02 U/L, p<0.05). The obtained data may suggest that the levels of LDH and ALP increase as the number of leukocytes grows, thus, indicating the disease activity.

T315I mutation was identified in 13 (37.1%) cases, and the K222R/665A mutation – in one case (3.1%). In all patients with the respective mutations at the time of diagnosis, LDH values were increased (275-1702 U/l), being higher (M=694.37U/L) compared to patients without resistance mutations (M=565.65 U/L, range 169-1609.4 U/L). Therefore, a prognostic correlation is outlined between increased LDH values and the presence of T315I and K222R/665A mutations. Increased ALP values were recorded in 12 (85.7%) cases with T315I and K222R/665A mutations.

Relapses occurred in 11 (55.0%) patients with initially elevated LDH levels, in 6 (60%) of 10 patients with the T315I mutation, and in one case with the K222R/665A mutation. Thirty-three (94.3%) patients are alive. Two (5.7%) patients with the initially elevated LDH, K222R/665A and T315I mutation progressed to the acute phase, achieved only a short partial hematological response after the treatment with ponatinib and asciminib, and passed away due to the disease complications. Survival of patients without resistance mutations from disease onset to the last follow-up visit ranged from 62 to 287.3 months (median 154.7±3.62). The survival of patients with resistance mutations from disease onset to the last monitoring visit ranged from 45.7 to 283.4 months (median 148.5±4.31).

Discussion: In 2020, leukemia was estimated to be the 15th and 11th leading cause of cancer-related morbidity and mortality worldwide, accounting for 474,519 new cases and 311,594 deaths. Globally, leukemias caused 11,660,000 DALYs in 2019 [29]. In terms of mortality structure, 28.11% were attributed to acute myeloid leukemia and 8.95% to CML, which were the most frequent and rarest causes of leukemia mortality, respectively. The GBD study showed that the burden of CML varied significantly across countries, due to different opportunities for early detection, the availability of new antineoplastic agents, and medical resources [30,31].

Conventional PCR testing is known to be complicated and involves intensive skilled personnel efforts, as well as many chemicals and expensive equipment. Quality control is essential to achieve and maintain the sensitivity and specificity required for the test, and this requires technical expertise and methodological training. In the early years of the program, BCR-ABL1 testing was largely performed by transporting blood to outside diagnostic centers, which was a costly, time-consuming and inherently not expandable procedure.

Over the 5-year period, the estimated PCR gap in monitoring capacity was $29,143,083 across all countries covered by access initiatives [32]. Over the 5-year period, due to the combination of country- and patient-specific trends, the patient population due to improved access to PCR was estimated to increase from 26,915 to 30,071 patients by the end of 2021. The distribution of the gap in total RT-PCR monitoring capacities by region was as follows: 52% ($15,084,618) in South Asia, 25% ($7,284,210) in Africa/Middle East, 10% ($2,954,959) in Europe/Central Asia, 7% ($1,938,714) in Asia Pacific and 6% ($1,880,582) in Latin America. India alone accounted for 45% ($13,238,674) of the total gap. The

distribution of the total PCR monitoring capacity gap by resource proved to be following: 86% ($25,203,261) for cartridges, 7% ($2,014,202) for transportation, 3% ($1,020,000) for GeneXpert® instruments, 2% ($522,000) for warranties, 1% ($336,820) for calibration kits, and 0.2% ($46,800) for uninterruptible power supplies. In countries where The Max Foundation (TMF) has been involved in meeting the needs for molecular-genetic testing, the purchase contracts negotiated with Cepheid have resulted in a nominal cumulative cost reduction of $1,246,667 compared to market price levels for the GeneXpert IV equipment and additional cost reductions of $30,747,979 for GeneXpert cartridges, compared to average market prices.

Recognizing the important role of point-of-care systems in diagnosing and monitoring patients in resource-poor regions, TMF developed a collaboration with Cepheid to increase access to equipment and testing in over 60 low- and middle-income countries. Cepheid provided the GeneXpert® System and Xpert® BCR-ABL monitoring tests (via TMF) to public sector end-users at a preferential price to lower barriers to access due to significant costs. The BCR-ABL1 assay was developed in collaboration with universities in the USA and is currently used in many medical and research centers in the USA and Europe for monitoring patients with CML in clinical trials and in the community, and is FDA-approved in the USA. The Cepheid platform has many advantageous features, especially for low- and middle-income countries: simplicity and cost-efficiency of usage, optimal shipping solutions, enhanced reproducibility, reliable precision, and accuracy in reporting results.

By quantitative RT-PCR determination of the chimeric BCR-ABL p210 gene in peripheral blood cells, published studies have revealed its wide variations: 21.84-100% IS [5,22], which matched our observations. Multiplex RT-PCR, as a rule, detects the transcription product in the major region (M-bcr). With the widespread use of various commercially available TKIs and the increasing prevalence of CML, more patients are developing drug resistance [11]. It is projected that nearly 20-30% of patients will ultimately develop resistance to treatment. Imatinib drug serves as a common treatment for CML due to its noticeable activity lesser toxicity outline.

Considerable boosts in molecular-genetic and biochemical monitoring may contribute to the early detection of CML resistance and relapsed cases, so that TKIs resistance treatment options could be initiated appropriately and within the reasonable timespans.

Results of the published study predicted that plasmatic electrolyte profile (Na^+, K^+, Cl^-) has no significant change in treated groups as compared to diseased persons while plasmatic chloride (Cl-) level was jumped high in diseased group as compared to treated and healthy groups [1]. Results of liver function test biomarkers showed the significant difference of plasmatic ALP values in treated groups while other biomarkers (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin) were elevated in CML patients as compared to healthy subjects, and the significant difference of aspartate aminotransferase values was revealed in treated group as compared to healthy individuals. Results of renal profile (serum UA and serum creatinine) predicted that imatinib and nilotinib decreased the level of urea while serum creatinine level was elevated in diseased group as compared to healthy subjects. Serum uric acid shows no significant change in the level among treated, healthy and diseased groups. Plasmatic cholesterol level has no significant change between diseased and healthy groups while imatinib slightly decreased the level of cholesterol.

The association between LDH levels and 30-day mortality was analyzed in 238 patients with acute and chronic leukemias and intracranial hemorrhage during the induction phase [16]. The overall 30-day mortality rate was 61.5%, with 56 of the 91 patients succumbing. Among those with LDH levels ≥ 570 U/L, the mortality rate was 74.4%, which was higher than the50% mortality rate of the LDH < 570 U/L group (p=0.017). Further research was suggested to more conclusively identify the role of plasmatic

LDH in the timely prevention of 30-day mortality in leukemia patients. This is especially noteworthy and practical because LDH assessment is standard and time-efficient test.

However, the diagnostic and prognostic relevance of LDH in CML remains not widely studied and scanty narrated in the academic research tools and resources. Furthermore, the molecular-genetic test for BCR-ABL1 transcripts is expensive and may be hardly accessible in developing countries from the emerging regions with low and middle-income [34].

One of the pilot studies analyzed 22 patients diagnosed with CML and 56 healthy donors [14]. LDH concentration in plasma was higher in patients with CML. All patients with CML in this study were under treatment, but even so four patients had the BCR-ABL (b3a2) transcript in peripheral blood. Two out of the four patients with b3a2 showed higher LDH (486 U/L and 589 U/L). Nonetheless the study was realized on a small number of samples, it was possible to suggest therapy alteration for two patients who presented transcript b3a2 in the peripheral blood samples and whose LDH concentration was high, in order to improve the disease. It was suggested that LDH > 330 U/L was an important adverse risk factor for survival and should be included in future studies of risk performed on larger patient groups. With regard to laboratory findings, in CML patients enrolled for chemotherapy, which presented significantly higher LDH values, BCR-ABL transcript was also detected in the peripheral blood [14].

A published report on 81 CML patients included 46 (56.8%) from the medically treated group, and the remaining 35 (43.2%) treatment-naive patients [40]. As in our study, considerable positive correlations were observed between LDH and BCR-ABL1 transcripts expression ($r=0.79$, $P<0.001$). The correlation coefficient value of uric acid ($r=0.295$, $p<0.008$) with BCR-ABL1 transcripts showed a weak correlation between these 2 biomarkers. There was a statistically relevant ($p<0.05$) difference in the median level of BCR-ABL1 expression and LDH among patients in the treatment group (median=21%, 350 U/L) and the treatment- naive group (median=57%, 1246 U/L), respectively. For uric acid, there was no statistically significant ($p<0.542$) difference between the study groups. The area under the curve for LDH, basophil rate, and leukocyte count was 0.881, 0.889, and 0.748, correspondingly, which demonstrated better performance for monitoring CML patients than uric acid (0.695) and platelets count (0.70). These findings can serve as an alternative suitable option for confirming the ability of LDH as an additional widely-applicable cost-effective diagnostic, prognostic biomarker, and a novel therapeutic target in CML disease [34].

Resistance and intolerance to ATP-competitive TKIs have been observed in about 25% of cases [41]. A common mechanism of resistance is reported to involve point mutations in the BCR-ABL1 kinase domain, which impair the activity of available TKIs. Second-generation TKIs overcome most of the mutations that confer resistance to imatinib, although new mutations have emerged that render leukemia resistant to second-generation TKIs [11,36]. A major T315I mutation, known as the "gatekeeper," lends resistance to most currently available TKIs, except ponatinib. Before defining a patient as having TKI resistance and changing therapy, compliance and drug-drug interactions should be assessed. Adherence and compliance rates to imatinib have been estimated to range from 75% to 90%, and lower adherence rates have correlated with inferior outcomes [11,36].

Amidst the variety of resistance mechanisms that may underlie a non-optimal response to TKIs therapy in CML, secondary point mutations in the BCR-ABL1 kinase domain and T315I represent those actionable ones. T315I mutations occur in around 5% of patients treated with 2nd generation TKIs and confer resistance by restoring or increasing ABL1 kinase activity. BCR-ABL1 mutations testing asserts clinical decision-making whenever response is unsatisfactory. In case of response failure, a change of therapy is mandatory and the main aim of BCR-ABL1 kinase domain and T315I mutations testing is to help exclude the TKIs unlikely to be effective [37]. CML patients with T315I mutation have an unfavorable prognosis. Long-term outcome depends on phase of disease when T315I mutation occurs,

with 5-year overall survival estimated at 70% in chronic phase and 10% in acute phase [35,37,38]. Patients with CML-CP treated with ponatinib and/or asciminib had a 5-year overall survival of 77% compared with 50% in those who received other treatments (chemotherapy, second-generation TKIs, homoharringtonine, and investigational drugs) ($p = 0.14$) [38]. Even though ponatinib is highly effective in patients with T315I mutation, cardiovascular or thromboembolic side effects often necessitate dose modifications or discontinuation of therapy [37]. Therefore, the data obtained in our study proved to be consistent with the above-mentioned reports. Two (5.7%) patients with the elevated LDH at diagnosis, K222R/665A and T315I mutations progressed to the acute phase, achieved only a short partial hematological response after the treatment with ponatinib and asciminib, and passed away because of the incurable complications.

According to the lately published data from high-throughput sequencing studies, chronic phase CML is a genetically heterogeneous leukemia, although it shows less heterogeneity compared with acute leukemia at diagnosis [39,40]. Non-silent mutations affecting cancer-related genes have been identified in approximately 35% of patients with chronic phase CML (range: 29%–50%), either by targeted sequencing or whole-exon sequencing. In the aforementioned studies, ASXL1 was the most frequently mutated gene in approximately 10% of FC-CML patients. Other frequently mutated genes included mutations and deletions in IKZF1 (4%), RUNX1 (2%), TET2 (2%), and DNMT3A (2%). Apart from the typical BCR-ABL1 transcripts e13a2 and e14a2, less than 2% of patients express atypical transcripts such as e1a2, e8a2, or e19a2. In these cases, however, reliable monitoring by routine quantitative RT-qPCR is not feasible, therefore an assessment of the individual molecular response with specific RT-qPCR primers is recommended [35,41].

Verifiable resistance mutations are contemplated to expand, or at least maitain, if treatment is not adjusted. These mutations are likely to be a breadth of the degree of genetic instability: thus, irrespective of their actual role in resistance, positivity for any mutation indicates higher-risk patients requiring more careful monitoring [37]. If a mutant clone is not rapidly cleared, and if inefficiently inhibited BCR-ABL1 transcripts are preserved at high levels, further acquisition of mutations, emerging into compound mutations, may develop [37]. In cases of uncertain clinical relevance of a mutation (regardless of either this is due to the lack of sensitivity data or to a low mutational burden), closer follow-up of *BCR-ABL1* transcripts expression may be useful in deciding whether therapy should be switched. Mutations data from trials are scanty, and the “real-world” clinical experience with asciminib remains still limited. Thus, further research is mandatory before the full spectrum of asciminib-refractory mutations will be confidently demonstrated.

Conclusions: The results of CML study asserted the recent references data on the predominant involvement of the professionally and socially active male population. The expression values of the BCR/ABL1 fusion gene exhibit an increase matching the CML recurrence or progression, and remain more sensitive biological diagnostic markers in relation to FISH and percentage karyotyping of metaphase plates with the t(9;22) translocation. The elevated LDH levels notify the activity of CML and must be taken into account in determining the phase at diagnosis confirmation and patients’ follow-up. The b3a2 transcription product proved to be the most frequent BCR-ABL1 transcript. Positive correlations were revealed between LDH values and BCR-ABL1 transcripts expression. The RT-PCR monitoring option via Cepheid platform possesses many advantageous features, especially for low- and middle-income countries: cost-efficiency of usage, optimal shipping solutions, enhanced reproducibility, reliable precision, and accuracy in reporting results. Considerable boosts in molecular-genetic and biochemical monitoring may contribute to the early detection of CML resistance and relapses, so that TKIs treatment options could be adjusted properly and within the adequate timeframes.

Conflicts of interest

This research did not receive any grant from agencies in the commercial sectors. None of the authors has any conflicts of interest.

Statement on informed consent

The informed consent was obtained from all the patients included in the study. The authors declare that all the methods and procedures of this study respect the ethical standards of the revised Helsinki Declaration 2024, as well as the national laws.

Acknowledgement

This research was realized under the auspices of "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy and Institute of Oncology, Chisinau, Republic of Moldova. RT-PCR tests were commonly performed in the Laboratory of Immunology and Molecular genetics of the Institute of Oncology.

References:

1. Arsalan H.M., Arif A., Ahmad Khan M.H. Prospective Biochemical Analysis of Chronic Myeloid Leukemia Patients in Response to Tyrosine Kinase Inhibitors. Pakistan J. Zool. 2023, 55 (5): 2103-2111. DOI: https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/20220330080300

2. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020, 34: 966-984.

3. Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia, 2nd ed. Springer Nature Switzerland AG, 2021: 273 p.

4. Cortes J.E., Silver R.T., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia. In: Holland-Frei Cancer Medicine, 2022: 1-11. https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm116.pub2

5. Al-Achkar W., Moassass F., Youssef N., Wafa A. Correlation of p210 BCR-ABL transcript variants with clinical, parameters and disease outcome in 45 chronic myeloid leukemia patients. Journal of BUON. 2016, 21(2): 444-449. PMID: 27273956

6. Quintas-Cardama A., Cortés J.E., Kantarjian H.M. Early cytogenetic and molecular response during first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term implications. Cancer 2011,117 (23): 5261-5270

7. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clinic Proceedings 2015, 90 (10): 1440-1454.

8. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T. M. et al. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia J Bras Patol Med Lab 2018, 54 (2): 83-91.

9. Musteață V. Epidemiological Landscape of Hematological Malignancies: Global Trends and Health Estimations. In: Rafik Karaman. Current Progress in Medicine and Medical Research. BP International, 2023; 1: 149-168. ISBN 978-81-19315-87-1.

10. Hughes T.P., Ross D.M., Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1-66.

11. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024, 99 (11): 2191-2212. **https://doi.org/10.1002/ajh.27443**

12. Larsson S.C., Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta- analysis of cohort studies. Int J Cancer.2008, 122: 1418-1421.

13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures2019. Atlanta:American Cancer Society; 2019. **https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics**

14. Tatakihara R.I., Amarante M. K., Aoki M.N. et al. Determination of lactate dehydrogenase (LDH) and Bcr-Abl transcript in the follow-up of patients with chronic myeloid leukemia. Acta Scientiarum. Health Sciences. 2010, 32 (2): 113-118. DOI: 10.4025/actascihealthsci.v32i2.6408

15. Taalab MM, Shaaban Y. Prognostic impact of pretreatment serum lactate dehydrogenase levels in adult patients with acute myeloid leukemia: single center experience. Benha Med J. Published online May 29, 2023. doi:10.21608/BMFJ.2023.195235.1771

16. **Zhang J-Y.**, **Yan Z-S.**, **Sun X-J. et al. Association between Serum Lactate Dehydrogenase Level and 30-day Mortality in Patients with Intracranial Hemorrhage with Acute Leukemia in the Induction Phase: A Cohort Study. Global Medical Genetics**. 2024, 11 (2): 142-149. doi: **10.1055/s-0044-1786005**

17. Chereda B., Melo J.V. The Biology and Pathogenesis of Chronic Myeloid Leukemia. Hehlmann R. (eds) *Chronic Myeloid Leukemia. Hematologic Malignancies.*Springer International Publishing Switzerland, 2016: 17-39.

18. Trevisan P., Rosa R.F.M., Rosa R.C.M. et al. Cytogenetics of leukemias: identifying genetic abnormalities with clinical and prognostic significance. Br. J. Med. Med. Res. 2014, 4 (12): 2296-2311.

19. Fabarius A., Kalmanti L., Dietz C.T. et al. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. Ann. Hematol. 2015, 94 (12): 2015-2024.

20. Quintas-Cardama A., Cortes J.E. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2006, 81 (7): 973-988. - 29

21. Onitilo A.A., Engel J.M. Managing Relapse of CML Using Therapeutic Imatinib Plasma Level.Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2009, 7 (11): 763-767. https://www.hematologyandoncology.net/files/2014/08

22. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T. M. et al. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia J Bras. Patol. Med. Lab. 2018, 54 (2): 83-91. - 12

23. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 12019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2018, 16: 1108-1135.

24. Radich J.P. A primer on molecular testing in chronic myeloid leukemia (PCR for Poets). Am. J. Hematol. Onc. 2014, 10 (1): 11-5.

25. Coliță A., Coliță And. NGS technique in the diagnosis of pediatric haematological diseases. Romanian Journal of Pediatrics. 2019, LXVIII (3): 39-42. ISSN 1454-0398.

26. Iezza M., Cortesi S., Ottaviani E. et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. Cells. 2023, 12, 1703: 1-25. https://doi.org/10.3390/cells12131703

27. Cortes J. E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. Blood 2012, 120 (7): 1390-1397.

28. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clinic Proceedings. 2015, 90 (10): 1440-1454. - 30

29. Du M., Chen W., Liu K. et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. Hindawi Journal of Oncology. 2022: 1-14. https://doi.org/10.1155/2022/1612702

30 .Ning L., Hu C.H., Lu P. et al. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. Exp. Hematol. Oncol. 2020, 9 (29): 1-14.

31. Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2018, 4(11): 1553-1568.

32. Rowley S., Garcia-Gonzalez P., Radich J. P. Analysis of the gap in PCR monitoring availability for patients with chronic myeloid leukemia in 60 low- and middle-income countries. Cost. Eff. Resour. Alloc. 2021, 19:18 .https://doi.org/10.1186/s12962-021-00271-x

33. Stevens W.S., Scott L., Noble L., Gous N., Dheda K.: Impact of the GeneXpert MTB/RIF Technology on Tuberculosis Control. Microbiol Spectr; 2017..10.1128/microbiolspec.TBTB2-0040-2016.

34. Hailemariam T.S., Mehdi M., Kinde S. et al. BCR-ABL Transcript Level as Compared to LDH and Uric Acid Among Chronic Myeloid Leukemic Patients. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2021, 16(3):445-455. doi: 10.2174/1574892816666210222152126.

35. Ernst P., Rinke J., Franke G-N. et al. Treatment-free remission after third-line therapy with asciminib in chronic myeloid leukemia with an atypical e19a2 BCR::ABL1 transcript and T315I mutation. Leukemia. 2024, 38: 2037–2040. https://doi.org/10.1038/s41375-024-02327

36. Jaffe E.S. The microscope as a tool for disease discovery-A personal voyage. Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2017, 12:1-24.

37. Soverini S. Resistance mutations in CML and how we approach them. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2023 (1): 469–475. https://doi.org/10.1182/hematology.2023000447

38. Haddad F.G., Sasaki K., Bidikian A., Issa GC, Kadia T, Jain N, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation treated in the pre- and post-ponatinib era. Am. J. Hematol. 2023, 98: 1619–26. https://doi.org/10.1002/ajh.27037

39. Adnan-Awad S., Kankainen M., Mustjoki S. Mutational landscape of chronic myeloid leukemia: more than a single oncogene leukemia. Leukemia & Lymphoma. 2021, 62(9): 2064-2078.

40. Li S., Mason C.E., Melnick A. Genetic and epigenetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. Curr Opin Genet Dev.2016, 36:100-106.

41. Cross N.C.P., Ernst T., Branford S., Cayuela J.M., Deininger M., Fabarius A., et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2023, 37: 2150–67. https://doi.org/10.1038/s41375-023-02048-y

CARACTERISTICILE LIMFOAMELOR NON HODGKIN AGRESIVE CU AFECTAREA PRIMARĂ A STOMACULUI

CHARACTERISTICS OF AGGRESSIVE NON-HODGKIN LYMPHOMAS WITH PRIMARY INVOLVEMENT OF THE STOMACH

https://doi.org/10.67266/onco25.107

Urescu Dumitrița[1,2], MD, student-doctorand, **Musteața Vasile**[2], dr. șt .med, MPH, conf. univ., **Robu Maria**[2], dr. șt. med., conf. univ., **Pînzari Stela**[1], MD, **Musteață Larisa**[2], dr. șt. med., conf. univ., **Sporîș Natalia**[2], asistent universitar

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova
[2] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Caracteristicile limfoamelor non Hodgkin agresive cu afectarea primară a stomacului.

Introducere. Limfoamele non Hodgkin (LNH) sunt tumori maligne, care se dezvoltă din celulele hemopoietice situate extramedular. Limfomul gastric primar (LGP) este limfomul extranodal care se dezvoltă din celulele limfoide malignizate din stomac. Aproximativ 30-40% dintre limfoamele extranodale sunt limfoame gastrice.

Materiale și metode. În cadrul studiului analitic și calitativ au fost incluși 140 de participanți dintre care 41 au fost diagnosticați cu LGP. Stadiul în cadrul LGP a fost stabilit conform Clasificării Lugano. Toate datele obținute au fost procesate prin tehnici electronice. În paralel a fost studiată literatura de specialitate pentru a compara și analiza rezultate cu cele obținute în cadrul studiilor internaționale.

Rezultate. LGP a constituit 30% din limfoamele agresive extranodale din cadrul studiului prezentat și a afectat mai frecvent bărbații, cu vârsta medie de 56,3 ani. Varianta histologică predominantă a fost limfomul difuz cu celule B mari (53,6% cazuri). Cele mai frecvente simptome raportate de către pacienți au fost: greața, voma, senzația de plenitudinea abdominală, indigestia, icterul și disfagia. Cel mai des stadiu înregistrat în cadrul studiului a fost IV (41,6% cazuri). Diagnosticul a fost stabilit histologic și imunohistochimic. Ca primă linie de tratament a fost schema R-CHOP. Remisiunea completă fiind obținută în 61% cazuri.

Concluzii. LGP este cel mai frecvent LNH agresiv extranodal. Afectează mai frecvent persoane de sex masculin, apte de muncă. LGP mimează adesea tabloul clinic al unei alte patologii gastrice.

Cuvinte cheie: limfom non-Hodgkin gastric, variantele histologice agresive, caracteristici clinice, supraviețuire

Characteristics of aggressive non-Hodgkin lymphomas with primary involvement of the stomach

Introduction. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are malignant tumors that originate from lymphoid cells located outside the bone marrow. Primary gastric lymphoma (PGL) is an extranodal lymphoma that develops from lymphocytes in the stomach. Approximately 30% to 40% of extranodal lymphomas are gastric in origin.

Material and Methods. All data collected were processed using electronic methods. Simultaneously, a review of the relevant scientific literature was conducted to enable comparison and analysis of the obtained results with those reported in international studies.

Results. Primary gastric lymphoma accounted for 30% of aggressive extranodal lymphomas in our clinic and occurred more frequently in male patients. The predominant histological subtype was diffuse large B-cell lymphoma. The most commonly reported symptoms were nausea, vomiting, abdominal fullness, indigestion, jaundice, and dysphagia. The stage of PGL was determined according to the Lugano classification, with stage IV being the most frequently observed in our study. The diagnosis was established through histological and immunohistochemical analysis. The first-line treatment gold standard was the R-CHOP regimen. Complete remission was achieved in 61% of cases.

Conclusions. Primary gastric lymphoma is the most common aggressive extranodal non-Hodgkin lymphoma. It occurs more frequently in male patients, with a mean age of 56.3 years. This type of lymphoma does not present with specific clinical symptoms. The first-line treatment is the R-CHOP regimen.

Keywords: gastric non-Hodgkin lymphoma, aggressive, characteristics

Introducere. Limfoamele non Hodgkin (LNH) sunt tumori maligne, care se dezvoltă din celulele hemopoietice situate extramedular [1]. LNH prezintă una din cele mai frecvente forme de hemoblastoze [2, 3, 4].

Limfomul gastric primar (LGP) este limfomul extranodal care se dezvoltă din celulele limfoide malignizate din stomac. Este diferit de limfomul gastric secundar, care apare atunci când limfomul se dezvoltă într-o altă locație și se extinde în stomac [5]. Aproximativ 30-40% dintre limfoamele extranodale sunt limfoame gastrice. Limfomul stomacului tinde să afecteze persoanele care au cel puțin 50 de ani, dar afecțiunea se dezvoltă uneori și la adolescenți. Bărbații au șanse de două până la trei ori mai mari de a dezvolta limfom gastric decât femeile [6]. Diferite tipuri de limfom gastric au fost legate de diverși factori de risc. Conform datelor din literatură 9 din 10 persoane cu limfom au o infecție cu Helicobacter pylori [7]. Limfomul gastric este, de asemenea, uneori legat de alte tipuri de infecții cum ar fi: bacteria Campylobacter jejuni, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B sau virusul leucemiei cu celule T umane de tip 1 [8]. Cu toate acestea nu toți cei diagnosticați cu LGP au antecedente de infecție. Există mai multe subtipuri de LNH care pot apărea ca limfom gastric. Histopatologic, aproape 90% din LGP sunt din linia celulelor B și foarte puține limfoame cu celule T. Aproximativ 59% dintre cazurile de limfom gastric sunt limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) [9]. Mai rar, limfomul gastric este limfomul cu celule de manta, limfomul folicular sau limfomul periferic cu celule T. Tipul de limfom gastric poate influența opțiunile de tratament și prognosticul unei persoane [10]. Unii pacienți cu limfom gastric nu au simptome, în timp ce alții au o gamă largă de simptome care se pot suprapune cu simptomele observate în alte tulburări ale stomacului [11]. O abordare terapeutică globală a vindecării LGP s-a schimbat complet în ultimii ani, incluzând opțiuni inovatoare și conservatoare pentru a reduce

toxicitatea tratamentului. Incidența acestei boli este în creștere, ceea ce face necesar ca medicii să înțeleagă simptomele clinice, evaluarea și tratamentul acestor limfoame [12].

Materiale și metode. În cadrul studiului analitic și calitativ au fost incluși 140 de participanți dintre care 41 au fost diagnosticați cu LGP. Toți respondenții au fost selectați conform criteriilor de includere în studiu: vârsta peste 18 ani, diagnosticul confirmat histologic și imunohistochimic de LNH agresiv cu afectarea primară a stomacului, precum și acordul acestora. După un grup de lucru internațional care a fost centrat pe stadializarea în limfoame maligne, Clasificarea Lugano modificată a fost acum acceptată ca standard și aplicată la pacienții cu LGP [17].

Stadializarea limfomului gastric primar conform stadializării Lugano :

(Staging Classification (5th International Conference on Malignant Lymphoma)

I. Limitat la tractul GI (leziuni primare unice sau multiple discontinue).

II. Extinderea în abdomen de la TGI:

II1. Implicarea nodală locală

II2. Implicarea nodală îndepărtată

IIE. Penetrarea în seroase cu implicarea organelor sau țesuturilor adiacente.

IV. Implicarea extranodală diseminată sau concomitent, implicarea nodală supradiafragmatică.

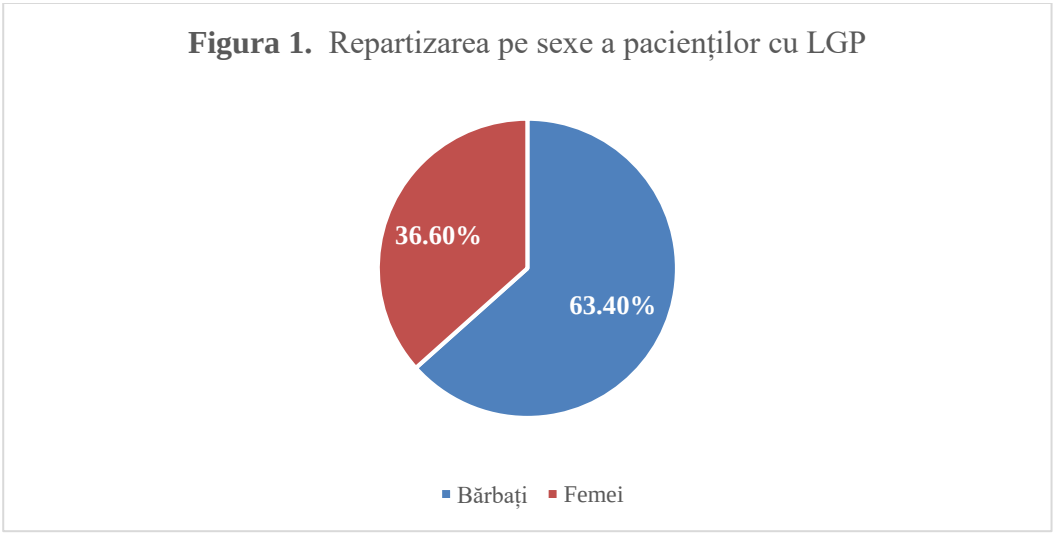
Stadiul III presupune afectarea supra și sub diafragmatică, iar limfomul gastric are o localizare întotdeauna sub diafragmă, astfel încât stadiul III nu există pentru limfoame gastrice. Dacă există vreo implicare a ganglionilor limfatici supradiafragmatici, pacientul va fi diagnosticat cu stadiul IV [18].

Toate datele obținute au fost procesate prin tehnici electronice. În paralel a fost studiată literatura de specialitate pentru a compara și analiza rezultate cu cele obținute în cadrul studiilor internaționale.

Rezultate.

Lotul de cercetare a cuprins 140 de pacienți cu LHN agresive extranodale, dintre care 41 au fost cu afectare primară a stomacului, astfel LGP constituind 30%. La fel ca și datele prezentate de literatura de specialitate, în Republica Moldova 63,4% au fost bărbați - aproape dublu față de femei care au constituit 36,6% din totalul LGP (fig. 1).

Figura 1. Repartizarea pe sexe a pacienților cu LGP

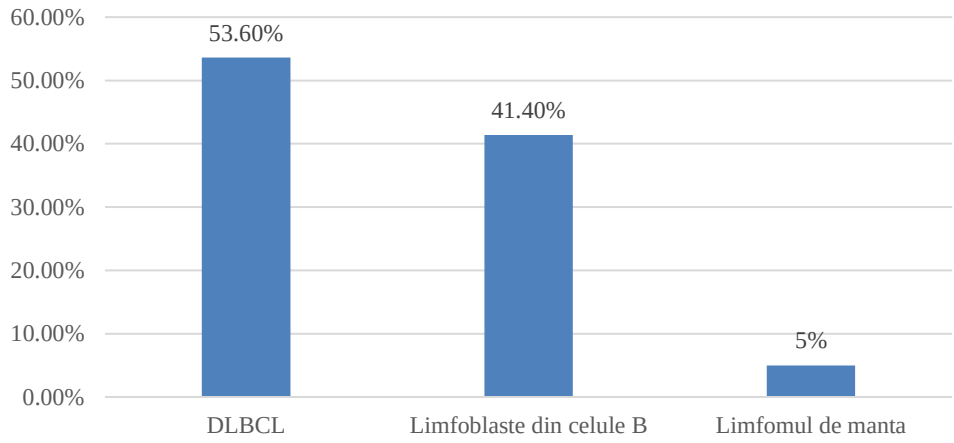


Limfomul primar agresiv al stomacului tinde să afecteze persoanele care au de depășit vârsta de 50 ani, iar uneori și adolescenții [13]. În cadrul studiului vârsta medie a fost de 56,3 ani, cel mai tânăr pacient având 39 ani, cel mai în vârsta 71 ani.

LGP se poate dezvolta atât din celule B, cât și T, totuși cu o predominare semnificativă a celor din celule B. Diagnosticul a fost stabilit histopatologic și imunohistochimic, astfel încât limfom difuz cu

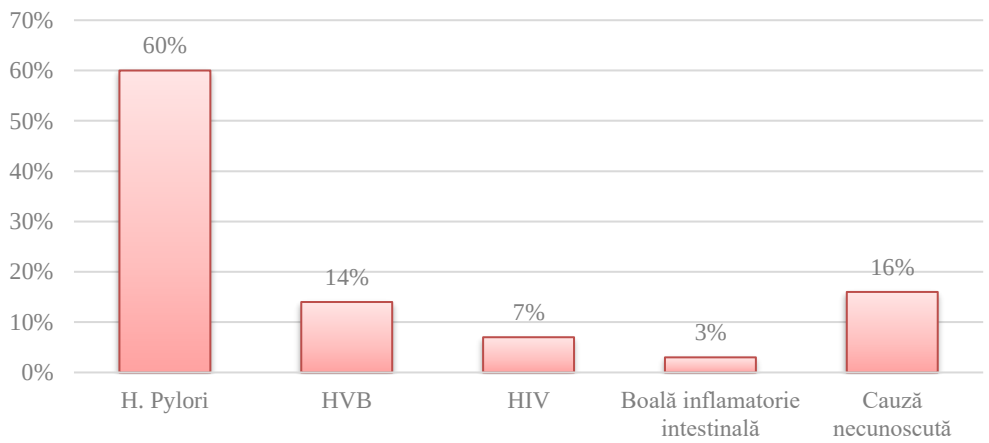
celule B mari (DLBCL) a fost observat la 53,6%, urmat de varianta limfoblastică din celule B – 41,4% și limfomul de manta - 5% (fig. 2).

Figura 2. Variantele de LGP predominante în studiu



Deși literatura de specialitate descrie o multitudine de factori declanșatori ai LGP, în cadrul clinicii noastre au fost remarcați: infecția cu Helicobacter pylori în 60% cazuri, virusul hepatitei B – 14%, HIV – 7%, boala inflamatorie intestinală- 3%, 16%- presupusul factor trigger nu se cunoaște (fig. 3).

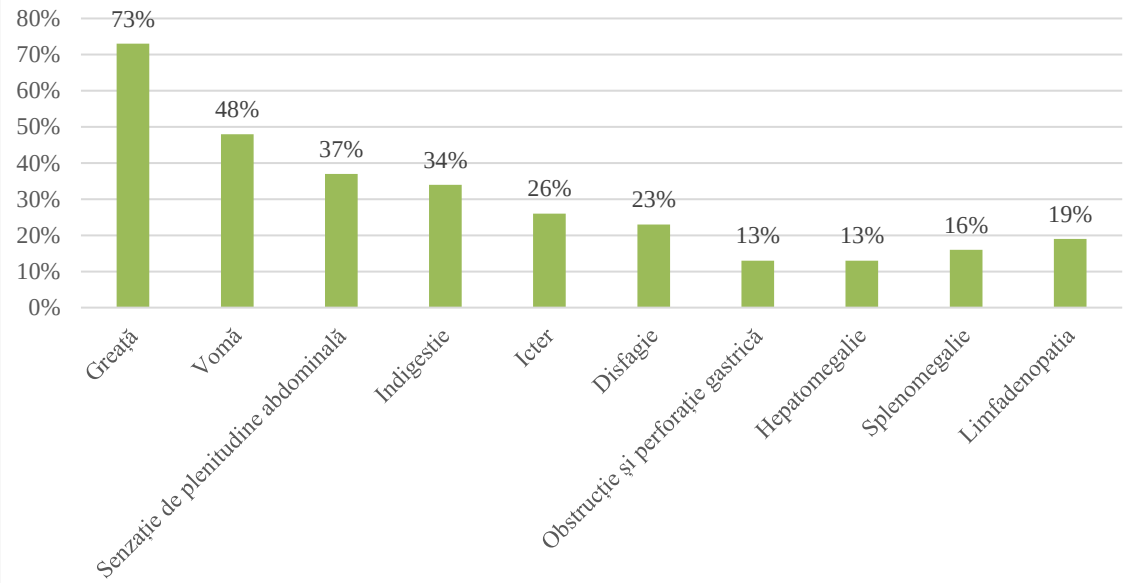
Figura 3. Factorii trigger implicați în dezvoltarea LGP



De la apariția simptomelor până la adresarea la medicul specialist au trecut în medie 6,4 luni, deși cel mai tardiv s-a prezentat la medic un pacient după 24 luni. Simptomele inițiale ale PGL sunt de obicei nespecifice, mimând gastrita, boala ulcerului peptic, tulburările pancreatice sau tulburările funcționale ale stomacului [14]. Examenul fizic este neremarcabil în 55% până la 60% din cazuri. Aceste constatări nespecifice duc la o întârziere a diagnosticului, respectiv depistarea primară a pacientului în stadiul tardiv.

Cele mai frecvente simptome raportate de către pacienți au fost: greață – 73%, vome- 48%, senzație de plenitudinea abdominală- 37% , indigestie – 34; icterul și disfagia apar mai puțin frecvent în 26% și 23%. Alte simptome mai puțin frecvente au fost obstrucția și perforația gastrică – 13%, hepatomegalia- 13%, splenomegalia – 16% și limfadenopatia- 19% [fig. 4].

Figura 4. Simptomele raportate de către pacienții cu LGP

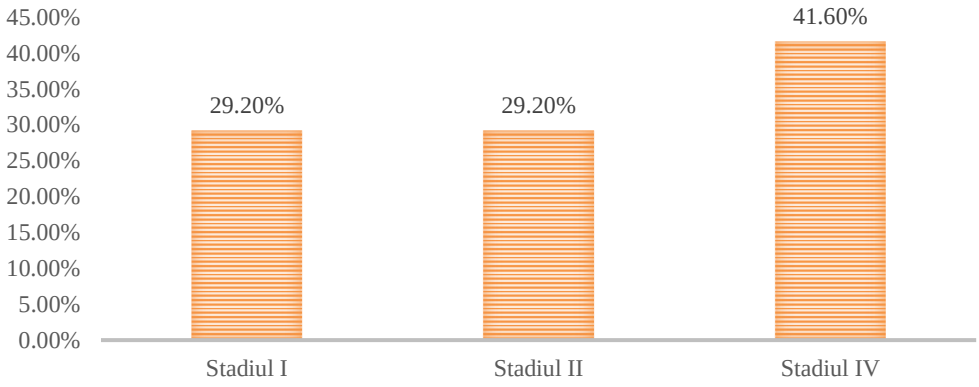


Aproximativ 20% până la 30% dintre pacienții cu DLBCL gastric raportează sângerare gastrointestinală sub formă de hematemeză sau melenă. În unele cazuri, pot fi găsite constatări ale examenului fizic, inclusiv sensibilitate epigastrică 62%, adenopatie- 23% și mase epigastrice palpabile – 17%.

Odată stabilit diagnosticul de PGL, stadializarea este esențială pentru planificarea tratamentului și a prognosticului [15]. De asemenea, este important să se excludă limfomul sistemic cu implicare secundară a stomacului [16]. În urmă cu câțiva ani, stadializarea limfomului gastric a fost controversată cu diferite sisteme de stadializare utilizate.

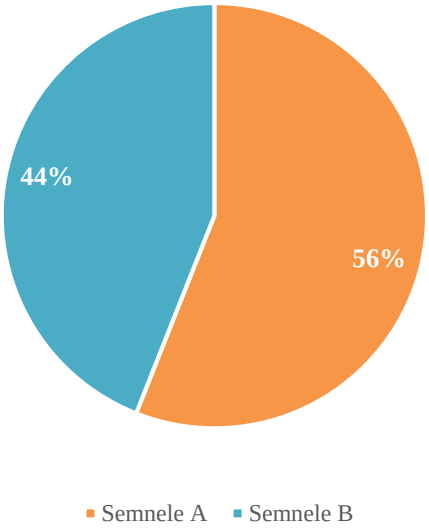
În stadiile locale I și II au fost diagnosticați primar câte 29,2% dintre pacienți pentru fiecare stadiu, iar în stadiul IV – 41,6% [fig. 5].

Figura 5. Stadiul în care au fost diagnosticați primar pacienții cu limfom gastric agresiv



Dintre aceștia - 44% au prezentat semnelor de intoxicație B (febră, transpirații abundente, pierdere ponderală), în timp ce 56% nu au prezentat nici o acuză din cele 3 enumerate – corespunzător semnelor A [fig. 6].

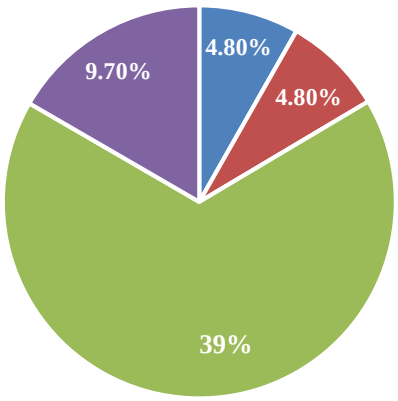
Figura 6. Prezența semnelor de intoxicație la pacienții cu LGP agresiv



Examinarea probelor de biopsie prelevate în timpul unei esofagogastroduodenoscopie (EGDS) însoțit de testele imunohistochimice este standardul de aur pentru diagnosticul LGP. EGDS în sine nu poate identifica sau discrimina limfomul gastric de carcinoamele gastrice.

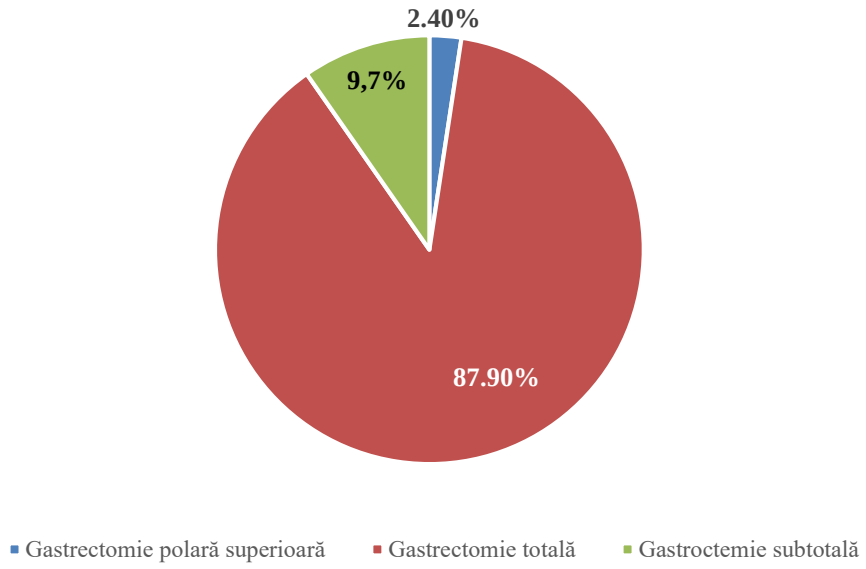
Deși nu sunt specifice, la 53% din pacienții primar diagnosticați cu LNH agresiv cu afectarea primară a stomacului, au fost observate modificări în analiza generală cum ar fi: anemie de diferit grad la 39% din persoanele incluse în studiu, viteza de sedimentare a hematiilor majorată la 9,7%, limfocitoză și monocitoză la câte 4,8% fiecare [fig. 7].

Figura 7. Modificări observate în analiza generală de sânge la pacienții cu LGP agresiv



Cu scop de diagnostic și tratament – 17 pacienți (41,4%) au fost supuși intervenției chirurgicale: la 9,7% s-au efectuat gastrectomie subtotală, predominante au fost gastrectomia totală – 87,9% și la doar 2,4% gastrectomie polară superioară [fig. 8].

Figura 8. Intervențiile la care au fost supuși pacienții cu LGP



Ulterior, indiferent de faptul dacă au suportat sau nu operații, pacienții au fost supuși tratamentului chimioterapic + imunoterapie, urmat sau nu de radioterapie. Standardul de aur în cazul acestor limfoame a fost RCHOP , care a și fost administrată la 27 pacienți (65,8%) și doar CHOP a fost administrată la 14 pacienți (34,2%) din considerente că imunoterapia nu a fost bine tolerată sau pe fon de hepatită virală B activă nu le-a putut fi administrată. Radioterapia la focarele restante a fost administrată la 9 pacienți (21,9%). Remisiunea completă după administrarea tratamentului complex a fost obținută în 61% cazuri.

Discuții În urma studiului efectuat, am observat că din LNH agresive extranodale, LGP îi revin cele mai multe cazuri. Ca și în literatura de specialitate, în Republica Moldova bărbații sunt mai predispuși de a face boala de aproape 2 ori mai mult decât femeile [5]. Vârsta medie fiind de 56,3 ani. Deși conform altor studii clinice există o multitudine de factori care duc la apariție LGP cum ar fi: infecție cu Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B sau virusul leucemiei cu celule T umane de tip, boala celiacă, HIV, boala inflamatorie intestinală [6], în cadrul clinicii noastre au fost depistați: infecția cu Helicobacter pylori, virusul hepatitei B, HIV și boala inflamatorie intestinală.

Cele mai frecvente variante de LGP agresiv diagnosticate în cadrul studiului au fost: limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), urmat de varianta limfoblastică din celule B și limfomul de manta.

De la apariția primelor simptome până la adresarea la medic au trecut în medie 6,4 luni. Din considerente că PGL poate inițial să mimeze gastrita, boala ulcerului peptic, tulburările pancreatice sau tulburările funcționale ale stomacului, pacienții ajung adesea cu întârziere la medic. Acuzele frecvente prezentate de pacienți au fost: greața, voma, senzație de plenitudinea abdominală, indigestia, icterul și disfagia [11]. Diagnosticul în toate cazurile a fost stabilit histologic și imunohistochimic. Din moment ce a fost concretizat diagnosticul, este primordial să stabilim stadiul maladiei. În cazul LGP se folosește - stadializare Lugano, pentru aprecierea stadiului, unde stadiul III nu se regăsește ca în cazul clasificării Ann Arbor, deoarece acest stadiu presupune afectarea supra și sub diafragmatică, iar limfomul gastric are o localizare întotdeauna sub diafragmă. Ca urmare a dresării întârziate la medic, cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați în stadiul IV[17]. Indiferent dacă au fost supuși sau nu intervențiilor chirurgicale, toți pacienții au beneficiat de tratament chimioterapic în asociere sau nu cu imunoterapia.

Remisiunea completă după administrarea tratamentului complex conform planului a fost obținută în 61% cazuri.

Caracteristicile evidențiate în cadrul acestui studiu au ca scop depistarea pacienților cu LGP într-un stadiu localizat, inițierea cât mai precoce a unui tratamentului individualizat pentru creșterea ratei de supraviețuire.

Concluzii.

- Cel mai frecvent LNH agresiv extranodal este LGP.
- LGP afectează mai frecvent bărbații, cu o vârstă medie de 56,3 ani.
- Varianta predominantă a LGP este limfom difuz cu celulă B mare, urmată de limfomul limfoblastic din celulă B.
- LGP mimează de obicei tabloul clinic al unei alte patologii gastrice, din care cauză pacienții se adresează cu întârziere la specialist, majoritatea din ei fiind diagnosticați în stadiul generalizat.
- Remisiunea completă a fost obținută în 61% cazuri.

Bibliografie

1. Protocol clinic național. Limfoamele non Hodgkin la adult, Chișinău, 2019, 5.
2. Corcimaru Ion. Limfoamele nehodgkiniene//Hematologie, 2007, 252-277.
3. Gociu M. Limfoamele maligne nehodgkiene. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacţia Radu Păun). Editura medicală. Bucureşti, 1999, p. 394-470.
4. Robu M. Limfoamele nehodgkiniene. Chişinău, 2003, 55.
5. Sare Hosseini, Parvaneh Dehghan, Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the Stomach: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors in Iranian Patients, Iran J Cancer Prev. 2014 Autumn;7(4):219–224.
6. Prasanna G, Guang-Yao W, Ling Z. Primary gastrointestinal lymphoma. World J Gastroenterol. 2011;17(6):697–707.
7. Luis Miguel Juárez-Salcedo, Lubomir Sokol, Julio C Chavez, Samir Dalia, Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment, Cancer Control. 2018 May 21;25(1).
8. Parvez T, Behani A, Ali A. Primary gastric lymphomas. JCPSP. 2007;17(1):36–40.
9. Claudio D, Maurilio P, Andrés JMF, Antonella S. Gastric lymphoma: The histology report. Dig Liver Dis. 2011;43(Suppl 4):310–8.
10. Engels EA. Infectious agents as causes of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(3):401–404.
11. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1282–1303.
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346:235–242.
13. Ionela R, Gabriel D. G, Casiana S, Amelia M. G. Evaluation of parameters with potential prognosis impact in patients with primary gastric diffuse large B-cell lymphoma (PG-DLBCL). Rom J Morphol Embryol. 2014;55(1):15–21.
14. Venizelos I, Tamiolakis D, Bolioti S, Nikolaidou S, Lambropoulou M, Alexiadis G, et al. Primary gastric Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. Leuk Lymphoma. 2005;46(1):147–50.
15. Aledavood A, Ghavamnasiri MR, Memar B, Shahidsales S, Raziee HR, et al. Primary gastrointestinal lymphoma. J Res Med Sci. 2012;17(5):487–490.

16. Ansari M, Nasrolahi H, Kani AA, Hamedi H, Razzaghi S, Ahmadloo N. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Stomach: To Report 54 Patients and Analysis of Major Reported Series. Lymphoma. 2013;32(1):21–30.

17. O'Malley DP, Goldstein NS, Banks PM. The recognition and classification of lymphoproliferative disorders of the gut. Hum Pathol. 2014;45(5):899–916.

18. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103(1):275–82.

IMPLEMENTAREA ȘI IMPACTUL CITOMETRIEI ÎN FLUX ÎN DIAGNOSTICUL HEMOPATIILOR MALIGNE: EXPERIENȚA INSTITUTULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.108

Galina Coltuclu[1] medic de laborator, **Valentina Stratan**, PhD, Conf.cerc., **Anatolie Vișnevschi**, PhD, prof.univ., **Sanda Buruiană**, PhD, conf. univ., **Irina Iampolscaia**, MD, **Rodica Golban**, MD, **Diana Andrușca**, MD

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere. Diagnosticul leucemiilor acute și al limfoproliferărilor cronice, conform OMS, presupune integrarea datelor clinice, morfologice, imunofenotipice și citogenetice sau moleculare. Imunofenotiparea prin citometrie în flux (CF) permite analiza simultană a mai multor markeri proteici exprimați pe celule hematopoietice, ceea ce are un rol esențial în stabilirea diagnosticului și evidențierea markerilor aberanți cu valoare prognostică. În Institutul Oncologic din Republica Moldova (RM) implementarea testelor prin CF a devenit posibilă odată cu achiziția citometrului în iunie 2022 și instalarea software-ului de analiză în octombrie 2022. Metoda este utilizată în diagnosticul oncohematologic din februarie 2023, după formarea specialiștilor în domeniu.

Materiale și metode. Initial pentru imunofenotipare au fost constituite panele de anticorpi din reactivii disponibili, adaptate treptat conform recomandărilor EuroFlow (EF). Analiza datelor s-a realizat cu ajutorul programului Kaluza C.

Rezultate. În perioada ianuarie 2023 – august 2025 au fost confirmate prin imunofenotipare 72 de cazuri de leucemie acută la copii, cu predominanta leucemiei cu precursori limfoizi B (n=50), urmată de leucemia acută mieloidă (LAM) (n=11) și leucemia acuta cu precursori limfoizi T (n=11). La adulți, în aceeași perioadă, au fost confirmate prin imunofenotipare 162 de cazuri de leucemie acută, dintre care majoritatea a fost LAM (n=134), urmată de leucemia acută cu precursori limfoizi B (n=27), leucemia acută cu precursori limfoizi T (n=9) și leucemia acută cu fenotip mixt (MPAL) (n=1). La pacienții adulți, au fost identificate și neoplazii limfoproliferative, cu predominanța celor de tip B (SLPCB) (n=271), în timp ce neoplaziile limfoproliferative T (SLPCT) au fost identificate doar în 9 cazuri, reprezentând o proporție minoritară.

Concluzii. Implementarea citometriei în flux la Institutul Oncologic a reprezentat un pas esențial pentru standardizarea diagnosticului imunofenotipic al hemopatiilor maligne în RM. Metoda a permis clasificarea leucemiilor acute și a neoplaziilor limfoproliferative, rezultatele obținute fiind comparabile cu datele internaționale. Direcția prioritară de dezvoltare rămâne implementarea testelor pentru monitorizarea bolii reziduale minime (MRD), cu impact direct asupra evaluării răspunsului terapeutic.

Cuvinte cheie. imunofenotipare; leucemie acută, limfoproliferări cronice; citometrie in flux.

Implementation And Impact Of Flow Cytometry In The Diagnosis Of Malignant Hemopathies: Experience Of The Oncology Institute Of The Republic Of Moldova

Introduction. The diagnosis of acute leukemias and chronic lymphoproliferative disorders, as defined by the WHO, requires integration of clinical, morphological, immunophenotypic, and cytogenetic or molecular data. Flow cytometric (FC) immunophenotyping enables simultaneous analysis of multiple protein markers on hematopoietic cells and plays a critical role in diagnosis as well as in identifying aberrant markers with prognostic value. At the Oncology Institute of the Republic of Moldova (RM), FC diagnostics became available following the acquisition of a cytometer in June 2022 and installation of analysis software in October 2022. Routine application in oncohematology was initiated in February 2023, after completion of staff training

Materials and methods. Initial antibody panels were assembled from available reagents and subsequently adapted in line with EuroFlow (EF) recommendations. Data were analyzed using Kaluza C software.

Results. Between January 2023 and August 2025, FC confirmed 72 pediatric cases of acute leukemia, predominantly B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (n=50), followed by acute myeloid leukemia (AML) (n=11) and T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (n=11). In adults, 162 cases of acute leukemia were confirmed: AML (n=134), B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (n=27), T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (n=9), and mixed-phenotype acute leukemia (MPAL) (n=1). In addition, among adults, lymphoproliferative neoplasms were identified, the vast majority being B-cell (B-CLPD) (n=271), with only a small number of T-cell cases (T-CLPD) (n=9).

Conclusions. The introduction of flow cytometry at the Oncology Institute has been a key step toward standardizing the immunophenotypic diagnosis of malignant hemopathies in RM. This method has enabled accurate classification of acute leukemias and lymphoproliferative neoplasms, with results consistent with international data. A major priority for further development is the implementation of minimal residual disease (MRD) monitoring, which will have a direct impact on assessment of treatment response.

Keywords. immunophenotyping; acute leukemia; lymphoproliferative neoplasms; flow cytometry.

IMPLICAREA CARDIACĂ ÎN AMILOIDOZA AL : IMPORTANȚA DIAGNOSTICULUI PRECOCE- PREZENTARE DE CAZ CLINIC

https://doi.org/10.67266/onco25.109

Cuzmuc Artiom[1,3] , MD, **Grosu Aurel** [3], MD, Dr. Habil., Prof. Univ., **Buruiană Sanda**[2], Phd, Conf. Univ., **Mazur-Nicorici Lucia** [1], MD, Dr. Habil., Prof. Univ.

[1] Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
[2] Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
[3] IMSP Institutul de Cardiologie din Republica Moldova

Introducere. Amiloidoza primară de tip lanț ușor (AL) reprezintă o afecțiune hematologică rară, malignă, clonală a plasmocitelor, asociată mielomului multiplu. Incidența sa este estimată la 9-14 cazuri noi la un milion de locuitori în SUA, reprezentând aproximativ o cincime din frecvența mielomului multiplu, cu date similare raportate în Europa. Boala afectează în principal pacienții cu vârsta medie de 64 de ani, iar implicarea cardiovasculară ajunge pană la 80 % din cazuri, determinând un prognostic nefavorabil, ceea ce subliniază importanța unei vigilențe clinice crescute în diagnosticul precoce și inițierea tratamentului prompt.

Scopul lucrării: Prezentarea unui caz de amiloidoză AL cu manifestări cardiovasculare cu evoluție nefavorabilă, gestionat multidisciplinar.

Materiale și metode. Au fost utilizate datele clinice, imunobiologice și imagistice ale pacientei din cadrul Institutului de Cardiologie, inclusiv rezultatele biopsiei gingivale și electroforezei proteinelor serice prin imunofixare (IFE).

Rezultate. Femeie, 59 ani, cu acuze la dispnee progresivă, stari presincopale, parestezii la nivelul membrelor superioare/ inferioare, senzație de gust de rugină și iritație oculară, dereglări de tranzit intestinal, retenție urinară cronică > 3 săptămâni și scădere ponderală ≈ 60 kg (în ultimii 3 ani) cu spitalizări repetate la locul de trai, tratată în dependență de simptomatologia prezentată, fără efect scontat. Obiectiv: tegumente palide, cianotice, hemoragii subcutanate, depuneri albicioase la nivelul mucoasei bucale; edeme periferice gambiene severe; auscultativ- suflu sistolic în focarul aortic și pulmonar. ECG: ritm sinusal, frecvența cardiacă- 74 bpm, microvoltaj precordial cu HVS (hipertrofie VS). ECO-CG: hipertrofie pronunțată SIV, fără obstrucție tractului de ejecție (TE), funcția de contracție miocardului VD pronunțat redusă, lichid pericardic moderat, absența ecostructurii granulare ale miocardului; Holter- ECG: ritm sinusal de bază, absența aritmilor și tulburărilor de conducere; Radiografia cutiei toracice: congestie venoasă pronunțată, cardiomegalie, revărsat pleural moderat; Analize de laborator: Hb- 107 g/l, prot. totale- 62,3 g/l, RFG- 53.08 ml/min/1.73, NT-pro BNP- 23 410 pg/ml; USG organelor abdominale: ficat in stază, semne de hipertensiune portală, splenomegalie moderată; IFE: prezența proteinelor monoclonale de tip LAMBDA; Biopsia gingivală cu roșu de congo: depozite de amiloid în țesutul conjunctival subepitelial și peretele vaselor.

În baza algoritmului de suspiciune pentru boli cardiovasculare rare, diagnosticul diferențial conturează cardiomiopatie hipertrofică/ restrictivă/ amiloidoză cardiacă (ECO-CG: hipertrofie pronunțată SIV (septului interventricular) = 19 mm, fără obstrucție TE, funcția de contracție miocardului VD pronunțat redusă, lichid pericardic moderat). S-a inițiat schema de tratament pentru ameliorarea funcției cardiace (diuretice, antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi, inhibitorii SGLT-2, β-blocante, heparine cu greutate moleculară mică, agenți metabolici) cu scopul prevenirii complicațiilor și

direcționarea către serviciul oncohematologic specializat.

Concluzii. Detectarea timpurie prin analiza atentă al anamnesticului bolii, vigilență clinică și evaluare multidisciplinară, investigații moderne poate ghida conduita de diagnostic, tratament specific și preveni complicațiile severe, chiar și în contextul unor simptome inițial nespecifice.

Cuvinte cheie: amiloidoză AL, hipertrofie SIV, IFE, biopsie gingivală.

TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ: PARTICULARITĂȚILE CLINICO-HEMATOLOGICE ȘI OPȚIUNILE CONTEMPORANE DE TRATAMENT

https://doi.org/10.67266/onco25.110

Larisa Musteață, PhD, conf. univ., **Irina Cebanu**, MD, doctorand, **Vasile Musteață**, PhD, MPH, conf. univ., **Nina Sghibneva-Bobeico**, MD, doctorand

[1] USMF „Nicolae Testemițanu”

[2] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Introducere: Neoplaziile mieloproliferative cronice BCR/ABL1-negative în totalitate constituie un grup cel mai frecvent de leucemii în structura morbidității prin hemopatii maligne cu afectarea primară a măduvei osoase, care se caracterizează în fazele avansate prin evoluție recidivantă, povara globală crecută a bolii și un impact socio-economic negativ.

Scopul: Evaluarea profilului clinico-hematologic și a eficacității opțiunilor curente de tratament al trombocitemiei esențiale (TE).

Materiale și metode: Sunt studiate particularitățile clinico-evolutive și rezultatele tratamentului la 160 pacienți cu TE în vârstă de 22-84 ani (vârsta medie – 67,4 ani, caree s-au aflat sub supravegehere în IMSP Institutul Oncologic între anii 1998-2022. Diagnosticul a fost confirmat prin examenele molecular-genetic și histopatologic prin intermediul trepanobiopsiei măduvei osoase. Bărbați au fost 49 (30,6%), femei – 111 (69,4%). Opțiunile de tratament utilizate au fost monoterapia cu Hidroxicarbamida în 144 cazuri și Interferon alfa-2b în 16 cazuri. La 28 (17,5%) pacienți diagnosticul de TE a fost suspectat în cadrul adresării planice la medicul de familie și depistării hipertrombocitozei peste $450x10^9$/l în hemoleucogramă.

Rezultate: Manifestările clinice ale TE au fost constatate în 127 (79,4%) cazuri. Hemoragiile și trombozele au servit ca semne de bază ale TE. Manifestările hemoragice au variat după intensite, localizare și, de regulă, au recidivat. Mai frecvent au fost observate gingivoragiile și epistaxisul (72 pacienți – 33,1%), hemoragiile gastro-intestinale (18 pacienți – 14,2%). Trombozele au fost localizate preponderant în sistemul microcirculator și mai rar în vasele sanguine mari. Simptomele de ischemie cerebrală au constituit cefalee și acufene (116 cazuri – 72,5%), vertij (104 cazuri – 65%), parestezii în degete mînilor și picioarelor (36 cazuri – 22,5%). Trombozele vaselor mari au evoluat cu implicarea extremităților inferioare în 9 (5,6%) cazuri, vaselor coronariene cu dezvoltarea infarctului miocardic acut în 7 (4,4%) cazuri, venelor hepatice sub formă de sindrom Budd-Chiari înts-un caz (0,6%). Concentrația hemoglobinei și numărul de eritrocite au fost în limitele valorilor de referință. Numărul de trombocite la 111 (69,4%) bolnavi a variat între $500\text{-}2452x10^9$/l. devierea leucogramei în stânga până la mielocite și metamielocite a fost detectat în cazuri unice. Tratamentul cu Interferon alfa-2b a fost administrat în 16 cazuri, înclusiv la 3 femei gravide. Ceilați pacienți au urmat monoterapie cu Hidroxicarbamida. La pacienții tratați cu Interferon alfa-2b au fost atinse răspunsurile hematologice complete. În cazurile de tratament cu Hidroxicarbamida au fost obținute răspunsurile hematologice parțiale. Toate gravidităților pe fundal de terapie de durată cu Interferon alfa-2b s-au finalizat cu nașterea în termen a copiilor sănătoși. Până la deces sunt supravegheați 10 (6,3%) pacienți. Indicele supraviețuirii globale peste 1 an a constituit 96.8%, peste 3 ani – 94,5% și peste 5 ani – 91,2%.

Concluzii: TE, fiind nediagnosticată la timp, se complică cu tromboze și hemoragii. Imunoterapia cu Interferon alfa-2b rămâne opțiunea eficientă și bine tolerată de tratament, inclusiv și la gravide.

SCORUL HALP ȘI LOCALIZAREA PRIMARĂ GANGLIONARĂ CA FACTORI PROGNOSTICI ÎN LIMFOMUL NON-HODGKIN PRIMAR GANGLIONAR

https://doi.org/10.67266/onco25.111

Tomacinschii Victor[1,2], MD, **Robu Maria**[1], dr.șt.med., conf. univ.

[1] Disciplina de hematologie, Departament Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinau, Republica Moldova

[2] Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic, Chișinau, Republica Moldova

Introducere:

Afectarea primară a ganglionilor limfatici în limfomul non-Hodgkin (LNH) reprezintă cea mai frecventă localizare a bolii, diagnosticându-se în 52–58% dintre cazuri. Prognosticul LNH nodal primar este influențat de factori clinici, biologici și molecular-genetici, care constituie baza scorurilor prognostice convenționale. Puține studii au evaluat impactul combinat al localizării primare a LNH și al scorului HALP (scor combinat hemoglobină, albumină, limfocite, trombocite). Scopul acestui studiu a fost de a evalua impactul prognostic al localizării primare a LNH în asociere cu scorul HALP asupra rezultatelor de supraviețuire precum: timpul până la următorul tratament (TTNT), supraviețuirea fără progresie (SFP) și supraviețuirea globală (SG).

Material și metode: Studiul a inclus 118 pacienți care au fost monitorizați în cadrul IMSP Institutul Oncologic în perioada 2017-2022. Dintre aceștia, 60% au avut LNH agresiv și 40% tipuri indolente. Pacienții au fost stratificați în subgrupuri: ganglioni limfatici periferici cervicali (n=40), axilari (n=30), inghinali (n=15), ganglioni limfatici abdominali (n=15) și ganglioni mediastinali (n=18). Tratamentul de primă linie a inclus terapie combinată cu chimioterapie cu sau fără rituximab, în funcție de subtipul de LNH. TTNT, SFP și SG au fost evaluate prin curbele Kaplan-Meier. Asocierea dintre localizarea primară și metastazele extranodale a fost analizată prin testul chi-pătrat.

Rezultate: Pacienții cu localizare inghinală și scor HALP scăzut (<30) au prezentat cel mai nefavorabil prognostic: TTNT de 19 luni, SFP de 23 luni și SG de 40 luni, comparativ cu pacienții cu localizare cervicală și scor HALP crescut (≥30), care au avut TTNT de 50 luni, SFP de 55 luni și SG de 70 luni ($p<0,01$). Raportul de risc (HR) pentru SG a fost de 1,8 ($p=0,01$) la pacienții cu localizare inghinală și HALP scăzut. Pentru ganglionii axilari cu HALP <30 (n=10), TTNT a fost de 23 luni, SFP de 26 luni și SG de 43 luni; pentru abdominali cu HALP <30 (n=6), TTNT de 24 luni, SFP de 27 luni și SG de 45 luni; iar pentru mediastinali cu HALP <30 (n=6), TTNT de 27 luni, SFP de 30 luni și SG de 48 luni. Rata de răspuns complet (RC) a fost de 50% (59/118), cu 47% pentru inghinali și 56% pentru cervicali. Metastazele extranodale au fost mai frecvente în grupul cu HALP scăzut (55% la inghinali vs. 18% la scor HALP crescut, $p=0,02$).

Concluzii: Pacienții cu localizare primară inghinală și scor HALP scăzut au prezentat cel mai nefavorabil prognostic din întreaga cohortă, evidențiat prin valori reduse ale TTNT, SFP și SG. Un scor HALP scăzut se corelează cu SG mai reduse, în timp ce un scor HALP crescut se asociază cu rate de răspuns complet mai durabile, care se traduc printr-o supraviețuire fără progresie și o supraviețuire globală superioare. Rezultatele obținute subliniază importanța integrării scorului HALP și a altor parametri prognostici în personalizarea strategiilor terapeutice.

Cuvinte-cheie: Limfom non-Hodgkin; scor HALP; prognostic; supraviețuire.

CITOGENETICA ÎN HEMATO-ONCOLOGIE O PRIORITATE PENTRU REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.112

Diana ANDRUȘCA[1], medic de laborator, cercet.șt., **Valentina STRATAN**[1], dr.șt.biol., conf. cercet., **Anatolie VIȘNEVSCHI**[2], dr.hab. șt. med., prof.univ., **Larisa ȚURCAN**[1], medic de laborator, **Valeri ȚUȚUIANU**[1], cercet. șt., **Galina COLTUCLU**[1], medic de laborator, cercet.șt., **Veronica BALAN**[1], cercet. șt.

[1] Laboratorul Imunologie și Genetică Moleculară, IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova
[2] Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Introducere. Citogenetica este esențială în diagnosticul și stratificarea riscului în hemato-oncologie, care asigură identificarea anomaliilor cromozomiale implicate în patogeneza și evoluția leucemiilor. Conform ghidurilor internaționale (ELN 2022, WHO 2022), testarea citogenetică este obligatorie în evaluarea inițială a pacienților cu leucemie mieloidă acută (LAM), leucemie mieloidă cronică (LMC) și leucemie limfoblastică acută (LLA). Tehnici precum FISH și cariotiparea permit identificarea anomaliilor cu valoare diagnostică, prognostică și terapeutică, cum ar fi t(9;22), inv(16), t(8;21), del(5q) sau rearanjamentul BCR-ABL1.

Material și metodă. A fost realizată o revizuire a literaturii recente (2019–2024) din bazele de date PubMed, Medscape, Medline, pentru a evalua contribuția citogeneticii în hemato-oncologie. Studiile selectate au vizat utilitatea tehnicilor citogenetice în stratificarea riscului în hemato-oncologie și ghidarea tratamentului în LAM, LLA și LMC.

Rezultate. Datele din literatura recentă arată că metodele citogenetice moderne (FISH, NGS) cresc acuratețea diagnosticului cu până la 35% în leucemiile acute. În LMC, identificarea translocației t(9;22)(q34;q11) este esențială pentru inițierea terapiei cu inhibitori de tirozin-kinază. În LLA pediatrică, studiile recente confirmă valoarea predictivă a rearanjamentelor genice (de exemplu, TEL-AML1 sau BCR-ABL), cu impact direct asupra intensității tratamentului. Conform ghidului ESMO (European Society for Medical Oncology), citogenetica are un rol esențial în diagnosticul și tratamentul cancerelor hematologice, iar evaluarea modificărilor cromozomiale trebuie efectuată sistematic la toți pacienții cu suspiciune de leucemie sau limfom. Implementarea acestei metode la Institutul Oncologic presupune investiții permanente în formarea avansată a personalului care va aplica aceste tehnici de laborator.

Concluzii. Citogenetica este indispensabilă în diagnosticul, prognosticul și planificarea terapiei în leucemiile acute și cronice, în conformitate cu standardele internaționale. Finalizarea implementării tehnologiilor citogenetice de vârf, la Institutul Oncologic va facilita un diagnostic hematologic modern, aliniat la cerințele medicinei personalizate.

Cuvinte-cheie: citogenetică, hemato-oncologie, FISH, cariotipare, medicină personalizată, anomalii cromozomiale

NURSING

ABORDĂRI ȘI STRATEGII DE COMUNICARE A VEȘTILOR NEFAVORABILE ÎN CONTEXTUL ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE

https://doi.org/10.67266/onco25.113

Ludmila POSTICA, asist. univ.

[1] Catedra Medicina de Familie, USMF „N. Testemițanu”,
[2] Universitatea Pedagogică de Stat „ Ion Creangă” din Chișinău

Rezumat

Transmiterea veștilor proaste reprezintă una dintre cele mai dificile sarcini cu care se confruntă asistenții medicali, având implicații semnificative asupra pacienților, familiilor acestora și personalului medical. În cadrul instituției *Hospices of Hope Moldova*, a fost realizat un studiu preliminar prin aplicarea unui chestionar, cu scopul de a evalua abordările și strategiile de comunicare a veștilor nefavorabile precum și necesitatea unui program didactic dedicat acestui proces. Rezultatele au arătat că 91% dintre respondenți consideră transmiterea veștilor proaste o competență necesară, dar doar 40% se declară pregătiți să gestioneze eficient astfel de situații. Datele obținute evidențiază importanța introducerii unor programe și strategii de formare structurate, axate pe modele validate din literatura de specialitate (SPIKES, ABCDE), pentru dezvoltarea competențelor de comunicare.

Cuvinte-cheie: comunicare medicală; vești proaste; asistenți medicali; instruire profesională.

Abstract

Breaking bad news represents one of the most challenging tasks faced by nurses, with significant implications for patients, their families, and healthcare staff. At Hospices of Hope Moldova, a preliminary study was conducted using a questionnaire aimed at evaluating the approaches and strategies used in communicating unfavorable news, as well as the need for a dedicated educational program for this process. The results showed that 91% of respondents consider breaking bad news a necessary skill, yet only 40% reported feeling adequately prepared to manage such situations effectively. The findings highlight the importance of introducing structured training programs and strategies, based on validated models from the literature (SPIKES, ABCDE), in order to develop communication skills.

Keywords: medical communication; bad news; nurses; professional training.

Introducere

Transmiterea veștilor proaste constituie o responsabilitate majoră și solicitantă pentru asistenții medicali. Lipsa unei strategii de comunicare și pregătiri corespunzătoare poate conduce la consecințe negative asupra pacienților, familiilor acestora și chiar asupra personalului medical. În multe cazuri, prima experiență de acest tip apare în relație cu pacienți cunoscuți de foarte puțin timp, fără o planificare prealabilă sau o instruire adecvată [1]. Definiția consacrată a veștilor proaste ca „orice informație care modifică drastic și negativ perspectiva pacientului asupra viitorului său” [2], subliniază complexitatea și dificultatea acestui proces.

Din perspectivă istorică, educația medicală a prioritizat dezvoltarea competențelor tehnice, în detrimentul celor de comunicare, fapt ce a generat vulnerabilități în abordarea unor situații cu intensitate emoțională ridicată [3]. Printre temerile cel mai frecvent raportate se numără frica de a fi învinovățiți, dificultatea de exprimare a propriilor emoții, teama de necunoscut, precum și anxietatea personală legată

de boală și moarte [2]. Aceste aspecte pot determina asistenții medicali să adopte o atitudine de detașare emoțională față de pacienți [4].

Abordări ale comunicării veștilor proaste

Având în vedere rezultatele negative generate de transmiterea deficitară a veștilor proaste, atât pentru pacient, cât și pentru asistentul medical, formarea asistenților medicali în comunicarea acestor vești este necesară. Cea mai bună instruire va adopta o abordare centrată pe pacient, care să includă și familia acestuia. O abordare centrată pe pacient și familie nu doar că menține pacientul în centrul atenției [5], dar s-a demonstrat că oferă cel mai ridicat nivel de satisfacție al pacientului și determină ca asistentul medical să fie perceput ca empatic, disponibil, capabil să transmită speranță și non-dominant [6].

Într-o abordare centrată pe pacient și familie, asistentul medical transmite informațiile în funcție de nevoile pacientului și ale familiei acestuia. Identificarea acestor nevoi ia în considerare credințele și practicile culturale, spirituale și religioase ale familiei [7]. După transmiterea informațiilor în raport cu aceste nevoi, asistentul medical verifică nivelul de înțelegere și își exprimă empatia. Aceasta contrastează cu o abordare centrată pe emoții, caracterizată prin faptul că asistentul medical accentuează tristețea mesajului și demonstrează un exces de empatie și simpatie. O asemenea abordare generează cel mai scăzut nivel de speranță și împiedică schimbul adecvat de informații [6].

În plus, cea mai bună instruire va include un protocol pentru transmiterea veștilor proaste [8]. Literatura de specialitate propune și testează mai multe protocoale. Buckman a scris extensiv despre acest subiect [2, 9, 10], inclusiv în lucrarea sa de referință din 1992, *How to Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals* [11]. Criteriile sale pentru transmiterea veștilor proaste includ: comunicarea față în față, identificarea nivelului de cunoștințe al pacientului, partajarea informațiilor („alinierea”), asigurarea că mesajul este înțeles, planificarea unui acord și urmărirea acestuia [2].

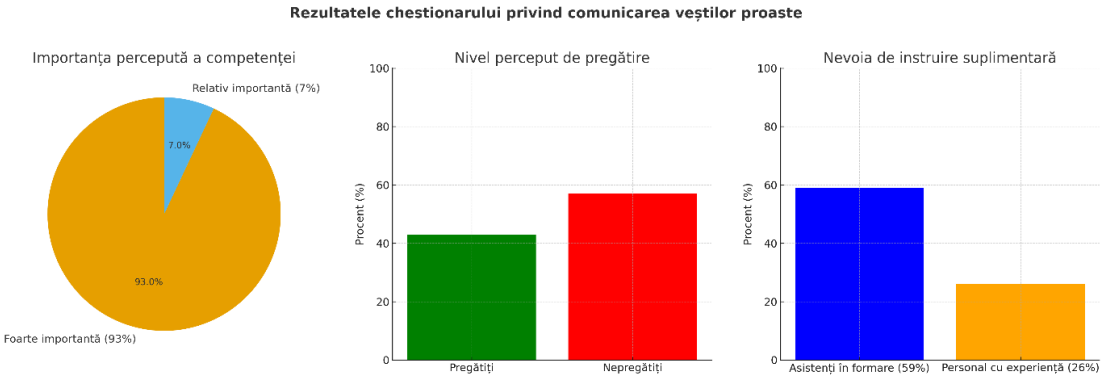
Fine a propus un protocol cu cinci faze. Faza 1 – pregătirea – presupune stabilirea unui spațiu adecvat, comunicarea limitărilor de timp, sensibilitatea la nevoile pacientului, sensibilitatea la valorile culturale și religioase și clarificarea obiectivului. Faza 2 – obținerea informațiilor – include întrebări despre ce știe pacientul, cât de mult dorește să afle și ce crede despre propria condiție. Faza 3 – transmiterea informațiilor – implică reevaluarea agendei și explicarea clară a aspectelor relevante. Faza 4 – receptarea informațiilor – presupune evaluarea modului în care pacientul primește mesajul, clarificarea eventualelor neînțelegeri și gestionarea respectuoasă a dezacordurilor. Faza 5 – răspunsul – constă în identificarea și recunoașterea reacției pacientului la informații și încheierea interviului [7].

Materiale și metode

Pentru a evalua nevoile de instruire, a fost aplicat un chestionar preliminar asistenților medicali din cadrul instituției *Hospices of Hope Moldova*. Scopul chestionarului a fost colectarea de informații privind experiențele și atitudinile personalului față de transmiterea veștilor proaste, precum și identificarea necesității de formare suplimentară.

Instrumentul a fost completat de 54 de participanți (17 femei și 37 bărbați), dintre care 34 se aflau în perioada de formare, iar 20 făceau parte din personalul cu experiență.

Rezultate



Analiza răspunsurilor a evidențiat următoarele aspecte:

- 93% dintre respondenți au considerat transmiterea veștilor proaste o competență foarte importantă, iar 7% relativ importantă.
- Doar 43% au declarat că dețin pregătirea necesară pentru a comunica eficient.
- 85% au exprimat nevoia de instruire suplimentară, dintre care 59% erau asistenți în formare, iar 26% personal cu experiență.
- Nu s-au identificat diferențe semnificative în funcție de gen.
- Nivelul de experiență profesională s-a corelat cu un grad mai ridicat de pregătire percepută.

Discuții

Rezultatele confirmă necesitatea implementării unor programe educaționale și strategii de comunicare a veștilor proaste dedicate. Literatura de specialitate propune mai multe modele validate de transmitere a veștilor proaste: protocolul **SPIKES**, care integrează pași structurali clari, și modelul **ABCDE**, care pune accent pe pregătire, construirea unei relații terapeutice și validarea emoțiilor pacientului și familiei. Alte protocoale, precum cel propus de Fine, detaliază etapele pregătirii, transmiterii și receptării mesajului, subliniind importanța empatiei și a respectului.

Pe lângă protocoalele teoretice, formarea ar trebui să includă pacienți standardizați, scenarii simulate, înregistrări video și feedback individualizat, pentru a dezvolta competențele, abilitățile practice și a reduce anxietatea personalului.

Concluzii

Transmiterea veștilor proaste este o sarcină critică pentru asistenții medicali, cu impact direct asupra relației terapeutice și a adaptării pacienților și familiilor. Rezultatele obținute arată clar lipsa unei pregătiri suficiente și nevoia majoră a strategiilor de instruire suplimentară. Integrarea unor programe educaționale structurate, bazate pe modele validate precum SPIKES și ABCDE, reprezintă o soluție necesară pentru îmbunătățirea abilităților de comunicare și consolidarea profesionalismului în cadrul îngrijirilor paliative.

Bibliografie

1. Orlander JD, Fincke BG, Hermanns D, Johnson GA. Medical residents' first clearly remembered experiences of giving bad news. J Gen Intern Med. 2002;17(11):825–831.
2. Buckman R. Breaking bad news: why is it still so difficult? Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288(6430):1597–1599.
3. VandeKieft GK. Breaking bad news. Am Fam Physician. 2001;64(12):1975–1978.
4. Fallowfield L. Giving sad and bad news. Lancet. 1993;341(8843):476–478.

5. Fine RL. Keeping the patient at the center of patient- and family-centered care. J Pain Symptom Manage. 2010;40(4):621–625.

6. Schmid Mast M, Kindlimann A, Langewitz W. Recipients' perspective on breaking bad news: how you put it really makes a difference. Patient Educ Couns. 2005;58(3):244–251.

7. Fine RL. Personal choices-communication among physicians and patients when confronting critical illness. Tex Med. 1991;87(9):76–82.

8. Cunningham CC, Morgan PA, McGucken RB. Down's syndrome: is dissatisfaction with disclosure of diagnosis inevitable? Dev Med Child Neurol. 1984;26(1):33–39.

9. Buckman R. Communication skills in palliative care: a practical guide. Neurol Clin. 2001;19(4):989–1004.

10. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES—a six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist. 2000;5(4):302–311.

11. Buckman R. How to Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.

12. Rabow MW, McPhee SJ. Beyond breaking bad news: how to help patients who suffer. West J Med. 1999;171(4):260–263.

13. Ptacek JT, Fries EA, Eberhardt TL, Ptacek JJ. Breaking bad news to patients: physicians' perceptions of the process. Support Care Cancer. 1999;7(3):113–120.

CONSOLIDAREA INGRIGIRILOR PALIATIVE ÎN ASISTENȚA PRIMARĂ PRIN EDUCAȚIE MEDICALĂ CONTINUĂ: EXPERIENȚA REPUBLICII MOLDOVA

STRENGTHENING PALLIATIVE CARE IN PRIMARY HEALTH CARE THROUGH CONTINUING MEDICAL EDUCATION: THE EXPERIENCE OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.114

Buta Galina[1], dr. șt. med., conferențiar universitar, **Ignat Rodica**[1] dr. șt. med., asistent universitar, **Ghenadie Curocichin**[1] dr. hab. șt. med., profesor universitar

[1] Catedra de medicină de Familie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Îngrijirile paliative sunt recunoscute în Republica Moldova ca parte a dreptului la ocrotirea sănătății și necesită integrare în sistemul de sănătate, în concordanță cu standardele naționale și internaționale.

Scopul cercetării: Evaluarea programelor de educație medicală continuă în paliație destinate medicilor, caracterizarea rețelei de prestatori și formularea de recomandări pentru extinderea formării către echipa multidisciplinară.

Metodologia cercetării: Studiu mixt în cinci etape: analiză curriculară mapată multicriterial la standardele CNEAS și repere OMS/EAPC; analiză normativ-strategică; analiză descriptiv-statistică a numărului anual de medici instruiți; analiză instituțională a prestatorilor; componentă calitativă prin chestionare anonime la 127 medici. Aspectele etice au fost respectate conform Declarației de la Helsinki.

Rezultate: Programele de EMC analizate se aliniază în proporție de 85–90% cu standardele naționale și internaționale, acoperind integral domeniile clinice (controlul durerii, al simptomelor și urgențele), precum și aspectele (comunicare, spiritualitate, integrare în echipă). Totuși, au fost identificate discrepanțe în ceea ce privește protecția datelor, evaluarea pe competențe și formarea sistematică a profesioniștilor non-medicali. În perioada 2017–2025, au fost instruiți 127 de medici, reprezentând 0,5–1% din medicii de familie. Participanții au raportat un nivel ridicat de satisfacție și o percepție puternică a relevanței practice a competențelor obținute. Furnizarea serviciilor ambulatorii este dominată de ONG-uri, cu o distribuție geografică inegală.

Concluzii: Pentru asigurarea alinierii la bunele practici internaționale este necesară instituționalizarea educației medicale continuă multidisciplinare, recunoașterea instruirii complementare, introducerea indicatorilor de competență și dezvoltarea modulelor suplimentare, care să reducă discrepanțele dintre reglementare și practică.

Cuvinte-cheie: îngrijiri paliative; educație medicală continuă; medicină de familie; standarde de calitate; echipă multidisciplinară.

Abstract

Palliative care is acknowledged in the Republic of Moldova as part of the right to health protection and requires integration within primary health care, in accordance with national and international standards.

Aims: Evaluation of palliative-care continuing medical education (CME) programs for physicians, characterization of providers network and propose of recommendations for expanding training to multidisciplinary team.

Research methodology: Five-stage mixed study: multicriteria curricular analysis mapped to NCA standards for accreditation and WHO/EAPC benchmarks; normative-strategic analysis; descriptive statistical analysis of annual trainees; institutional analysis of providers; a qualitative survey of 127 physicians (anonymous, voluntary). Ethical principles have been observed according to the Declaration of Helsinki.

Results: The analyzed continuing medical education (CME) programs demonstrate an 85–90% alignment with both national and international standards, covering integrally clinical domains such as (control of pain, symptoms and emergency) as well as aspects (communication, spirituality and team integration). Nevertheless, several discrepancies were identified, regarding data protection, competency-based assessment and systematic training of non-medical professionals. During the period 2017–2025, 127 physicians have been trained, representing 0,5–1% of family doctors. Participants reported high satisfaction and a strong perception of the practical relevance of the competencies gained. Outpatient service provision is dominated by non-governmental organizations, with unequal geographic distribution.

Conclusion: To ensure alignment with international good practices, it is necessary to institutionalize multidisciplinary continuing medical education, recognize complementary training, introduce competency indicators, and develop additional modules that would reduce discrepancies between regulation and practice.

Keywords: palliative care; continuing medical education; family medicine; quality standards; multidisciplinary team

Introducere

Îngrijirile paliative sunt recunoscute în Republica Moldova ca parte integrantă a dreptului la ocrotirea sănătății, având un impact major asupra stării fizice, psihologice, sociale și economice a populației [1]. Literatura de specialitate arată că aproximativ 75% dintre decese sunt asociate cu nevoi de paliație [2]. Aplicând această proporție la datele demografice recent furnizate de Institutul Național de Studii Demografice (INED) pentru Uniunea Europeană (4,84 milioane decese raportate în 2023), se estimează că circa 3,6 milioane de persoane ar fi necesitat servicii paliative în acel an [3]. În Republica Moldova (RM), Biroul Național de Statistică (BNS) indică pentru perioada 2023–2024 un număr anual de circa 33,5–33,7 mii decese. Aplicând același coeficient metodologic, se estimează că aproximativ 25 de mii de persoane ar fi avut nevoie de îngrijiri paliative [4]. Aceste valori sunt congruente cu raportările internaționale Organizația Mondială a Sănătății (OMS), aproximativ 4,4 milioane de persoane necesită anual îngrijiri paliative [5].

În contextul Republicii Moldova, Programul Național de Prevenire și Control al Bolilor Netransmisibile Prioritare 2023–2027 [6] și Strategiei Naționale „Sănătatea 2030” [7]. evidențiază necesitatea extinderii serviciilor paliative accesibile și de calitate, în concordanță atât cu standardele internaționale, cât și cu tendințele demografice. La nivel internațional, OMS și Asociația Europeană pentru Îngrijiri Paliative (EAPC) recunosc îngrijirile paliative ca fiind o componentă esențială a serviciilor medicale integrate, având scopul de a preveni și ameliora suferința prin identificarea precoce, evaluarea corectă și tratamentul eficient al durerii și al altor simptome, precum și prin abordarea aspectelor psihologice, sociale și spirituale ale îngrijirii [8,9,10].

Medicul de familie are un rol central în sistemul de sănătate, fiind primul punct de contact pentru pacient și facilitator al continuității îngrijirii. În paliație, acesta contribuie la identificarea precoce a nevoilor, managementul simptomelor și coordonarea echipei multidisciplinare [11]. Totuși, îngrijirea paliativă nu este o responsabilitate exclusivă a medicinii de familie, ci presupune implicarea specialiștilor din multiple discipline (oncologie, neurologie, cardiologie, geriatrie, asistență socială, psihologie etc.), conform recomandărilor OMS și EAPC [8,9,10]. În acest cadru, formarea resurselor umane devine o prioritate strategică.

Din anul 2017, la inițiativa Ministerului Sănătății (MS) al RM, USMF „Nicolae Testemițanu" a implementat programe de Educație Medicală Continuă (EMC) dedicate medicinii paliative, dezvoltate de Catedra de Medicină de Familie. Acestea contribuie la consolidarea competențelor profesionale printr-o abordare holistică, interdisciplinară și centrată pe pacient și familie [12].

Originalitatea și relevanța studiului rezidă în faptul că acesta constituie prima evaluare sistematică a programelor de educație medicală continuă (EMC) în domeniul îngrijirilor paliative destinate medicilor din Republica Moldova, raportată simultan la standardele naționale de reglementare și la reperele internaționale consacrate. Prin includerea perspectivei prestatorilor de servicii de paliație, cercetarea răspunde unei lacune semnificative în literatura de specialitate regională și oferă fundamentul pentru extinderea proceselor de instruire și către ceilalți membri ai echipei multidisciplinare, consolidând astfel un model de formare integrată.

Scopul studiului este de a examina gradul de conformitate al programelor EMC în paliație cu standardele de evaluare și acreditare existente, de a caracteriza rețeaua actuală de prestatori de servicii și de a formula recomandări operaționale pentru dezvoltarea ulterioară a instruirii. Abordarea propusă urmărește nu doar optimizarea formării continue a medicilor, ci și crearea premiselor pentru extinderea programelor către alte specialități medicale și profesii conexe, în concordanță cu nevoile sistemului de sănătate și cu principiile internaționale privind accesul echitabil și multidisciplinar la îngrijiri paliative.

Obiective specifice: 1) Evaluarea gradului de implementare și domeniilor de îmbunătățire a programelor EMC în paliație. 2) Analiza concordanței programelor EMC cu nevoile sistemului de sănătate și cu standardele Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate (CNEAS) 3) Caracterizarea prestatorilor de servicii de paliație în raport cu rolul lor formativ și furnizarea de servicii. 4) Elaborarea de recomandări pentru extinderea instruirii în paliație către alte specialități și profesii conexe, în concordanță cu bunele practici internaționale.

Materiale și metode

Studiul a utilizat o abordare mixtă [13,14], structurată în cinci etape: *Analiza curriculară* – au fost evaluate programele EMC în paliație (2017–2024), corelate cu Standardul Național de Îngrijiri Paliative [15] și recomandările OMS și EAPC [5,9,10]. Evaluarea s-a realizat prin mapare multicriterială, utilizând o matrice de corelare între unitățile de conținut și criteriile standardelor naționale ale CNEAS [16,17]. *Analiza normativă și strategică* – au fost analizate Strategia Națională „Sănătatea 2030" [7] și ordinele MS al RM [18] privind protocoalele clinice naționale în paliație [19,20,21], codificate tematic pe trei axe: competențele medicilor, traseul pacientului și obligațiile instituționale privind calitatea. Rezultatele au fost comparate cu recomandările internaționale [9,10,23,24]. *Analiza statistică* – au fost colectate date privind numărul anual de medici instruiți prin EMC în perioada 2017–2025, din sursele oficiale (Departamentul EMC, USMF „Nicolae Testemițanu"), raportate la datele BNS pentru medicii de familie, deoarece (90% din cei instruiți au fost medici de familie [4]. Analiza descriptivă a vizat tendințele absolute și procentuale. A reieșit că singura structură academică responsabilă de instruire a medicilor în paliație este Catedra de Medicină de Familie a USMF „Nicolae Testemițanu", în lipsa unor programe alternative. *Caracterizarea prestatorilor de servicii de paliație* – s-a realizat analiza

instituțională a prestatorii publici și ONG-urilor, clasificați după statut organizațional și tip de servicii (hospice, echipe mobile, centre de zi). Datele CNAM [11] și CNEAS [16,17] au permis conturarea unui profil comparativ al rețelei de servicii. *Componenta calitativă* – s-au colectat opiniile cursanților participanți la programele EMC prin chestionare standardizate, anonime și benevole privind relevanța, aplicabilitatea, satisfacția și recomandările. Răspunsurile au fost codificate tematic și trangulate cu date cantitative. Notă etică. Studiul a utilizat exclusiv documente publice, baze instituționale și feedback anonim, respectând Declarației de la Helsinki și normele etice OMS. Limitări. Datele statistice pot subestima formările alternative, iar componenta calitativă a avut un eșantion redus de cursanți. De asemenea, maparea cadrului normativ poate fi influențată de schimbări legislative ulterioare.

Rezultate și discuții

Obiectivul 1. Analiza curriculară a programelor EMC în paliație. Evaluarea programelor EMC (2017–2024) a demonstrat o aliniere de 85–90% la standardele naționale actuale de evaluare și acreditare în sănătate [15,22,16,17] depășind cadrul restrâns al Standardului Național de Îngrijiri Paliative [15]. Cursul predat la Catedra de Medicină de Familie, se bazează pe protocoalele clinice naționale actualizate în domeniul paliației și vizează atribuțiile medicilor și asistenților medicali la toate nivelurile de servicii.

Instruirea comună consolidează cooperarea clinică, pentru medici și asistenți medicali, însă echipa de paliație recunoscută internațional (psihologi, asistenți sociali, voluntari, reprezentanți religioși) nu beneficiază de instruire sistematică. Cadrele didactice propun dezvoltarea unor module certificate, workshop–uri interdisciplinare sau programe în conformitate cu recomandările OMS și EAPC [23,24,9].

Structura programului EMC și gradul de acoperire pe domenii clinice și transversale sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Corelarea unităților de conținut ale programului EMC cu domeniile clinice și transversale în îngrijiri paliative

Domeniu	Grad de acoperire (0–2)	Observații
Managementul durerii	2 (complet)	Include farmacologie, acces la opioide, protocoale clinice; aliniere la OMS și EAPC
Controlul simptomelor complexe	2 (complet)	Corelare deplină cu standardele privind tratamentul simptomatic integrat (dispnee, greață, anxietate)
Urgențe în paliație	2 (complet)	Prezent în curricula EMC și în modulele practice; acoperă situații acute
Comunicare medic–pacient–familie	2 (complet)	Include aspecte de comunicare empatică și suport psihosocial
Etică și spiritualitate	2 (complet)	Acoperă principiile de autonomie, demnitate și rolul suportului spiritual
Integrarea serviciilor în rețeaua națională	2 (complet)	Corelare cu traseul pacientului și rolul echipei multidisciplinare
Documentația medicală	2 (complet)	Cursuri incluse despre registre, formulare, raportare către CNAM
Acces la medicamente și consumabile (CNAM)	2 (complet)	Acoperit explicit, inclusiv procedura de contractare și furnizare
Stagii practice (spital/ambulatoriu)	2 (complet)	Componente obligatorii pentru dezvoltarea competențelor aplicative
Indicatori de calitate și performanță	1 (parțial)	Menționați sumar, fără instrumente standardizate de monitorizare
Evaluarea pe competențe	1 (parțial)	Există evaluări teoretice, dar lipsă formalizare a grilelor de competențe
Managementul calității în sănătate	1 (parțial)	Menționat indirect; nu există module dedicate culturii calității și siguranței pacientului
Protecția datelor cu caracter personal	0 (neacoperit)	Absent explicit din curricula; nu se regăsesc referiri la legislația GDPR/Legea 195/2024

Scor: 0 = lipsă acoperire; 1 = acoperire parțială; 2 = acoperire completă.

Domeniile clinice fundamentale (durere, simptome, urgențe) sunt complet acoperite, iar cele transversale (comunicare, spiritualitate, integrare) sunt bine reprezentate. Limitele identificate se referă la calitate, protecția datelor și evaluarea competențelor. Absența instruirii actorilor non-medicali contravine recomandărilor internaționale, care subliniază caracterul obligatoriu al echipei multidisciplinare extinse [23,24,9]. Corespunderea programului cu domeniile generale de acreditare, este prezentă în **Tabelul 2**.

Tabel 2. Corelarea programului EMC cu domeniile generale de acreditare în sănătate

Domeniu standard	Criterii esențiale	Unități de conținut EMC	Grad coresp. (%)	Observații
A. Guvernanță & managementul serviciilor	Politici/PO-SOP; contractare CNAM; QMS, managementul riscului, indicatori, audit	1.5 Documentație; 1.6 AOAM/CNAM; 7.2 Consultații; 8.2 Evaluarea calității predării	80	Necesită module explicite QMS, CAPA, indicatori; plan de audit intern
B.Drepturile pacientului & abordare holistică	Drepturi, comunicare, consimțământ, spiritualitate, doliu	1.7–1.10 Comunicare/etică; 1.23 Îngrijire spirituală; 1.27 Doliu	95	Aliniere foarte bună cu OMS/EAPC

C.Structura serviciilor & integrare în system	Tipuri servicii, eligibilitate, traseu pacient, colaborare interdisciplinară	1.1–1.4 Servicii & echipă; 6.1–6.3 Stagii	90	Recomand indicatori pentru traseul pacientului
D. Practică clinică & calitatea actului medical	Protocoale clinice, management durere/simptome, urgențe	1.11–1.22 Durere/simptome; 3.1–3.3 Comorbidități; 5.1–5.3 Urgențe	92	Actualizare bibliografie post-2018 (OMS/EAPC, BNF curent)
E. Resurse & mediu de instruire	Stagii, simulare clinică, infrastructură educațională	6.1–6.3 Stagii; 7.3 CUSIM	100	Exemplar – practică reală + simulată
F. Evaluare & îmbunătățire continuă	Evaluare pe competențe, feedback, indicatori, audit	7.1–7.3 Evaluări; 8.2 Evaluarea calității predării	75	Lipsesc logbook, mini-CEX/DOPS/OSCE standardizate; praguri & remedieri

Analiză statistică: Scor global: 85–90% corespondență cu standardele. Domenii complet acoperite: 9/13 (69%); parțial acoperite: 3/13 (23%); neacoperite: 1/13 (8%). Programele EMC în paliație din Republica Moldova sunt aliniate în proporție de ~90% la standardele naționale și internaționale, dar prezintă deficiențe în ceea ce privește protecția datelor, evaluarea competențelor și instruirea echipei multidisciplinare extinse. Punctele forte sunt resursele educaționale și practica clinică (92–100%). Domeniile deficitare rămân guvernanța și evaluarea competențelor (75–80%), ceea ce limitează sustenabilitatea formării. Integrarea interdisciplinară a echipei ar putea crește scorurile, aducând programul la un nivel comparabil cu modelele din Polonia și România [10,12].

Obiectivul 2. Integrarea îngrijirilor paliative în practica medicului de familie. Analiza prin metoda *mapării multicriteriale,* a permis structurarea cadrului legislativ și strategic pe cinci axe: atribuții și competențe, traseul pacientului și continuitatea îngrijirilor, managementul clinic, obligațiile instituționale privind calitatea și acreditarea, precum și respectiv alinierea la recomandările internaționale. Aplicarea scalei de scor (0–2) a evidențiat o acoperire aproape completă pe majoritatea dimensiunilor, confirmând soliditatea cadrului normativ național (Tabelul 3).

Tabelul 3. Sinteza cadrului normativ și strategic pentru integrarea îngrijirilor paliative în practica medicului de familie.

Axa tematică	Documente normative	Grad de acoperire (0–2)	Observații
Atribuțiile și competențele medicului de familie în paliație	Legea ocrotirii sănătății nr. 411/1995 (art. 35¹); Ordin MS nr. 695/2010	2 (complet)	Medicul de familie este desemnat furnizor primar și coordonator al traseului pacientului cu boală incurabilă
Traseul pacientului și continuitatea îngrijirilor	Strategia Națională de Sănătate „Sănătatea 2030” (HG nr. 387/2023)	2 (complet)	Acces echitabil și rolul medicului de familie ca integrator al serviciilor
Managementul clinic și suportul integrat	Ordin MS nr. 1022/2015; Protocoalele Clinice Naționale (PCN-133, PCN-135, PCN-136)	2 (complet)	Conduite standardizate pentru managementul durerii și simptomelor
Obligațiile instituționale privind calitatea și acreditarea	Standardele CNEAS (Ordin MS nr. 660/2024 și MS nr. 561/2025)	1 (parțial)	Cerințe incluse, dar lipsesc detalii aplicative privind indicatorii de performanță

Alinierea la recomandările internaționale	OMS & WHPCA, 2020; EAPC, 2010	2 (complet)	Recunoaște integrarea paliației în medicina primară și rolul echipei multidisciplinare

Scor: 0 = lipsă acoperire; 1 = acoperire parțială; 2 = acoperire completă.

Pentru medicul de familie, ordinul MS al RM nr. 695/2010 [18] și protocoalele clinice naționale [19,20,21] stabilesc obligații clare privind identificarea pacienților eligibili pentru paliație, managementul durerii și simptomelor frecvente, precum și referirea către servicii specializate. Strategia Națională „Sănătatea 2030" [7], plasează medicul de familie ca principal coordonator al traseului pacientului, promovând accesul echitabil și continuitatea îngrijirilor. Analiza relevă, că standardele CNEAS [16,17] includ doar parțial indicatori pentru paliație (scor 1/2, Tabelul 3), ceea ce limitează monitorizarea calității de evaluarea impactului EMC. Această insuficiență normativă corespunde observațiilor internaționale, care subliniază că instruirea medicilor de familie și a specialiștilor în paliație este nu doar o oportunitate educațională, ci și o obligație profesională și etică pentru asigurarea continuității și calității serviciilor [9,24].

Obiectivul 3. Analiza statistică a instruirii medicilor de familie. În perioada 2017–2025, numărul de medici de familie instruiți prin EMC în paliație a virat între 7 și 34 anual, reprezentând doar 0,5–1% din totalul medicilor de familie la nivel național (BNS) (Fig. 1).

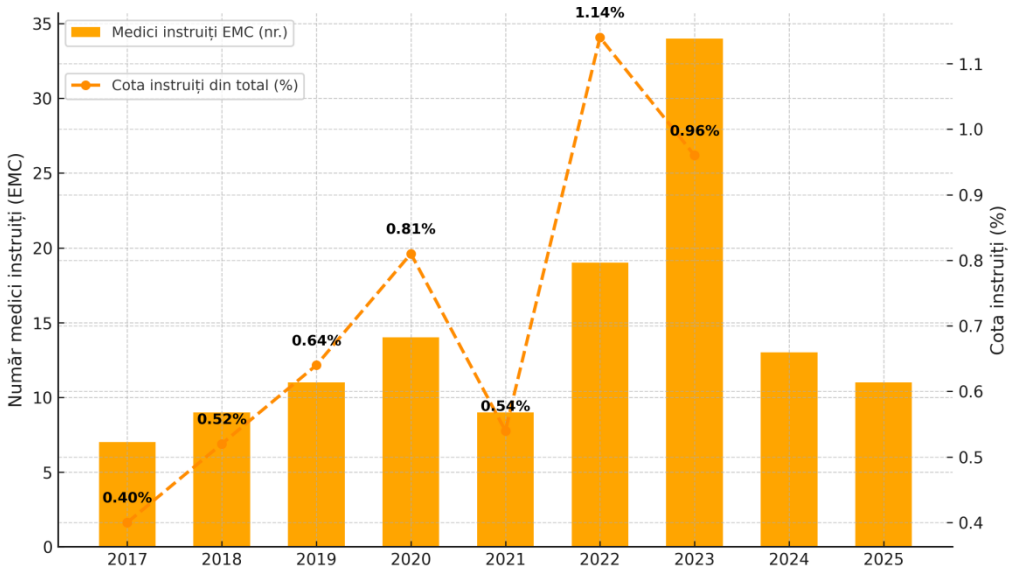


Figura 1. Numărul medicilor de familie instruiți în cadrul programelor EMC în domeniul medicinei paliative și ponderea acestora din totalul medicilor de familie (2017–2025).

Deși se constă variații anuale, nu se evidențiază un trend ascendent stabil, creșterile fiind asociate mai ales cu proiecte sau finanțări externe. Datele oficiale nu surprind formele alternative de instruire. Astfel, forumurile naționale, organizate de Asociația Medicilor de Familie din Republica Moldova din 2023 și 2025 au reunit 112, respectiv 182 de participanți, iar instruirea on-line din 2023 a inclus 436 de profesioniști (medici, asistenți, psihologi, asistenți sociali etc.). De asemenea, 50 – 60 de medici participă anual la cursuri și conferințe acreditate în Moldova, România, Marea Britanie și alt țări, ceea ce indică un interes crescut pentru paliație și nevoia de instituționalizare a formării multidisciplinare. Comparativ, România a inclus paliația în pachetul de bază prin contractul-cadru CNAS, dar implementarea este inegală la nivel regional [25,26]. În Polonia, EMC în paliație este obligatorie pentru recertificarea medicilor, asigurând o acoperire extinsă și uniformă [27,28]. În Spania, medicul de familie este parte

integrantă a echipei multidisciplinare și beneficiază de programe instituționalizate de formare continuă [29,30].

Republica Moldova se ală într-o etapă intermediară: dispune de un cadru legislativ solid și aliniat internațional, dar implementarea este limitată cu doar 0,5–1% dintre medicii de familie instruiți anual prin EMC. Formările alternative (forumuri, instruiri online, conferințe internaționale) reflectă un interes profesional ridicat, însă lipsa unui mecanism instituționalizat de recunoaștere diminuează impactul acestora. Consolidarea instruirii necesită extinderea către echipe multidisciplinare și integrarea unor indicatori de performanță specifici în standardele naționale de acreditare.

Obiectivul 4. Analiza instituțională a serviciilor de îngrijiri paliative. Datele cnam (contractare) și cneas (acreditare), arată că furnizarea serviciilor ambulatorii de îngrijiri paliative în republica moldova se bazează predominant pe ong-uri, integrate în rețeaua internațională *hospices of hope moldova,* parte a *global partners în care* [31]. Aceste organizații funcționează pe trei modele: hospice cu paturi (ao gloria, ceadîr-lunga (~19 paturi); echipe mobile la domiciliu (rețeaua angelus-soroca, ocnița, taraclia, prosperare-zubrești și medlife și centre de zi/servicii comunitare - aripile speranței din orhei). În municipiul chișinău activează ong asociația națională de tratament paliativ, însă capacitatea sa este insuficientă pentru a acoperi integral necesarul pacienților din capitală și suburbii.

Geografic, serviciile sunt fragmentate și concentrate în soroca, ocnița, taraclia, orhei, strășeni, ceadîr-lunga și chișinău. Deși ong-urile realizează anual peste 20.000 de vizite la domiciliu, deficitul de acoperire rămâne semnificativ.

Dependența majoră de ONG-uri, în absența unui cadru consolidat de contractare și acreditare, generează discontinuități: Contractarea CNAM este limitată iar acreditarea este foarte restrânsă, vizând un număr redus de organizații, ceea ce afectează conformitatea și monitorizarea calității.

Obiectivul 5. Analiza calitativă a percepției medicilor instruiți prin emc. Chestionarea a inclus 127 de medici instruiți prin programele de emc în îngrijiri paliative, în perioada 2017 – 2025. Analiza răspunsurilor a evidențiat patru dimensiuni centrale: *relevanța conținutului* – cursurile au fost considerate utile pentru practica clinică, în special în comunicarea cu pacienții terminali, controlul durerii și al simptomelor, precum și în gestionarea suportului psihosocial; *aplicabilitatea competențelor* – participanții au raportat utilizarea imediată a competențelor dobândite în activitatea medicală; *metodologia didactică* – instruirea a fost apreciată pentru caracterul practic și interactiv bazat pe studii de caz și simulări. Au fost formulate sugestii pentru extinderea duratei activităților aplicative și diversificarea scenariilor clinice, inclusiv prin integrarea resurselor centrului universitar de simulare în instruirea medicală (cusim); v*alidarea datelor* – corelarea răspunsurilor calitative cu cele cantitative a confirmat un nivel ridicat de satisfacție și o asociere directă între participarea la emc și implicarea ulterioară în furnizarea serviciilor de paliație.

Rezultatele arată că programele EMC au un impact formativ și semnificativ, contribuind la dezvoltarea competențelor clinice și la consolidarea colaborării interinstituționale. Totuși, numărul total de medici instruiți (127 în nouă ani) este insuficient față de necesarul real, iar o limitare importantă o reprezintă inechitatea teritorială, medicii din zonele rurale întâmpinând dificultăți în aplicarea competențelor dobândite.

Concluzii

Programele de educație medicală continuă (EMC) în îngrijiri paliative, desfășurate la USMF „Nicolae Testemițanu”, înregistrează un nivel de conformitate cu standardele naționale estimat la 85–90%. Totuși, persistă deficiențe în domenii esențiale, precum protecția datelor, evaluarea bazată pe competențe și instruirea personalului non-medical, ceea ce sugerează necesitatea dezvoltării unor module suplimentare orientate pe aceste dimensiuni.

Acoperirea instruirii medicilor de familie rămâne redusă, doar 127 de profesioniști formați în perioada 2017–2025, corespunzând aproximativ 0,5–1% din total. Extinderea acoperirii instruirii către un prag de 5% anual, ar putea constitui o direcție strategică, concomitent cu instituționalizarea formării multidisciplinare alături de instituționalizarea formării multidisciplinare. Serviciile ambulatorii de îngrijiri paliative, furnizate în principal de ONG-uri, asigură aproximativ 20.000 de vizite anual. Această acoperire, deși semnificativă, rămâne insuficientă estimărilor privind necesarul real al populației.

Rezultatele studiului confirmă potențialul medicinei paliative din Republica Moldova de a evolua către un sistem integrat, echitabil și aliniat la standardele europene de calitate și siguranță a pacientului.

Bibliografie

1. Republica Moldova. Legea nr. 411-XIII din 28 martie 1995 privind ocrotirea sănătății, art. 35. Monitorul Oficial al Republicii Moldova. 1995;(34): art. 35. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=119465&lang=ro

2. Etkind SN, Bone AE, Gomes B, Lovell N, Evans CJ, Higginson IJ, Murtagh FEM. *How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services.* BMC Med. 2017;15(1):102. doi:10.1186/s12916-017-0860-2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514961/

3. Institut National d'Études Démographiques (INED). *Total deaths in EU countries, 2023. INED Data Portal. 2023.* Disponibil la: https://dc-census.ined.fr/en/european-countries/total-deaths

4. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Comunicate statistice – *Numărul decedaților pe ani (2017–2024).* Chișinău: BNS; 2024. Disponibil la: https://statbank.statistica.md.

5. World Health Organization Regional Office for Europe. Palliative care in the WHO European Region. Copenhagen: WHO; 2023. Disponibil la: https://www.who.int/europe

6. Guvernul Republicii Moldova. Hotărârea nr. 129 din 15.03.2023 privind aprobarea Programului național de prevenire și control al bolilor netransmisibile prioritare pentru anii 2023–2027. Monitorul Oficial al Republicii Moldova nr. 110–112 din 21.03.2023. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=136642&lang=ro

7. Guvernul Republicii Moldova. Hotărârea nr. 387 din 21.12.2023 pentru aprobarea Strategiei Naționale „Sănătatea 2030". Monitorul Oficial al Republicii Moldova nr. 3–5 din 05.01.2024. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=138493&lang=ru

8. World Health Organization, Worldwide Hospice Palliative Care Alliance. *Global Atlas of Palliative Care*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2020. Disponibil la: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/csy/palliative-care/whpca_global_atlas_p5_digital_final.pdf

9. Radbruch, Lukas. *"White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1."* European journal of palliative care 16.6 (2009): 278. https://scholar.google.com/scholar?hl=ro&as_sdt=0%2C5&scioq=European+Association+for+Palliative+Care

10.Radbruch L, Payne S. *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 2 recommendations*. European journal of palliative care. 2011;18(2):64–70. https://www.research.lancs.ac.uk/portal/en/publications/white-paper-on-standards-and-norms-for-hospice-and-palliative-care-in-europe--part-2(dae9ddbe-90dd-45a9-9bd5-e58ff88aee2b)/export.html

11.Republica Moldova. Normele metodologice de aplicare a Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală. Ordin comun al Ministrului Sănătății și directorului general al CNAM nr. 1089/288-A din 23 decembrie 2024; https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2025/01/Ordin-nr.-1089-23.12.2024.Norme-metodologice.pdf

12.Gamondi C, Larkin P, Payne S. Competencies in palliative care for medical students and junior doctors: a literature review. BMJ Support Palliat Care. 2013;3(1):98–104. doi:10.1136/bmjspcare-2012-000256.

https://www.researchgate.net/publication/283763543_Core_competencies_in_palliative_care_An_EAPC_white_paper_on_palliative_care_education_-_Part_1

13.Creswell JW, Plano Clark VL. *Designing and conducting mixed methods research*. 3rd ed. Los Angeles (CA): SAGE Publications; 2018. https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2697821

14.World Health Organization. *Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers.* Geneva: WHO; 2016. Disponibil la: https://apps.who.int/iris/handle/10665/250584

15.Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 638 din 12.08.2010 privind aprobarea Standardului național de îngrijiri paliative pentru adulți și copii. Chișinău: MS; 2010. https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/standard-national-de-ingrijiri-paliative/

16.Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 660 din 04.06.2024 privind aprobarea standardelor de acreditare în sănătate. Chișinău: MS; 2024. https://ms.gov.md/legislatie/ordine-dispozitii/

17.Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 561 din 15.05.2025 privind completarea standardelor de acreditare în sănătate. Chișinău: MS; 2025. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=149728&lang=ro

18.Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 695 din 23.07.2010 privind organizarea asistenței medicale primare. Chișinău: MS; 2010. https://www.cidsr.md/wp-content/uploads/2015/02/Ordin_no_695_din_13.10.2010-Cu-privire-Asistenta-med-primara.pdf

19.Curocichin Gh, Șalaru V, Calaraș D, Bradu A, Buta G, Ignat R, et al. *Îngrijiri paliative în dispnee. Ediția a II-a.* Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2024. 34 p. Ordinul Ministrului Sănătății nr. 431 din 15.05.2024. Disponibil la: https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ingrijiri-paliative/

20.Curocichin Gh, Bradu A, Șalaru V, Buta G, Ignat R, Pogonet V, et al. *Managementul semnelor și simptomelor gastrointestinale în îngrijirile paliative. Ediția a II-a*. Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2024. 44 p. Ordinul Ministrului Sănătății nr. 430 din 15.05.2024. Disponibil la: https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ingrijiri-paliative/

21.Curocichin Gh, Buta G, Bradu A, Șalaru V, Ignat R, Pogonet V, et al. *Îngrijiri paliative în escare. Ediția a II-a.* Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2024. 38 p. Ordinul Ministrului Sănătății nr. 432 din 15.05.2024. Disponibil la: https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ingrijiri-paliative/

22.Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Ordinul nr. 1022 din 29.12.2015 privind aprobarea protocoalelor clinice naționale în paliație. Chișinău: MS; 2015. https://www.scribd.com/document/409330933/Ordin-Nr-1022-Din-30-12-2015-Cu-Privire-La-Organizarea-Serviciilor-de-Ingrijiri-Paliative-0

23.World Health Organization. *Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers*. Geneva: WHO; 2018. Disponibil la: https://apps.who.int/iris/handle/10665/274559;

24.World Health Organization, Worldwide Hospice Palliative Care Alliance. *Global Atlas of Palliative Care*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2020. Disponibil la: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/csy/palliative-care/whpca_global_atlas_p5_digital_final.pdf;

25.Matei A, Dima-Cozma C, Irimie M. *Development of palliative care services in Romania: progress and challenges.* Medicina Paliativa. 2021;23(2):45–53.

26.Mosoiu D, Mitrea N, Dumitrescu M. *Palliative Care in Romania. Pain Symptom Manage.* 2018;55(2S):S67-S76.doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.036 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823641/

27.Jassem J, Krzakowski M, et al. *Palliative care development in Poland: achievements, barriers and prospects.* Support Care Cancer. 2016;24(4):1979–86

28.Krakowiak P, Skrzypińska K, Damps-Konstańska I, Jassem E. *Walls and barriers: Polish achievements and the challenges of transformation: building a hospice movement in Poland.* J Pain Symptom

Manage. 2016;52(4):600-604. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.07.009. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524404/

29.Gómez-Batiste X, Porta-Sales J, Pascual A, Nabal M. *Primary care in palliative care: the Spanish experience.* Eur J Palliat Care. 2017;24(2):72–77

30.Ela S, Espinosa J, Martínez-Muñoz M, Lasmarías C, Beas E, Mateo-Ortega D, Novellas A, Gómez-Batiste X. *The WHO Collaborating Centre for Public Health Palliative Care Programs: An Innovative Approach of Palliative Care Development*. J Palliat Med. 2014;17(4):385-92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432817/

31.Hospices of Hope / Global Partners In Care. *Hospices of Hope Moldova – Global Partners in Care*. Global Partners in Care; [citat 2025 Sep 12]. Disponibil la: https://globalpartnersincare.org/potential-partners/hospices-of-hope-moldova

ROLUL ȘI EFICIENȚA INTERVIULUI MOTIVAȚIONAL ÎN ONCOLOGIE

https://doi.org/10.67266/onco25.115

Maria Muntean, asist. univ.

[1] Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”
[2] Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă” din Chișinău

Rezumat

Interviul Motivațional (IM) reprezintă o metodă de intervenție psihologică centrată pe pacient, cu aplicabilitate tot mai largă în domeniul oncologic. Articolul dat sintetizează dovezile empirice privind eficiența IM în îmbunătățirea complianței la tratament, reducerea simptomelor anxio-depresive, creșterea implicării pacientului oncologic în deciziile terapeutice și promovarea unui stil de viață sănătos. Analiza cuprinde un total de 87 de studii publicate între 2005 și 2025, selectate pe criterii de relevanță pentru aplicabilitatea în practica oncologică. Rezultatele indică faptul că IM poate fi implementat eficient chiar și în sesiuni scurte, având un impact pozitiv asupra diverselor categorii de pacienți oncologici, inclusiv în contextul românesc. Concluziile susțin integrarea IM în serviciile oncologice moderne, cu recomandarea extinderii cercetărilor prin studii controlate și adaptări culturale specifice.

Cuvinte-cheie: interviu motivațional, oncologie, aderență, comunicare, suport psihologic.

Abstract

Motivational Interviewing (MI) is a patient-centered psychological intervention method with growing applicability in oncology. This paper synthesizes empirical evidence regarding the effectiveness of MI in improving treatment adherence, reducing anxiety and depression symptoms, increasing patient involvement in therapeutic decision-making, and promoting a healthier lifestyle. The analysis includes studies published between 2005 and 2025, selected for their relevance to oncological practice. Findings indicate that MI can be effectively implemented even in short sessions, with a positive impact across various categories of cancer patients, including within the Romanian context. The conclusions support the integration of MI into modern oncology services, with a recommendation for further research through controlled studies and culturally specific adaptations.

Keywords: motivational interviewing, oncology, adherence, communication, psychological support

Introducere

În contextul îngrijirii pacientului oncologic, devine din ce în ce mai evident că abordarea exclusiv centrată pe boală este insuficientă. Este esențial să adoptăm o perspectivă holistică, care să includă nu doar dimensiunea biologică a afecțiunii, ci și particularitățile individuale ale persoanei – emoțiile, temerile, valorile și nevoile sale specifice. O îngrijire de calitate în oncologie înseamnă mai mult decât tratamente eficiente: presupune și o comunicare bună, respectarea alegerilor pacientului și susținerea lui pe tot parcursul bolii. De aceea, abordarea centrată pe pacient a devenit un principiu esențial în medicina modernă. În acest cadru, **Interviul Motivațional (IM)** este o metodă psihologică valoroasă, care poate ajuta pacienții oncologici să înțeleagă mai bine ce își doresc, ce îi sperie și ce îi motivează, sprijinindu-i astfel să facă alegeri potrivite pentru ei. IM nu este o simplă discuție și nici o tehnică de convingere, dar un dialog empatic, ghidat de respect față de autonomie și de dorința de a colabora, în care pacientul este încurajat să-și exprime gândurile și sentimentele fără teama de a fi judecat. Interviul motivațional a fost elaborat de psihologii William R. Miller și Stephen Rollnick, inițial cu scopul de a sprijini persoanele care se confruntau cu probleme de dependență. Cu timpul, IM și-a dovedit eficiența în multe alte domenii ale sănătății — de la boli cronice, psihiatrie, până la oncologie — acolo unde schimbarea comportamentului joacă un rol important în evoluția pacientului.

În oncologie, pacienții se confruntă frecvent cu decizii dificile: acceptarea unui diagnostic sever, alegerea între diverse tipuri de tratament (uneori invazive), gestionarea efectelor secundare, modificarea stilului de viață sau confruntarea cu incertitudinea legată de viitor. În astfel de momente, oamenii pot

simți ambivalență — adică o luptă internă între dorința de a face ceva și teama de a face acel lucru. Pacientul poate ști că un tratament este necesar, dar în același timp să îl respingă din frică, durere sau lipsă de speranță. Această ambivalență nu înseamnă că pacientul nu vrea să se vindece, ci că are nevoie de ajutor pentru a înțelege ce i se întâmplă și pentru a-și găsi propria motivație. Aici intervine Interviul Motivațional, care oferă un spațiu sigur, empatic și deschis, în care pacientul poate explora aceste conflicte fără presiune. Profesionistul din sănătate nu dă ordine și nu impune decizii, ci ascultă, încurajează și reflectă ceea ce pacientul transmite, ajutându-l să-și clarifice valorile și să găsească drumul care i se potrivește cel mai bine. Un alt aspect important este **rezistența psihologică**, adică reacția prin care pacientul respinge sfaturile sau recomandările medicale, mai ales dacă simte că acestea îi limitează libertatea. IM recunoaște acest fenomen și îl tratează cu înțelegere, nu cu forță sau convingere. Printr-o atitudine empatică și colaborativă, IM ajută la construirea unei relații de încredere între pacient și specialist, ceea ce poate crește șansele ca pacientul să accepte tratamentul și să se implice activ în propriul proces de îngrijire. Oncologia este un domeniu în care interdisciplinaritatea — colaborarea dintre medici, psihologi, asistenți medicali, nutriționiști și alți specialiști — este esențială. Un rol important al echipei oncologice este acela de a oferi intervenții specializate, precum consiliere individuală, terapie cognitiv-comportamentală, tehnici de relaxare, suport emoțional pentru familie, precum și metode dedicate combaterii anxietății, depresiei sau refuzului de tratament. Interviul Motivațional se integrează perfect în această abordare complexă. Printr-un dialog respectuos și autentic, pacienții pot învăța să își recunoască temerile, să își redescopere resursele interne și să ia decizii în acord cu valorile lor personale. IM nu doar că susține schimbarea, dar contribuie și la crearea unei îngrijiri mai umane, mai personalizate și mai eficiente pentru persoanele aflate în luptă cu boala oncologică.

Metodologie

Această lucrare oferă o sinteză narativă a literaturii de specialitate privind aplicarea Interviului Motivațional (IM) în oncologie. Au fost incluse 87 de studii publicate între 2005 și 2025, selectate în funcție de relevanța pentru domeniul oncologic și de utilizarea IM ca intervenție principală sau complementară. Selecția s-a realizat pe baza aplicabilității acestor studii în practica oncologică actuală. Sursele au fost identificate prin căutări în baze de date științifice precum PubMed, Scopus și Web of Science, utilizând termeni-cheie precum *motivational interviewing, cancer patients, oncology adherence, behavioral change și psychosocial interventions*.

Criteriile de includere au fost:

- Studii care au evaluat impactul IM asupra pacienților oncologici;
- Intervenții cu rezultate măsurabile (ex. complianță, anxietate, stil de viață);
- Publicații în limba engleză și română.

Au fost excluse studiile care nu au avut un design clar, nu au raportat rezultate relevante sau au utilizat IM într-un context non-oncologic.

Rezultate

Analiza celor 87 de studii a evidențiat o creștere semnificativă a interesului pentru aplicarea Interviului Motivațional (IM) în oncologie, în special în domeniul susținerii comportamentelor sănătoase și al îmbunătățirii aderenței la tratament. Intervențiile bazate pe IM au demonstrat eficiență în multiple contexte oncologice, conform literaturii de specialitate. Studiile analizate evidențiază următoarele beneficii:

• **Aderență crescută la tratament**: Fernandez și Stewart (2020) au observat o complianță sporită la protocoalele oncologice în rândul pacienților care au participat la sesiuni de IM [1].

• **Reducerea simptomelor anxio-depresive**: Sherman și Simonton (2017) au raportat scăderi semnificative ale scorurilor de anxietate și depresie la pacienții cu cancer în stadii avansate, ca urmare a intervențiilor prin IM.

• **Creșterea percepției controlului personal**: Conform Melchior și Hood (2019), pacienții au manifestat o implicare mai activă în luarea deciziilor terapeutice.

• **Eficiență în sesiuni scurte**: Park și Ostroff (2014) au demonstrat că doar 2–3 sesiuni de 30–45 de minute pot genera rezultate pozitive semnificative.

• **Modificări ale stilului de viață la pacienți oncologici supraponderali**: Studiul realizat de Resnicow et al. (2015) indică o scădere în greutate și o îmbunătățire a comportamentelor sănătoase în urma aplicării IM.

• **Creșterea participării la screening-ul pentru cancer colorectal**: Hettema et al. (2005) au constatat o participare semnificativ mai mare la screening-ul cancer colorectal în rândul pacienților expuși la IM.

• **Date recente din contextul românesc indică rezultate promițătoare**: Popescu et al. (2025) au evidențiat eficiența IM în renunțarea la fumat și în adoptarea unui stil de viață sănătos în rândul pacienților oncologici din România.

Discuții

Rezultatele sintetizate indică faptul că Interviul Motivațional (IM) reprezintă o intervenție eficientă și versatilă în contextul oncologic. Creșterea aderenței la tratament, reducerea simptomelor anxio-depresive și implicarea activă a pacienților în procesul decizional terapeutic sunt aspecte esențiale în îngrijirea oncologică modernă. IM răspunde acestor nevoi printr-o abordare empatică, centrată pe pacient, care favorizează schimbarea comportamentală într-un mod non-directiv. Un aspect remarcabil este eficiența IM chiar și în sesiuni scurte, ceea ce îl face accesibil în contexte clinice cu resurse limitate. Aplicabilitatea IM în diverse subgrupuri de pacienți — supraponderali, fumători, persoane aflate în stadii avansate ale bolii — sugerează o flexibilitate metodologică valoroasă. Studiile analizate sunt de tip observațional sau cu eșantioane relativ reduse, ceea ce limitează generalizarea rezultatelor. Necesitatea dezvoltării unor studii randomizate controlate, cu design robust, pentru validarea concluziilor preliminare și pentru explorarea mecanismelor psihologice prin care IM produce schimbări durabile. În contextul românesc, datele sunt încă limitate, dar studiul realizat de Popescu et al. (2025) oferă o bază promițătoare pentru extinderea cercetării și implementarea IM în practica oncologică locală. Limitările au constat în: lipsa unor studii pe eșantioane mari, variabilitatea în formarea personalului medical; dificultatea standardizării intervenției în oncologie, unde cazurile sunt foarte diverse. Totuși, literatura de specialitate converge către ideea că interviul motivațional nu este doar eficient, ci și ușor de integrat în practica clinică, prezentând un raport cost–beneficiu favorabil.

Concluzii

Interviul Motivațional (IM) se conturează ca o intervenție psihologică valoroasă în practica oncologică, oferind beneficii tangibile în ceea ce privește aderența la tratament, gestionarea stresului emoțional și promovarea unui stil de viață sănătos. Prin abordarea empatică și centrată pe pacient, IM facilitează dialogul terapeutic și stimulează implicarea activă a pacienților în propriul proces de vindecare. Eficiența demonstrată în sesiuni scurte și aplicabilitatea sa în diverse contexte clinice îl recomandă ca un instrument sustenabil, cu potențial de integrare largă în serviciile oncologice. Dovezile existente sunt promițătoare, însă este necesară extinderea cercetărilor prin studii controlate și adaptarea intervenției la specificul cultural și sistemic al fiecărei regiuni. Într-o eră a medicinei personalizate, Interviul Motivațional nu reprezintă doar o metodă de intervenție psihologică, ci și un cadru etic și relațional care plasează pacientul în centrul procesului terapeutic. Prin abordarea sa colaborativă, IM facilitează explorarea motivațiilor personale, susține autonomia pacientului și contribuie la creșterea implicării active în propriul tratament. IM devine o direcție strategică în dezvoltarea serviciilor oncologice moderne, orientate spre calitate, eficiență și umanitate.

Bibliografie:

1. Fernandez, R., & Stewart, J. (2020). Motivational interviewing and treatment adherence in oncology. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings, 27*(3), 345–356. https://doi.org/10.1007/s10880-019-09657-4

2. Sherman, A. C., & Simonton, S. (2017). Psychosocial interventions for advanced cancer patients: A review. *Psycho-Oncology, 26*(5), 617–625. https://doi.org/10.1002/pon.4230

3. Melchior, H., & Hood, K. (2019). Patient empowerment through motivational interviewing in cancer care. *Patient Education and Counseling, 102*(1), 89–95. https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.08.014

4. Park, E. R., & Ostroff, J. S. (2014). Brief motivational interviewing in oncology settings: Feasibility and outcomes. *Cancer*, *120*(15), 2351–2358. https://doi.org/10.1002/cncr.28666

5. Resnicow, K., McMaster, F., & Rollnick, S. (2015). Motivational interviewing for weight loss in cancer survivors. *Obesity Research & Clinical Practice*, *9*(3), 245–252. https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.09.003

6. Hettema, J., Steele, J., & Miller, W. R. (2005). Increasing colorectal cancer screening through motivational interviewing. *Preventive Medicine*, *41*(6), 629–636. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2005.03.005

7. Popescu, D., Ionescu, A., & Radu, M. (2025). Aplicarea interviului motivațional în oncologia românească: rezultate preliminare. *Revista Română de Psihologie Medicală*, *14*(2), 101–110.

COLONOSCOPIE DE SCREENING SUB SEDARE: IMPACTUL ASUPRA CONFORTULUI ȘI COMPLIANȚEI PACIENTULUI

https://doi.org/10.67266/onco25.116

Cogîlnicean Nelea, Asistentă de anestezie și reanimare

[1] Centrul de Screening Colonoscopic, IMSP Institutul Oncologic

Abstract: Screening colonoscopy is the standard method in the early detection of colorectal cancer, but the perception of discomfort and the fear of pain remain important factors that limit patient compliance. The introduction of sedation has shown a significant increase in the number of patients and their satisfaction, without compromising the safety or quality of the examination. The article explores and highlights the impact of sedation on the comfort and compliance of patients undergoing colorectal screening colonoscopy, analyzing both objective parameters and subjective perception reported by patients.

Key-words: colonoscopy, screening, sedation, comfort, compliance, patient, colorectal cancer.

Rezumat: Colonoscopia de screening reprezintă metoda standart în depistarea precoce a cancerului colorectal, însă percepția de disconfort și teama de durere rămân factori importanți care limitează complianța pacienților. Introducerea sedării a demonstrat o creștere semnificativă a numărului de pacienți și a satisfacției acestora, fără a compromite siguranța sau calitatea examinării. Articolul explorează și evidențiază impactul sedării asupra confortului și complianței pacienților supuși colonoscopiei de screening colorectal, analizând atât parametrii obiectivi, cât și percepția subiectivă raportată de pacienți.

Cuvinte-cheie: colonoscopie, screening, sedare, confort, complianță, pacient, cancer colorectal.

Cancerul colorectal este una dintre cele mai raspândite forme de neoformațiunimaligne din întreaga lume. Anual pe glob se înregistrează peste 1 200 000 cazuri noi de cancer colorectal și circca 700 000 decese din această cauză. [7] Cancerul colorectal este a treia cauză de cancer în SUA, cât și în Europa și apare mai frecvent în rândul persoanelor peste 50 ani. Spre exemplu, în SUA, ţara cu cel mai înalt nivel al morbidităţii şi mortalităţii prin CCR, conform datelor prezentate de către Societatea Americană pentru Cancer (American Cancer Society) în anul 2000 au fost înregistrate 130200 cazuri noi de CCR, iar în 2006 – 149000 (dintre care 107070 cazuri au revenit CC) şi 55170 cazuri de deces cauzate de neoplasmele colorectale (colon şi rect împreună), ceea ce constituie circa 10% din toate cazurile de deces cauzate de maladiile oncologice [2, 5, 7].

În Republica Moldova, maladiile oncologice constituie cea de-a doua cauză a mortalităţii după maladiile cardiovasculare, fiind o problemă prioritară pentru sistemul de sănătate. Mortalitatea prin tumori maligne în anul 2023 a constituit – 242,2 cazuri la 100 mii locuitori (2022 – 226,7 cazuri). Cele mai frecvent diagnosticate tumori maligne în Republica Moldova sunt cancerul mamar, colorectal, de prostată, al pielii și traheei, care însumează în total 52,6% din numărul total de tumori maligne.

La moment, cea mai bună metodă de depistare a maldiilor precanceroase colorectale și a cancerului colorectal în stadiile incipiente este Screeningul colonoscopic. Numeroase studii au stabilit clar că frecvenţa diagnosticării leziunilor creşte proporţional cu lungimea segmentului de colon explorat. Deşi nu există date prospective, este de presupus că acest lucru se traduce în scăderea cea mai semnificativă a mortalităţii prin cancer colorectal dintre toate metodele de screening folosite. În studiile destinate screeningului, colonoscopia poate vizualiza cecul (staţia terminus a colonoscopiei totale) în 98,6% din cazuri [2,6]. Explorarea incompletă necesită repetarea ulterioară a investigaţiei sau completarea ei cu irigografia cu dublu contrast. Sensibilitatea metodei în detectarea leziunilor canceroase este de 96,7% (cea mai mare comparativ cu celelalte metode) şi de 85% pentru detectarea polipilor largi, dar aceasta scade la 78,5% în cazul diagnosticării polipilor de dimensiuni mici, < 5 mm; specificitatea globală a metodei este de 98% [1,6].

Materiale și metode: În Republica Moldova în aprilie 2016 a fost înființat Centrul de Screening colonoscopic care își are sediul în cadrul Centrului Consultativ diagnostic din cantrul IMSP Institutul Oncologic. Pentru a beneficia de screeningul colonoscopic este nevoie identificarea grupelor de pacienți la nivelul de asistență medical primară și apoi trimiterea la colonoscopie în cadrul Centrului de Screening Colonoscopic.

Grupele de pacienți care pot beneficia de colonoscopie în cadrul Centrului de Sceening colonoscopic sunt următoarele:

Grupul I: Cetățenii asimptomatici de la 45 ani până la 70 ani inclusiv vor efectua examinarea materiilor fecale la "sângele ocult" – așa zis hemoculttest (1 dată la 2 ani). Ulterior cei cu rezultatul testului pozitiv, vor fi trimiși la Centrul Colonoscopic pentru efectuarea Videoendoscopiei digestive inferioare. Persoanele cu rezultatul investigației negativ vor repeta acest test la fiecare 2 ani până la vârsta de 70 de ani inclusiv.

Mai nou, a fost introdusă pilotarea ifob test (immunological faecal occult blood test) în cancerul colorectal din 27 octombrie 2022 prin ordin MS Nr 1030 pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 50-55 ani.

Grupul II: Rudele de gradul I ai pacienților cu patologii colorectale, cu risc sporit pentru dezvoltarea maladiilor oncoproctologice – screening în familiile ereditar agravate. Acești pacienți nu vor efectua examinarea materiilor fecale la „sângele ocult", dar vor fi direct programați și ulterior trimiși la Centrul Colonoscopic pentru efectuarea colonoscopiei:

I – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu sindroamele: „Lynch", „Peutz-Jaghers", „Gardner" – cel mai înalt risc;

II – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu cancer colorectal;

III – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu cancer primar multiplu;

IV – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu polipoză familiară;

V – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu polipoză juvenilă;

VI – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu boala „Crohn";

VII – Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu colită ulceroasă nespecifică.

Sunt câteva cazuri în care se va schimba timpul de trimitere a pacienților din grupul 2:

– Rudele asimptomatice mai în vârstă ca pacienții sus-numiți vor începe screening-ul din anul diagnosticării patologiei la pacient și va continua procedura până la 70 de ani inclusiv.

– Rudele asimptomatice mai tinere ca pacienții sus-numiți din **punctul 1** vor începe screening-ul la o vârstă cu 10 ani mai tânără ca vârsta pacientului diagnosticat și va continua până la 70 de ani inclusiv.

– Rudele asimptomatice mai tinere ca pacienții sus-numiți din **punctele 2-7 vor** începe screening-ul la o vârstă cu 5 ani mai tânără ca vârsta pacientului diagnosticat și va continua până la 70 de ani inclusiv. [8]

În Cadrul Centrului de Screening colonoscopic pacienții pot efectua colonoscopia cu sedare sau fară sedare. Atunci când medicul de familie programează pacientul la colonoscopie el discută și analizează metodele de medicație și hotărăsc împreună, menționând acest fapt când efectuiază programarea la Centrul Colonoscopic.

Pentru efectuarea colonoscopiei cu sedare pacientul va efectua cu 10-14 zile înainte de colonoscopie următoarele analize:

1. Analiza generală de sânge
2. Analiza biochimică a sângelui
3. Coagulograma
4. Electrocardiograma cu descriere

Deoarece colonoscopia are loc ambulator mai jos sunt enumerate criteriile de acceptare a pacienților pentru anestezie în ambulator:

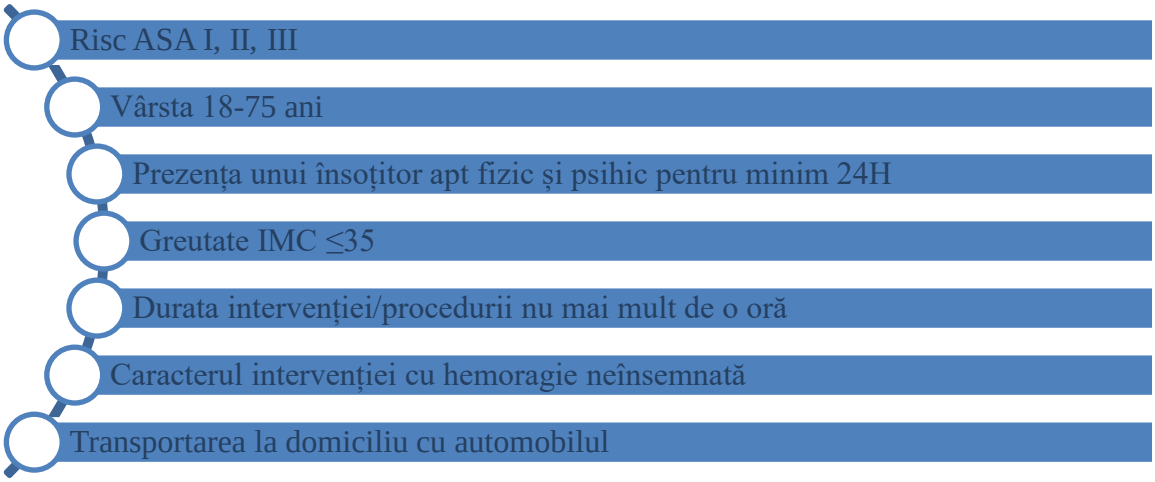


Figura 1. Criteriile pentru sedare în afara sălii de operație

De-a lungul activității Centrului Colonoscopic toți mai mulți pacienți solicit colonoscopia cu sedare pentru a reduce anxietatea și disconfortul asociat colonoscopiei. O parte din pacienți care au încercat să facă colonoscopie fară sedare și nu au reușit să aibă o investigație complete au repetat colonoscopia deja cu sedare și au menționat că nu ar mai face niciodato colonoscopie fără sedare.

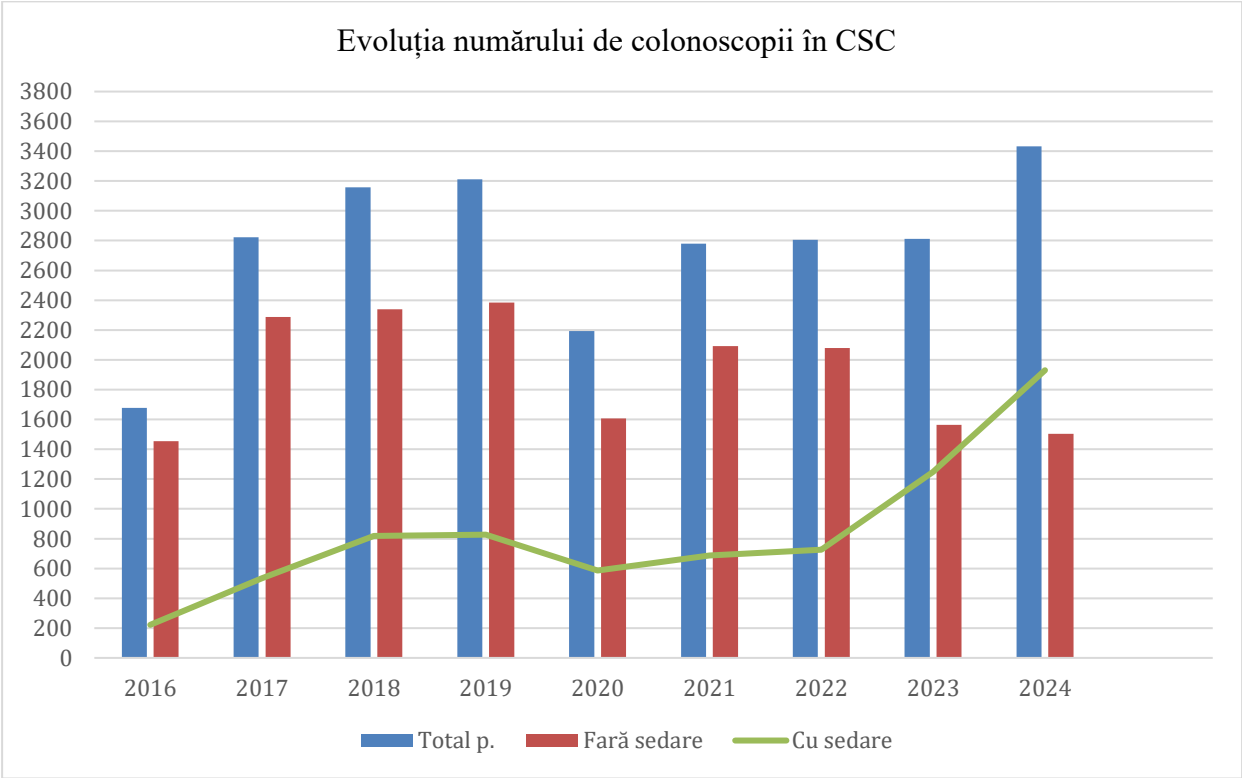


Figura 2. Evoluția pacienților în cadrul CSC

Astfel putem observa că colonoscopia cu sedare îmbunătățește semnificativ experiența pacientului, reducând anxietatea și disconfortul/durerea asociat colonoscopiei. Aceasta se traduce printr-o complianță crescută la programele de screening, cee ace poate avea impact direct asupra depistării precoce a cancerului colorectal.

Pe de altă parte, utilizarea sedării presupune resurse suplimentare ca personal calificat, echipamente de monitorizare și costuri mai mari. Totuși dacă luăm în considerare beneficiile pe termen lung- creșterea participării și reducerea mortalității- sedarea poate fi considerată o strategie eficientă și justificată.

Avantajele colonoscopiei cu sedare în ambulator sunt urmatoarele:

1. Confortul pacientului – sedarea reduce semnificativ percepția durerii și a anxietății asociate durerii, astfel pacientul are o experiență mai plăcută și mai puțin traumatizantă, ceea ce scade teama către colonoscopiile viitoare.

2. Îmbunătățirea complianței la screening – deoarece mulți pacienți evită colonoscopia din cauza fricii și a durerii. Posibilitatea efectuării investigației sub sedare determină o rată mai mare de participare la programele de screening.

3. Calitatea superioară a exploarării – fiindcă relaxarea pacientului permite medicului endoscopist să realizeze o examinare mai completă și mai atentă datorită reducerii contracțiilor dureroase sau a miscărilor bruște care pot afecta vizibilitatea.

4. Reducerea stresului psihologic – sedarea oferă un efect anxiolitic, foarte important pentru pacienții care vin cu teamă la procedură, poate prevenamintirile negatie și stresul post-procedual.

Concluzii

Colonoscopia de screening sub sedare s-a dovedit a fi o obțiune cu beneficii multiple, atât pentru pacient cât și pentru sistemul medical. Practica arată că utilizarea sedării îmbunătățește semnificativ confortul și acceptabilitatea procedurii, determinând o experiență pozitivă și reducând bariera psihologică legată de teama de durere și disconfort.

Creșterea satisfacției pacientului se reflectă direct în complianța mai bună la programele de screening colorectal. Pacienții care experimentează o colonoscopie sub sedare declară într-o proporție mult mai mare că ar repeta procedura atunci când este recomandat, ceea ce contribuie la continuarea și eficiența monitorizării.

Astfel, colonoscopia de screening sub sedare nu este doar o procedură mai confortabilă, ci o strategie de sănătate publică eficientă, care poate contribui la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la reducerea numărului și complicațiilor cancerului colorectal.

Bibliografie:

1. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018 Nov;103:356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub 2018 Aug 9.

3. Gheorghe L, Gheorghe C, Cazacu M. Cancerul colorectal. In: Grigorescu M, editor. Tratat de Gastroenterologie. București: Editura Medicala Naţională; 2001. p. 139-173.

4. Levin B. Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. In: Willett CG. editor: Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract. Atlas of Clinical Oncology. Hamilton, London: B.C. Decker Inc; 2001. p. 45-53.

5. . Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. // Ann Oncol. 2018 Apr 1;29(4):1016-1022. doi: 10.1093/annonc/mdy033.

6. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology. 1997: 12: 594-642.

7. Colorectal cancer. Annals of Oncology 29: 44–70, 2018, doi:10.1093/annonc/mdx738, Published online 16 November 2017. https://academic.oup.com/annonc/articleabstract/29/1/44/4634047 by guest on 06 September 2018

8. https://onco.md/centrul-colonoscopic/

MANAGEMENTUL ÎNGRIJIRII PACIENTULUI DUPĂ RECONSTRUCȚIA CHIRURGICALĂ A PLANȘEULUI BUCAL ÎN CANCERUL ORAL: ROLUL ASISTENTULUI MEDICAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

https://doi.org/10.67266/onco25.117

Remizovschi Nadejda, asistenta medicală superioară

[1] IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere: Cancerul cavității bucale, incluzând tumori ale buzei, limbii, planșeului bucal, gingiilor și palatului rămâne o problemă importantă de sănătate publică în Republica Moldova.

Scop: Descrierea, din perspectiva practicii de nursing, a managementului postoperator după reconstrucția planșeului bucal, cu integrarea protocoalelor de monitorizare, îngrijire a căilor aeriene, nutriție enterală și suport psihologic, conform practicii curente din IMSP Institutul Oncologic și recomandărilor OMS/IARC.

Materiale și Metode: Prezentare de caz clinic și sinteză protocolară pentru primele 72 de ore postoperator.

Rezultate: Aplicarea unui program standardizat de monitorizare a lamboului și a căilor aeriene, analgezie multimodală, îngrijirea traheostomei, profilaxia complicațiilor infecțioase și tromboembolice și inițierea precoce a alimentației prin sondă nazo-gastrică au asigurat stabilitatea hemodinamică, viabilitatea lamboului și controlul durerii, facilitând tranziția către recuperarea funcțională.

Concluzii: Este necesară implementarea unui plan de nursing structurat, corelat cu factorii de risc locali (consum de tutun, alcool) și cu recomandările OMS privind depistarea precoce, care ar putea facilita și îmbunătăți semnificativ rezultatele și calitatea vieții pacienților cu cancer oral.

Cuvinte-cheie: cancer oral; reconstrucția planșeului bucal; nursing; sănătatea cavității bucale; OMS/IARC.

Patient care management after surgical reconstruction of the floor of the mouth in oral cancer: the role of the nurse in the Republic of Moldova

Remizovschi Nadejda, superior medical assistant

[1] IMSP Oncological Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Summary

Introduction: Oral cancer, including tumors of the lip, tongue, floor of the mouth, gums, and palate remains a significant public health problem in the Republic of Moldova.

Aim of the study: The description, from a nursing practice perspective, of the postoperative management after oral floor reconstruction, with the integration of monitoring protocols, airway care, enteral nutrition and psychological support, according to current practice in the Oncological Institute and WHO/IARC recommendations.

Materials and Methods: Clinical case report and protocol synthesis for the first 72 hours postoperatively.

Results: Application of a standardized flap and airway monitoring program, multimodal analgesia, tracheostomy care, prophylaxis of infectious and thromboembolic complications, and early initiation of nasogastric tube feeding ensured hemodynamic stability, flap viability, and pain control, facilitating the transition to functional recovery.

Conclusion: It is necessary to implement a structured nursing plan, correlated with local risk factors (tobacco smoking, alcohol) and with WHO recommendations on early detection, which could significantly facilitate and improve the outcomes and quality of life of patients with oral cancer.

Key-words: oral cancer; reconstruction of the floor of the mouth; nursing; oral health; WHO/IARC.

Introducere

Cancerul cavității bucale se referă la tumorile maligne ale buzei, altor părți ale gurii și orofaringelui. La nivel global, în 2022 au fost estimate aproximativ 389.846 cazuri noi și 188.438 decese cauzate de cancer de buză și cavitatea orală, boala fiind mai frecventă și mai letală la bărbați și crescând odată cu vârsta. În Republica Moldova, conform Profilului OMS de sănătate orală (2022), în 2020 s-au estimat 277 cazuri noi de cancer al buzei și cavității bucale (rata de incidență totală 4,4/100.000; femei 0,8/100.000 – 32 cazuri; bărbați 9,2/100.000 – 245 cazuri). Factorii de risc majori rămân consumul de tutun și alcool (utilizare curentă a tutunului 28,7% la populația ≥15 ani; consumul mediu anual de alcool 12,9 litri de alcool pur per adult). În practica clinică locală, multe cazuri sunt diagnosticate tardiv, iar reconstrucțiile microvasculare ale planșeului bucal sunt frecvente în stadiile avansate. Acest articol sintetizează rolul asistentului medical în perioada postoperatorie imediată și precoce după reconstrucția planșeului bucal, cu accent pe protocoale aplicabile în contextul IMSP Institutul Oncologic.

Materiale și metode

Lucrarea prezintă o vinietă clinică reprezentativă pentru practica secției. Se prezintă cazul unui pacient de 62 de ani, sex masculin, carcinom scuamos al planșeului bucal (pT3N1M0), tratat prin hemiglossectomie parțială, limfadenectomie cervicală și reconstrucție cu lambou liber radial antebrahial, cu anastomoze microvasculare. Intervențiile de nursing sunt organizate după modelul NANDA–NIC–NOC pentru primele 72 de ore postoperator. Monitorizarea lamboului a inclus inspecția culorii, temperaturii și turgorului, testul de reperfuzie capilară și evaluarea sângerării la puncție; parametrii vitali au fost urmăriți la intervale programate, iar căile aeriene au fost asigurate prin traheostomă temporară. Alimentația a fost inițiată enteral (sondă nazo-gastrică), cu progresie după toleranță. Au fost respectate toate protocoalele clinice de îngrijire, iar pacientul a prezentat un pronostic favorabil, fiind ulterior externat.

Protocoale clinice de îngrijire (primele 72 de ore)

Protocol 1 - Monitorizarea lamboului liber microanastomozat

Primele 24 h: verificări orare ale culorii, temperaturii, turgorului și timpului de umplere capilară; ascultare/sondare venă pentru thrill (dacă este cazul).

Orele 24–48: verificări la 2–4 ore; continuarea evaluării perfuziei; raport imediat la modificări (paloare, cianoză, congestie, temperatură scăzută, capillary refill >3 sec).

Menținerea poziției semi-Fowler; evitarea presiunii/compresiei pe pedicul; menținerea normotermiei și a unei TA medii adecvate perfuziei lamboului.

Protocol 2 - Managementul căilor aeriene și al traheostomei

Asigurarea fixării canulei; aspirarea blândă a secrețiilor la nevoie; umidificare; schimbarea pansamentului zilnic.

Pulsoximetrie continuă în primele 24–48 h; oxigenoterapie conform prescripției.

Pregătirea trusei de urgență la pat (mandren, canulă de rezervă, aspirator funcțional).

Protocol 3 - Analgezie și confort

Evaluarea durerii (scara VAS); analgezie multimodală conform prescripției; reevaluare la 30–60 min după administrare.

Reducerea stimulilor anxiogeni; sprijin la schimbarea poziției și igienă personală; evitarea presiunii pe zona reconstruită.

Protocol 4 - Nutriție enterală prin sondă nazo-gastrică (SNG)

Verificarea poziției SNG (auscultație/aspirat; radiografie dacă este necesar).

Alimentație fracționată, izocalorică/hiperproteică; monitorizarea toleranței (reziduu gastric, greață, vărsături).

Igiena orală cu soluții antiseptice neiritante, sprayuri hidratante; evitarea alcoolului în apă de gură.

Protocol 5 - Profilaxia complicațiilor și îngrijirea plăgii

Antibioterapie/antiinflamatoare/antitrombotice conform prescripției; mobilizare precoce în siguranță.

Toaletă zilnică a plăgii; pansament steril; semne de infecție (roșeață, edem, secreții purulente) – notificare imediată.

Educație pentru prevenirea traumei locale (periaj blând, evitarea alimentelor tari).

Plan de nursing (NANDA–NIC–NOC)

Diagnostice NANDA	**Intervenții NIC**	**Rezultate NOC**
Risc de obstrucție a căilor aeriene	Îngrijirea traheostomei; aspirarea secrețiilor; poziție semi-Fowler; monitorizare SpO_2	Ventilație adecvată; saturație ≥94%; absența episoadelor de hipoxie
Durere acută	Analgezie multimodală; evaluare VAS; tehnici de relaxare	Scăderea scorului VAS cu ≥3 puncte; confort raportat de pacient
Risc de perfuzie tisulară inadecvată a lamboului	Monitorizare orară a perfuziei (culoare, temperatură, refill capilar); menținerea TA medie; prevenirea presiunii	Semne de perfuzie adecvată; absența necrozei parțiale/totale
Risc de infecție	Asepsie la pansamente; profilaxie antibiotică conform prescripției; igienă orală	Absența febrei; plăgi curate; markeri inflamatori în scădere
Nutriție dezechilibrată: sub necesar	Alimentație enterală progresivă; monitorizare greutate/albumină; consult nutriție	Aport proteic/energetic atins; stabilitate ponderală

Rezultate

În cazul prezentat, aplicarea protocoalelor a condus la: menținerea permeabilității căilor aeriene fără episoade de desaturare, parametri de viabilitate ai lamboului în limite normale pe tot parcursul primelor 72 de ore, control adecvat al durerii cu scăderea VAS de la 7 la 3 în primele 24 h, absența semnelor de infecție locală, toleranță bună la nutriția enterală și mobilizare progresivă. Pacientul a fost transferat din secția ATI în ziua a treia postoperator.

Discuții

Monitorizarea intensă a lambourilor libere în primele 24–48 de ore este esențială pentru identificarea precoce a complicațiilor vasculare, iar frecvența controalelor poate fi orară în primele 24 h, apoi la 2–4 ore. Integrarea îngrijirii căilor aeriene, a analgeziei multimodale și a profilaxiei tromboembolice reduce riscul de eșec al reconstrucției și de morbiditate. În Republica Moldova, povara cancerului oral este

influențată de prevalența ridicată a consumului de tutun și alcool, iar Profilul OMS indică absența unui plan național operațional de sănătate orală și lipsa screening-ului sistematic în asistența primară; aceste lacune pot întârzia depistarea. Recomandările OMS (Raportul global de stare 2022; fișa tematică actualizată) și evaluarea IARC (Handbook 2023) susțin intervențiile de prevenție primară (controlul tutunului și alcoolului, vaccinarea anti-HPV, igiena orală) și secundară (recunoașterea leziunilor precanceroase; trimitere rapidă). Implementarea de trasee clinice și formarea personalului din stomatologie și medicină de familie pot îmbunătăți depistarea precoce și accesul la tratament multidisciplinar.

Concluzii

Un plan de nursing standardizat, centrat pe monitorizarea perfuziei lamboului, managementul căilor aeriene și al durerii, profilaxia complicațiilor și suportul psihologic, este indispensabil în primele 72 de ore după reconstrucția planșeului bucal. Adaptarea protocoalelor la contextul Republicii Moldova și consolidarea componentelor de prevenție și depistare precoce recomandate de OMS/IARC pot reduce mortalitatea și pot îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

Bibliografie:

1. World Health Organization. Global Oral Health Status Report 2022. Geneva: WHO; 2022.
2. World Health Organization. Oral health – Fact sheet (updated 17 Mar 2025).
3. WHO Regional Office/WHO. Republic of Moldova – Oral Health Country Profile (2022): lip and oral cavity cancer: 277 cases; ASIR total 4.4/100.000; females
4. 0.8/100.000 (32 cases); males 9.2/100.000 (245 cases).
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today – Lip and Oral Cavity (GLOBOCAN 2022).
6. Salgado CJ, et al. Postoperative Care and Monitoring of the Reconstructed Head and Neck Patient. Semin Plast Surg. 2010.
7. Kohlert S, et al. Postoperative Free-Flap Monitoring Techniques. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2019.
8. IMSP Institutul Oncologic. Managementul îngrijirii pacientului după reconstrucția planșeului bucal în cancerul oral – material de curs/ prezentare (Secția Tumori cap și gât).

ROLUL ASISTENTULUI MEDICAL ÎN OPTIMIZAREA CALITĂȚII VIEȚII ȘI REDUCEREA MORBIDITĂȚII LA PACIENTELE CU CANCER GINECOLOGIC TRATAT CHIRURGICAL

https://doi.org/10.67266/onco25.118

Lucia Coșcodan[1], asistentă medicală

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, secția ginecologie

Rezumat. Cancerele ginecologice (cancerul de col uterin, cancerul de corp uterin și cancerul ovarian) constituie o problemă majoră de sănătate atât la nivel mondial, cât și la nivel național, cu sute de mii de cazuri noi raportate anual. În Republica Moldova, aceste afecțiuni se situează printre primele cauze oncologice la femei, cancerul de col uterin înregistrând, în anul 2023, un număr de 315 cazuri noi diagnosticate. Tratamentul chirurgical al acestor tipuri de cancer (precum histerectomia totală, anexitomia, limfadenectomia pelvină sau omentectomia) are un impact semnificativ asupra sănătății fizice și psihice a pacientelor. Intervențiile chirurgicale majore la nivelul pelvisului pot determina durere acută, complicații postoperatorii (hemoragii, infecții, tromboembolism) și pot genera sechele pe termen lung (durere cronică, limfedem), care afectează considerabil calitatea vieții. Totodată, pierderea funcțiilor reproductive și modificările imaginii corporale asociate pot produce reacții psihologice negative, precum anxietate, depresie, nesiguranță și disfuncții sexuale. În acest context, rolul asistentului medical este unul esențial – ca membru activ al echipei multidisciplinare – pentru a asigura o recuperare optimă postoperatorie și pentru a susține calitatea vieții pacientelor. Numeroase studii demonstrează că intervențiile complexe de nursing contribuie la îmbunătățirea semnificativă a recuperării postchirurgicale, reduc incidența complicațiilor, scurtează durata spitalizării și sporesc bunăstarea psihologică a pacientelor. Scopul prezentului articol este de a evidenția rolul complex al asistentului medical în reducerea morbidității postoperatorii și în optimizarea calității vieții femeilor diagnosticate cu cancer ginecologic, bazându-se atât pe date teoretice din literatura de specialitate, cât și pe o analiză retrospectivă efectuată în spitalul oncologic, secția ginecologie din Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: cancer ginecologic, asistent medical, calitatea vieții, morbiditate postoperatorie, ERAS.

Abstract: Gynecologic malignancies (cervical, endometrial, and ovarian cancers) are among the most prevalent cancers in women worldwide and in the Republic of Moldova. Their surgical treatment (hysterectomy, lymphadenectomy, oophorectomy, omentectomy, etc.) can significantly impact patients' physical and mental health. Major pelvic surgeries carry risks of postoperative morbidity (infections, hemorrhage, thromboembolism) and long-term sequelae (chronic pain, lymphedema) that adversely affect quality of life , while body image changes and loss of fertility often lead to anxiety, depression and sexual dysfunction. Nurses have a strategic role in the multidisciplinary team to enhance recovery and support patient quality of life. Comprehensive nursing interventions have been shown to significantly improve postoperative recovery, reduce complications and hospital stay, and enhance patients' well-being . This article aims to present the multifaceted role of nurses in reducing postoperative morbidity and optimizing the quality of life of gynecologic oncology patients, supported by theoretical evidence and a retrospective study on patients in the Republic of Moldova.

Keywords: gynecologic cancer, nursing, quality of life, postoperative morbidity, ERAS.

Cancerele ginecologice, în special cancerul colului uterin, cel endometrial (al corpului uterin) și cel ovarian, se numără printre cele mai frecvente și letale afecțiuni oncologice la femei la nivel global. Din

punct de vedere epidemiologic, cancerul de col uterin ocupă locul 4 în lume ca incidență, cu aproximativ 570.000 de cazuri noi și 311.000 de decese raportate în 2018. Cancerul endometrial se clasează pe locul 6, iar cancerul ovarian pe locul 7 în ceea ce privește frecvența, acesta din urmă fiind deosebit de grav datorită ratei ridicate de mortalitate, provocând circa 140.000 de decese anual.

În special în Europa de Est, cancerul cervical reprezintă a doua cauză principală de deces oncologic în rândul femeilor. Această tendință se regăsește și în Republica Moldova, unde aceste maladii ocupă poziții fruntașe în structura morbidității. Astfel, cancerul de col uterin se situează pe locul 2 (cu o rată a incidenței de ~17,8 la 100.000 de femei, echivalentul a 372 de cazuri noi în 2018), iar cancerul de corp uterin și cel ovarian se regăsesc între primele 5-7 localizări ca frecvență la femei. Conform datelor Institutului Oncologic, în anul 2023 au fost diagnosticate 315 femei cu cancer de col uterin în țara noastră, ceea ce reflectă povara persistentă a acestei boli.

Intervențiile chirurgicale reprezintă o componentă centrală a tratamentului curativ pentru majoritatea cancerelor ginecologice. Operații precum, histerectomia totală (cu sau fără anexe), limfadenectomia pelvică și paraaortică și omentectomia (în cancerele ovariene) asigură controlul local al bolii și stadializarea, însă concomitent induc o serie de efecte adverse acute și pe termen lung. Stresul chirurgical major determină o cascadă de modificări fiziologice – catabolism accentuat, hipoxie tisulară relativă, hipercoagulabilitate, alterarea funcției pulmonare și intestinale – care predispun la complicații postoperatorii. Printre cele mai importante morbidități asociate se numără: infecțiile (inclusiv infecții de plagă chirurgicală și infecții urinare), hemoragiile postoperatorii, complicațiile tromboembolice (tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară), leziunile iatrogene (ureterale, intestinale – mai ales în chirurgia carcinomului ovarian avansat) și durerea acută dificil de controlat. În lipsa unor măsuri adecvate, rata infecțiilor de plagă în chirurgia oncoginecologică poate varia între 5% și 35% , aceste infecții conducând la creșterea morbidității, a duratei de spitalizare și a necesității de re-intervenții. De asemenea, extirparea ganglionilor limfatici pelvini și paraaortici, frecvent necesară pentru stadializare, poate cauza limfedemul extremităților inferioare – o afecțiune cronică ce răspunde dificil la tratament și care afectează sever calitatea vieții pacientelor. Din punct de vedere psiho-emoțional, pacientele cu cancer ginecologic trec printr-un proces dificil de adaptare. Diagnosticul de cancer și intervențiile mutilante (precum pierderea uterului, ovarelor și, implicit, a fertilității) se asociază frecvent cu anxietate, depresie, sentiment de pierdere a feminității, perturbarea imaginii corporale și tulburări de sexualitate . Calitatea vieții acestor paciente poate fi profund afectată pe multiple planuri: fizic (prin simptome și limitări funcționale), psihologic, social și sexual.

Noțiunea de calitate a vieții (QoL) în oncologie este definită de Organizația Mondială a Sănătății ca percepția individului asupra poziției sale în viață, în contextul sistemului de valori și culturi în care trăiește și în raport cu obiectivele, așteptările și preocupările sale. În medicină, calitatea vieții înglobează starea de bine fizică, psihică și socială a pacientului, precum și capacitatea acestuia de a-și desfășura activitățile cotidiene obișnuite. Astfel, calitatea vieții este un indicator esențial al rezultatului tratamentului oncologic, alături de supraviețuire, și ar trebui monitorizată atât de către medici, cât și de personalul de îngrijire. Diverse instrumente standardizate (chestionare sau indicele specific de simptomatologie) sunt disponibile pentru a evalua QoL pe dimensiuni variate: starea fizică (energie, durere, simptome), starea emoțională (anxietate, depresie), funcționarea socială și familială, precum și funcția sexuală. Îmbunătățirea QoL la pacientele oncologice ginecologice presupune intervenții holistice, adresând nu doar vindecarea bolii, ci și reabilitarea fizică (recăpătarea funcțiilor, controlul durerii, mobilitate), suportul psihologic și reinserția socială.

În acest demers complex, asistentul medical are un rol central și multidisciplinar: el este în prima linie a monitorizării pacientelor, a prevenirii complicațiilor, a educației pentru sănătate și a suportului psiho-social. Față de alte categorii de personal, asistenta medicală petrece cel mai mult timp la patul

bolnavei, observând continuu evoluția acesteia și putând interveni prompt. Prin competențe de îngrijire specializată, comunicare terapeutică și consiliere, asistenții medicali contribuie la reducerea riscurilor postoperatorii și la creșterea satisfacției pacientelor față de îngrijiri. Protocoalele moderne de recuperare postoperatorie accelerată (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery) subliniază importanța intervențiilor de nursing în toate etapele perioperatorii, de la pregătirea preoperatorie până la recuperarea la domiciliu. Prin aplicarea corectă a acestor protocoale bazate pe dovezi – ce includ educația preoperatorie a pacientei, optimizarea analgeziei, mobilizarea timpurie, profilaxia tromboembolică și îngrijirea riguroasă a plăgii – s-a demonstrat scăderea duratei de spitalizare, a intensității durerii și a ratei complicațiilor, fără creșterea ratelor de readmisie sau mortalitate. Așadar, investiția în formarea și implicarea activă a asistenților medicali în implementarea acestor măsuri conduce direct la reducerea morbidității postoperatorii și la îmbunătățirea calității vieții pacientelor oncologice.

Responsabilitățile asistentului medical după intervenția chirurgicală se concentrează pe monitorizare, prevenirea complicațiilor, managementul simptomelor (precum durerea, greața) și suportul general al pacientei în vederea reechilibrării homeostaziei. Imediat după operație, asistenta preia pacienta din sala de operații împreună cu anestezistul și asigură transportul și instalarea în siguranță a acesteia în secția de terapie intensivă sau în secția de ginecologie. Pe parcursul transferului și în primele ore, asistenta verifică permeabilitatea tuburilor de dren, a sondelor și a liniilor intravenoase pentru a evita compresia sau deplasarea lor. De asemenea, se evaluează poziția pacientei (inițial decubit dorsal, ulterior se poate poziționa semișezând sau lateral pentru confort și drenaj pulmonar) și se asigură un mediu optim (ex. cameră încălzită la ~18-20°C pentru a preveni hipotermia).

Monitorizarea pacientei operate este continuă și sistematică. Asistenta urmărește aspectul general (culoarea tegumentelor și mucoaselor, temperatura extremităților, nivelul de conștiență și calm sau agitație) – indicatori care pot semnala perfuzia tisulară inadecvată sau complicații precum hemoragia internă ori șocul. Totodată, parametrii fiziologici sunt evaluați periodic și documentați: tensiunea arterială, frecvența și ritmul pulsului (orice tahicardie sau bradicardie fiind raportată medicului), frecvența respiratorie și caracterul respirației, temperatura (se va monitoriza dimineața și seara, cu o atenție deosebită pentru detectarea precoce a frisonului sau a hipotermiei, semne posibile de infecție sau de șoc). Diureza trebuie monitorizată atent. În mod normal, prima micțiune spontană apare la aproximativ 6 ore după intervenția chirurgicală; absența ei poate sugera retenție urinară, fie prin atonie vezicală de cauză vagală imediat postoperator, fie ca urmare a suprimării cateterului urinar. Dacă pacienta este sondată, asistenta verifică diureza, asigurându-se că tubul nu este obstruat și că vezica se golește corespunzător, cu un debit satisfăcător (≥30 ml/oră). Manipularea sondei trebuie realizată în condiții stricte de asepsie, deoarece menținerea prelungită a cateterului crește riscul de infecție urinară. De altfel, în acord cu ghidurile actuale, cateterele urinare trebuie menținute cât mai puțin timp posibil postoperator, ideal sub 24 de ore, tocmai pentru a minimiza infecțiile urinare asociate.

Observarea semnelor de alarmă revine tot asistentei, care trebuie să recunoască prompt manifestările unor complicații incipiente și să acționeze conform protocolului. De exemplu, paloarea marcată, tahicardia și scăderea tensiunii pot semnala o hemoragie internă sau șoc hipovolemic, necesitând alertarea urgentă a medicului, pregătirea materialelor de resuscitare volemică și verificarea plăgii chirurgicale pentru sângerare. Cianoza buzelor sau a tegumentelor indică hipoxie, impunând administrare suplimentară de oxigen și evaluarea căilor aeriene: febra >38°C apărută la 2-3 zile postoperator poate sugera o infecție (pulmonară, urinară sau a plăgii), necesitând investigații (ex. hemoleucogramă, examene de cultură) și instituirea precoce a terapiei antimicrobiene după indicațiile medicale. Asistenta are responsabilitatea de a raporta aceste modificări de parametri și de a iniția măsurile de prim ajutor sau de susținere a funcțiilor vitale până la intervenția medicului.

În rezumat, asistenta medicală este gardianul stării pacientei postoperatorii, îndeplinind un rol complex de supraveghere, îngrijire și comunicare. Prin observații clinice atente și evaluări periodice, asistenta se asigură că pacienta își păstrează funcțiile vitale stabile și că orice abatere de la normal este imediat corectată. După cum arată și literatura de specialitate, supravegherea postoperatorie realizată de asistente are un impact direct în reducerea complicațiilor și îmbunătățirea prognosticului – de exemplu, un studiu recent a evidențiat că aplicarea unui set de intervenții de nursing bazate pe ERAS a scăzut semnificativ rata complicațiilor postoperatorii (inclusiv infecții pulmonare și tromboze venoase) și a redus durata de spitalizare la pacientele oncologice ginecologice.

Pe lângă latura strict medicală, asistenta oferă și suport personal și emoțional pacientei. În perioadele de disconfort și anxietate de după operație, atitudinea empatică și disponibilitatea de comunicare a asistentului contribuie la confortul psihic al femeii. Asistenta explică pacientei procedurile de îngrijire, o reasigură când apar temeri și încurajează feedback-ul acesteia privind simptomele resimțite. Un aspect particular în chirurgia ginecologică este impactul asupra imaginii corporale și al feminității: spre exemplu, după o intervenție radicală (precum histerectomia totală cu anexectomie), pacienta se poate confrunta cu sentimente de pierdere (legate de fertilitate, de identitatea de femeie) și cu îngrijorări privind viața sexuală sau reacția partenerului. Obligația asistentului medical este să recunoască aceste nevoi psihologice și să abordeze cu delicatețe subiectele respective, oferind informații corecte și sprijin emotional. Obiectivul îngrijirii este ca pacienta să fie capabilă să accepte noua sa imagine corporală și să se adapteze la schimbările survenite.

În concluzie, asistentul medical are un rol integrativ și esențial în îngrijirea postoperatorie, fiind pivot al procesului de recuperare. Acțiunile sale variază de la vigilență clinică și proceduri tehnice la oferirea de suport emoțional. Importanța acestui rol este amplificată de protocoalele ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), un set de măsuri concepute pentru a reduce efectele adverse post-chirurgicale prin implementarea riguroasă a unor intervenții interdependente.

Conceptul ERAS (Recuperare Îmbunătățită după Chirurgie) reprezintă o schimbare de paradigmă în îngrijirea preoperatorie, trecând de la practica tradițională (care implica post prelungit, mobilizare tardivă și utilizare liberală a opioidelor) la o abordare standardizată, științific fundamentată, menită să reducă stresul chirurgical și să grăbească recuperarea. ERAS a fost inițial implementat în chirurgia colorectală, însă succesul său a condus la extinderea principiilor în multiple specialități, inclusiv în chirurgia ginecologică și ginecologică oncologică. Societatea ERAS internațională a publicat ghiduri specifice pentru îngrijirea perioperatorie în ginecologie, actualizate ultima dată în 2019 și 2023, care detaliază elementele optime de îngrijire pre-, intra- și postoperatorie pentru aceste paciente. În esență, un protocol ERAS în ginecologie cuprinde o serie de măsuri multi-modale aplicate interdisciplinar: pregătirea preoperatorie a pacientei (informații, optimizarea statusului nutrițional și metabolic), tehnici anestezice și chirurgicale menite să reducă trauma (anestezie regională, chirurgie minim invazivă), precum și intervenții postoperatorii orientate spre o recuperare rapidă (managementul eficient al durerii, reluarea timpurie a alimentației și mobilizării, profilaxia complicațiilor).

În chirurgia ginecologică, aplicarea principiilor ERAS are unele particularități. Pacientele ginecologice pot fi tinere sau vârstnice, cu patologii benigne (fibroame uterine, endometrioză etc.) sau maligne (cancere ginecologice) – protocoalele trebuie deci adaptate contextului. De exemplu, în chirurgia oncologică majoră (cum este citoreducția pentru cancer ovarian), inciziile extinse și potențialul risc trombotic ridicat impun un accent deosebit pe controlul durerii și tromboprofilaxia prelungită. ERAS recomandă în aceste cazuri profilaxie anticoagulantă extinsă 28 de zile postoperator la pacientele cu risc înalt (precum cele cu cancer ovarian avansat), dat fiind că riscul tromboembolic rămâne crescut și după externare. Un alt exemplu: chirurgia ginecologică implică adesea utilizarea sondelor urinare – ghidurile ERAS specifică înlăturarea timpurie a cateterului (sub 24h) pentru a preveni infecțiile urinare, chiar și

la pacientele cu chirurgie pelvină (dacă nu există contraindicații urologice). De asemenea, se subliniază evitarea pe cât posibil a drenajelor și a tuburilor nazogastrice de rutină, deoarece acestea pot crește disconfortul și riscul de complicații (infecții, ileus); în schimb, se preferă o chirurgie atraumatică și un control bun al durerii care să permită mobilizarea și alimentarea fără aceste dispozitive.

Unul din pilonii ERAS este analgezia multimodală și reducerea utilizării opioidelor. În ginecologie, la fel ca în alte specialități, durerea postoperatorie a fost clasic tratată cu opioide sistemice, însă acest lucru poate duce la efecte adverse (greață, ileus, sedare excesivă). Ghidurile moderne recomandă o abordare multimodală: combinarea analgezicelor non-opioide (AINS, acetaminofen) administrate preventiv și regulat, eventual agenți adjuvanți (gabapentin, dexametazonă) și tehnici regionale (anestezie epidurală sau blocuri nervoase locale) pentru a controla durerea fără a depinde exclusiv de morfinice. De exemplu, în chirurgia laparoscopică ginecologică, s-a demonstrat că un protocol ERAS bazat pe analgezie multimodală (fără opioide în administrare de rutină) oferă o ameliorare eficientă a durerii și recuperare mai rapidă comparativ cu îngrijirea convențională. În același timp, prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii (PONV) face parte din protocol – se aplică profilaxia cu mai multe antiemetice (de ex. ondansetron + dexametazonă) la paciente cu risc, pentru a facilita alimentația timpurie și mobilizarea.

Un alt element cheie este mobilizarea precoce. ERAS impune ridicarea pacientei din pat și reluarea mișcării în primele 24 de ore după operație (ideal chiar în primele 6-8 ore, dacă starea permite), deoarece repausul prelungit la pat este asociat cu complicații cum ar fi trombozele venoase, staza pulmonară (atelectazii, pneumonii) și întârzierea reluării transitului intestinal. În trecut, după o operație abdominală majoră, pacienta era ținută la pat adesea 2-3 zile; acum știm că mobilizarea în ziua 1 postoperator este sigură și benefică, inclusiv pentru paciente vârstnice sau după intervenții dificile, dacă analgezia este adecvată. Desigur, asistenta medicală are sarcina de a încuraja și ajuta mobilizarea în siguranță, aspect care va fi detaliat în capitolul următor.

Nu în ultimul rând, educația și consilierea pacientei sunt integrate în protocolul ERAS. O pacientă bine informată și pregătită psihologic pentru ceea ce implică recuperarea va fi mai cooperantă și mai puțin anxioasă. Studiile arată că educația perioperatorie reduce anxietatea și îmbunătățește satisfacția, putând chiar diminua percepția durerii și grețurilor. În ginecologie, asistenta medicală joacă un rol de educator – explică pacientei importanța mișcării imediate, a exercițiilor de respirație, a alimentației timpurii, o pregătește pentru eventuale inconveniente (de ex. prezența temporară a sondei urinare sau a drenajelor, durerea moderată care va fi ținută sub control, posibilele modificări emoționale). ERAS promovează și implicarea familiei în suportul pacientei, acolo unde este posibil, pentru a îi oferi acesteia un mediu psihologic favorabil recuperării .

Implementarea cu succes a ERAS necesită, pe lângă un protocol scris, și un mecanism de urmărire a complianței și a rezultatelor. În multe spitale, asistenta șefă sau asistenții coordonatori de program colectează date despre respectarea fiecărui element (de ex.: procentul pacientelor alimentate în primele 24h, procentul cu cateter urinar suprimat la timp, rata complicațiilor, durata medie de spitalizare) – aceste date sunt analizate în audituri interne regulate, pentru a identifica unde protocolul nu este urmat optim și a îmbunătăți performanța. Personalul de nursing, fiind cel mai aproape de pacientă și de acțiunile concrete de îngrijire, este în poziția ideală de a monitoriza aplicarea intervențiilor și de a documenta indicatorii cheie de recuperare.

În concluzie, programul ERAS adaptat pentru chirurgia ginecologică reprezintă un ansamblu de bune practici care au transformat modul tradițional de îngrijire postoperatorie. Implementarea ERAS necesită efort de echipă, însă continuitatea îngrijirilor și verificarea îndeplinirii elementelor protocolului cad în mare măsură în sarcina asistenților medicali.

Analiză aplicată a intervențiilor specifice în recuperarea postoperatorie ginecologică

În continuare vom prezenta principalele domenii de intervenție postoperatorie în care asistentul medical are atribuții esențiale, alături de exemple concrete de acțiuni de nursing conform protocoalelor actuale. Fiecare secțiune corespunde unei dimensiuni critice a îngrijirii: controlul durerii, prevenirea trombozelor, nutriția, mobilizarea, profilaxia infecțiilor, managementul dispozitivelor (drenuri, sonde), supravegherea funcțiilor eliminatorii și suportul psihologic. Abordarea integrată a tuturor acestor aspecte constituie strategia optimă pentru recuperarea accelerată.

Analgezia multimodală în recuperarea postoperatorie

Controlul eficient al durerii postoperatorii este o prioritate absolută în îngrijirea pacientei, deoarece durerea necontrolată nu doar provoacă suferință, dar are și efecte fiziologice negative (tahicardie, hipertensiune, creșterea consumului de oxigen, stres metabolic) și psihologice (anxietate, insomnie) care pot întârzia vindecarea. Studii clinice au arătat că durerea severă postoperatorie prelungită se asociază cu risc crescut de complicații, mobilizare întârziată și spitalizare prelungită. Prin urmare, asistenta medicală trebuie să se asigure că pacienta primește o analgezie optimă, adoptând o abordare multimodală conform protocoalelor actuale.

Conceptul de analgezie multimodală presupune utilizarea concomitentă a mai multor clase de analgezice și tehnici, acționând pe căi diferite ale durerii, pentru a obține un efect aditiv sau sinergic și a reduce necesarul de opioide. În practică, schema tipică include:

Administrarea regulată (la intervale fixe) de analgezice non-opioide: de exemplu paracetamol 1 g la 8 ore și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) intravenos (ketorolac 30 mg la 8 ore, sau ibuprofen, etc.), dacă nu există contraindicații. Acestea oferă un fond analgezic constant și scad intensitatea de bază a durerii.

Administrarea anticipată (preemptivă): un AINS sau paracetamol poate fi dat chiar înainte ca efectul anesteziei să dispară, pentru a preveni instalarea durerii puternice. De asemenea, dexametazona i.v. administrată intraoperator poate contribui la reducerea durerii și a grețurilor postoperatorii, având efect adjuvant analgezic.

Opioidele cu acțiune rapidă (morfină, fentanil, tramadol etc.) se folosesc la necesitate, în doze adaptate ponderal, pentru episoadele de durere moderat-severă (VAS ≥ 4) care depășesc controlul obținut cu non-opioide. Se preferă administrarea controlată de pacient (PCA) atunci când este posibil – de exemplu pompa PCA cu morfină – pentru a evita supradozarea și a crește satisfacția pacientei (care își dozează medicația analgezică în funcție de propriile senzații, în limitele de siguranță presetate) .

Tehnici de anestezie regională: în chirurgie abdominală deschisă (ex: histerectomie abdominală totală) se poate utiliza cateter epidural pentru analgezie postoperatorie continuă (cu infuzie de anestezic local și opioid în doze mici) – aceasta oferă o analgezie excelentă și permite mobilizare precoce, însă necesită monitorizare atentă (tensiune, sensibilitate motorie).

Metode non-farmacologice: poziționarea confortabilă a pacientei, terapia prin căldură local (dacă nu este contraindicat), aplicarea de gheață pe incizie în primele 24h pentru a reduce edemațierea, tehnici de relaxare și respirație ghidată – toate acestea pot completa schema de analgezie.

Asistenta medicală are următoarele responsabilități practice în managementul durerii:

Evaluarea sistematică a durerii: folosind o scală de evaluare (numerică 0-10 sau vizuală analogă – VAS), la intervale regulate (ex. la fiecare 2-3 ore în prima zi) și ori de câte ori pacienta acuză durere. Evaluarea se notează în foaia de observație. Obiectivul este menținerea durerii la un nivel tolerabil (de obicei VAS ≤ 3 la repaus).

Administrarea promptă a analgezicelor conform prescripției: asigurarea orarului corect pentru medicamentele de fond (paracetamol/AINS) și administrarea dozelor de opioide la necesitate. Asistenta

verifică eficacitatea la 30-60 minute după administrare și, dacă durerea rămâne intensă, informează medicul pentru ajustarea dozelor sau medicamentelor.

Monitorizarea efectelor secundare ale analgeziei: sedare excesivă, depresie respiratorie (în cazul opioidelor), greață/vărsături (efecte opioide/AINS), constipație, retenție urinară (opioide). Asistenta trebuie să supravegheze saturația în O_2 și frecvența respiratorie la pacienta sub opioide, să aibă antidotul (naloxona) disponibil dacă apare depresie respiratorie, să administreze antiemetice profilactic sau terapeutic, să încurajeze hidratarea și mobilizarea pentru prevenirea constipației.

Educarea pacientei: informarea că durerea va scădea treptat în intensitate pe măsură ce se vindecă. De asemenea, asistenta poate încuraja pacientei tehnici precum respirația profundă și relaxarea musculară în timpul acceselor de durere, complementare medicamentelor.

Algoritm de management al durerii postoperatorii:

Durere ușoară (VAS 1-3): continuă analgezicele non-opioide la intervale regulate, evaluare periodică; fără opioide suplimentare.

Durere moderată (VAS 4-6): administrează doză suplimentară de opioid ușor (ex. tramadol i.v.) sau crește temporar rata PCA; adaugă eventual un adjuvant (dexketoprofen dacă nu s-a dat deja). Re-evaluare la 30 min.

Durere severă (VAS 7-10): evaluează rapid cauza (exclude o complicație – ex. hematom, compresiune); administrează opioid puternic (ex. morfină 2-3 mg i.v. bolus sau titrare până la calmare); solicită evaluarea medicului dacă durerea nu cedează la dozele maxime uzuale. Asigură suport respirator (O_2) dacă s-au dat doze mari de opioide și monitorizează atent semnele vitale.

Implementarea riguroasă a acestui plan analgezic multimodal duce la beneficii clinice cuantificabile. Într-un studiu comparativ, pacienții incluși într-un protocol de recuperare cu analgezie multimodală au raportat scoruri ale durerii semnificativ mai mici și o reluare mai rapidă a mobilizării față de lotul de pacienti cu îngrijire standard. De asemenea, s-a observat scăderea incidenței ileusului postoperator (prin reducerea opioidelor) și un somn mai bun peste noapte, ceea ce a contribuit la recuperarea funcțională mai promptă. Asistenta medicală, prin asigurarea acestui control optim al durerii, creează practic premisele pentru toate celelalte intervenții de recuperare – pacienta poate coopera la mobilizare timpurie, respiră mai eficient (scade riscul de complicații pulmonare) și este mai receptivă la alimentație și participare activă în îngrijirea proprie. Astfel, analgezia este un domeniu în care rolul strategic al asistentului este deosebit de evident, fiind puntea dintre tratamentul prescris și confortul real al pacientei.

Tromboprofilaxia la pacienta ginecologică operată

Pacientele supuse intervențiilor chirurgicale ginecologice, mai ales cele majore (histerectomii, chirurgie oncologică), prezintă un risc semnificativ de tromboembolism venos (TEV) postoperator, din cauza combinării factorilor de risc: status hipercoagulant temporar indus de chirugie, imobilizarea la pat, eventual obezitate sau malignitate asociată. Incidența trombozei venoase profunde (TVP) sau a emboliei pulmonare (EP) poate ajunge la 15-20% în absența profilaxiei, conform literaturii, motiv pentru care tromboprofilaxia este o componentă obligatorie a îngrijirilor postoperatorii. Rolul asistentului medical în acest domeniu constă atât în aplicarea măsurilor profilactice (mecanice și medicamentoase), cât și în monitorizarea semnelor clinice de tromboză și educația pacientei privind mobilizarea și terapia anticoagulantă.

Măsuri profilactice de bază: ghidurile internaționale recomandă o abordare combinată (profilaxie mecanică + profilaxie farmacologică) la majoritatea pacientelor cu risc moderat/înalt. Asistenta medicală se asigură că:

Dispozitivele de compresie pneumatică intermitentă sau ciorapii compresivi sunt aplicate corect imediat postoperator (de obicei din sala de operație). Ciorapii elastici trebuie să aibă mărimea potrivită și să fie fixați uniform pe picior. Pompele de compresie secvențială la nivelul gambelor sau picioarelor trebuie menținute în funcțiune până când pacienta se mobilizează frecvent singură.

Heparina cu greutate moleculară mică (HGMM) sau heparina nefracționată este administrată conform protocolului instituțional: de regulă prima doză la 6-8 ore după intervenție (dacă hemostaza e asigurată și nu sunt drenaje care contraindică), apoi zilnic (ex. enoxaparin 0.4 ml/40 mg s.c. o dată pe zi etc.). Asistenta verifică ordonanța și ora administrării, pregătește doza în seringă preumplută, explică pacientei procedura și efectuează injecția subcutanată (de obicei în țesutul celular subcutanat periombilical sau fața anterolaterală a coapsei), alternând locurile de administrare. Se notează ora administrării în foaie.

Hidratarea și mobilizarea precoce sunt încurajate, deoarece staza venoasă este agravată de deshidratare și imobilizare. Asistenta asigură un aport adecvat de lichide i.v./oral (cu ținta de a menține diureza >0,5 ml/kg/h) și stimulează mișcarea membrelor inferioare chiar la pat (exerciții de flexie/extensie ale picioarelor). Mobilizarea la marginea patului și ortostatismul cu sprijin se fac cât mai devreme posibil (detalii la secțiunea 2.4).

Ajustarea tromboprofilaxiei individual: La internare și postoperator, asistenta poate participa alături de medic la evaluarea riscului de TEV al pacientei (folosind scoruri sau criterii: vârstă >60, cancer, antecedente de TVP, trombofilie, obezitate, operație de durată >2h etc.). Dacă pacienta prezintă risc înalt (ex. chirurgie oncologică majoră, imobilizare prelungită, istoric de tromboză), se va continua tromboprofilaxia extinsă după externare până la 28 de zile, conform recomandărilor. Asistenta are aici rolul de a educa pacienta la externare: i se explică necesitatea continuării injecțiilor acasă, se poate demonstra pacientei tehnica administrării subcutanate, i se oferă un tabel de înregistrare a dozelor zilnice și i se atrage atenția asupra semnelor de alarmă (hematoame extinse, sângerări gingivale sau urinare – posibile efecte adverse ale anticoagulantelor).

Monitorizarea și depistarea precoce a trombozei: În ciuda profilaxiei corecte, mici tromboze pot apărea. Asistenta trebuie să fie vigilentă la semnele clinice de TVP:

- Edemul unilateral al unui membru inferior (gambă sau coapsă) ce apare postoperator;
- Durerea sau sensibilitatea pe traiectul gambier, eventual roșeață sau căldură locală;
- Semnul Homans pozitiv (durere la dorsiflexia piciorului, însă acest test nu este foarte specific).

Dacă remarcă astfel de manifestări, asistenta anunță imediat medicul, menține pacienta în repaus la pat (pentru a preveni migrarea unui posibil tromb) și nu masează zona afectată (măsură importantă – masajul este contraindicat, deși unele practici vechi îl menționau ca profilaxie; în cazul suspiciunii de TVP, masajul poate disloca un tromb). Medicul poate indica o ecografie Doppler de confirmare.

Pentru embolia pulmonară, semne de alarmă sunt: dispneea brusc instalată, tahipneea, durerea toracică pleuritică, tahicardia inexplicabilă sau scăderea bruscă a tensiunii. Acestea constituie urgență medicală – asistenta va chema de urgență medicul/anestezistul, va administra oxigen de suport, va verifica parametrii vitali și va pregăti posibil medicația de urgență (anticoagulant i.v., suport vasopresor dacă e cazul).

Aplicarea corectă a tromboprofilaxiei s-a dovedit a reduce drastic incidența complicațiilor tromboembolice postoperatorii. Ghidurile arată că folosirea combinată a heparinei și compresiei mecanice scade riscul de TVP post-chirurgical cu peste 60%. Într-un studiu observațional pe paciente oncologice ginecologice, incidența TVP clinic manifeste a fost sub 1% atunci când complianța la protocolul de profilaxie a depășit 80%, subliniind importanța aderării la aceste măsuri. Asistentul medical contribuie direct la această complianță prin diligența administrării medicamentelor și motivarea

pacientei să respecte indicațiile. Astfel, rolul său strategic se manifestă și în prevenirea unor evenimente potențial letale precum EP, protejând siguranța pacientei și asigurând un parcurs favorabil al recuperării.

Nutriția și reluarea tranzitului intestinal

Managementul nutriției postoperatorii este un alt aspect crucial al îngrijirii moderne. Principiul ERAS promovează reluarea timpurie a alimentației orale după intervenții, contrar practicilor tradiționale care impuneau post până la revenirea tranzitului (uneori 2-3 zile). S-a demonstrat că alimentația precoce, cu alimente ușoare, nu crește rata complicațiilor și chiar ajută la refacerea mai rapidă a funcției intestinale, reducând catabolismul și decondiționarea. De asemenea, nutriția adecvată este esențială pentru vindecarea plăgilor și refacerea organismului.

Rolul asistentului medical în privința nutriției postoperatorii include: monitorizarea semnelor de reluare a tranzitului, avansarea dietei conform toleranței, prevenirea ileusului paralitic și educația pacientei despre alimentația corespunzătoare.

După o intervenție ginecologică:

În primele ore postoperatorii, pacienta este menținută pe perfuzie i.v. (pentru hidratare) și nu consumă nimic oral până se ameliorează efectul anesteziei generale (pentru a preveni aspirația în caz de greață). Imediat ce pacienta este trează și stabilă, se poate începe cu lichide orale clare (apă, ceai, limonadă). Ghidurile actuale recomandă inițierea aportului oral cât mai curând posibil, ideal în primele 4-6 ore postoperator dacă nu există contraindicații. Asistenta evaluează dacă pacienta are greață sau nu (administrând antiemetice la necesitate) și apoi poate oferi 1-2 linguri de lichid pentru a verifica toleranța. Dacă pacienta nu varsă și se simte bine, se continuă cu ~300 ml lichide clare fractionat în prima zi.

A doua zi postoperator: dieta se extinde treptat. Se introduc lichide complete și semisolide: supe strecurate, sucuri de fructe diluate, iaurturi subțiri. Dacă pacienta le tolerează (nu are distensie abdominală marcată sau vărsături), se crește volumul (ex. până la ~1000 ml fluide în 24h). De asemenea, se pot adăuga alimente cu conținut proteic ușor digerabile: brânză de vaci proaspătă, piureuri, cremă de griș, eventual ou fiert moale – conform indicației dietetice a medicului.

După reluarea tranzitului pentru gaze (de regulă în ~48-72 ore postoperator), se poate trece la alimentație completă, diversificată treptat. Reluarea tranzitului este marcată de eliminarea gazelor și apoi a scaunului. Asistenta întreabă pacienta și notează prima eliminare de gaze și scaun postoperator. Este important de menționat că, la pacientele cu intervenții pe vagin sau perineu (de ex. plastii vaginale, refacerea perineului), se recomandă întârzierea ușoară a scaunului pentru a proteja suturile – în aceste cazuri dieta va fi mai ușoară, cu aport crescut de lichide și fibre solubile, evitând constipația forțată. Poate fi indicată administrarea unui laxativ ușor sau a unui emolient (ex. lactuloză) pentru a asigura un scaun moale la ~3-4 zile fără efort de defecație.

Prevenirea balonării: Chirurgia pelvină poate duce la o pareză intestinală tranzitorie (ileus) din cauza manipulării organelor și a efectelor anestezicelor. Asistenta monitorizează sunetele intestinale (auscultă abdomenul zilnic), deși absența tranzitului în primele 24-48h poate fi normală. Un semn supărător pentru pacientă este balonarea abdominală și senzația de plenitudine. Pentru a preveni acest disconfort, sunt indicate:

Mobilizarea precoce – este cea mai eficientă metodă de a stimula peristaltismul. Asistenta ajută pacienta să se miște în pat, să stea pe scaun. S-a constatat că pacientele care se mobilizează au reluarea tranzitului cu ~12-18 ore mai rapid față de cele imobilizate.

La indicația medicului, se pot administra medicamente precum metoclopramid sau alți prokinetici dacă peristaltismul întârzie, pentru a stimula tranzitul . Asistenta se va asigura de administrarea corectă și va monitoriza răspunsul.

Eliminarea gazelor: dacă pacienta acuză meteorism sever și nu elimină gaze, se poate recurge la un tub rectal (sondă de gaz) pentru a evacua gazele intestinale. Procedura este temporară (tubul nu se menține mai mult de ~2 ore, pentru a nu leza mucoasa). Asistenta lubrifiază și introduce delicat tubul rectal, colectează eventualele gaze/lichide, și îl retrage conform protocolului (adesea repetând procedura după o pauză de 1-2 ore, dacă necesar). Această intervenție aduce de obicei mult confort prin ameliorarea balonării.

Îngrijirea și monitorizarea nutritivă: asistenta verifică zilnic aportul alimentar al pacientei – cât din dietă a consumat, dacă are apetit, dacă acuză greață sau balonare. Se notează aportul de lichide (oral + perfuzii) și excreția (diureză, pierderi prin dren). Dacă pacienta nu poate consuma suficient (ex. persistă greața, durerea foarte mare reduce apetitul), se informează medicul pentru a ajusta terapia (antiemetice, analgezie mai bună) sau pentru a evalua necesitatea suplimentării nutritive (ex. continuarea perfuziilor gluco-saline, adăugarea de aminoacizi intravenos sau suplimente proteice orale tip shake). Scopul este ca pacienta să atingă un aport caloric satisfăcător cât mai repede, pentru a preveni malnutriția acută postoperatorie. În cazul pacientelor oncologice sau deja subnutrite preoperator, asistenta poate solicita intervenția dieteticianului pentru un plan adecvat (ex. suplimente hiperproteice orale, mese mici și dese bogate nutritiv).

Educația pacientei este importantă: i se explică de ce este benefic să înceapă să mănânce devreme (chiar dacă tradițional a auzit altceva), i se recomandă să mestece bine alimentele, să evite băuturile carbogazoase și alimentele care balonează (varză, fasole) în primele zile. De asemenea, se asigură un mediu plăcut la masă, se ajută pacienta să stea într-o poziție comodă (ideal pe scaun sau semișezând în pat când mănâncă).

Rezultate și beneficii: Prin această abordare activă a nutriției, pacientele au o recuperare vizibil mai bună. Datele arată că pacientele hrănite în prima zi postoperator își recapătă tranzitul normal cu aproape o zi mai devreme și au mai puține complicații infecțioase. Totodată, satisfacția lor e mai mare – senzația de foame intensă și uscăciunea gurii sunt evitate. Așadar, nutriția este un domeniu în care asistentul medical, contribuie direct la accelerarea recuperării, iar competența sa în a evalua toleranța și a avansa dieta este esențială.

Mobilizarea precoce și recuperarea funcțională

Imobilizarea prelungită după operație are numeroase efecte nocive: crește riscul de tromboze și embolii, favorizează congestia pulmonară și atelectaziile, prelungește ileusul, scade forța musculară și predispune la escare de decubit. De aceea, mobilizarea precoce a pacientei este considerată una dintre cele mai importante intervenții în recuperarea postoperatorie. Protocolul ERAS recomandă clar încurajarea mobilizării în primele 24 ore postoperator, iar uneori se încearcă chiar ridicarea din pat în seara operației (dacă aceasta a fost dimineața și pacienta este stabilă).

Planul de mobilizare este de obicei stabilit de echipa de îngrijire (chirurg + asistente, eventual cu consult fizioterapeut). Asistentul medical are rolul de a implementa efectiv acest plan, ajutând pacienta și monitorizând toleranța la efort. Un exemplu de plan gradat de mobilizare:

Ziua 0 (ziua intervenției): dacă pacienta a revenit la pat la prânz, se poate încerca seara punerea în poziție șezândă pe marginea patului și lăsarea picioarelor în jos, sub supraveghere. Chiar și câteva minute de stat la marginea patului ajută la recalibrarea sistemului ortostatic. Dacă pacienta se simte amețită, se amână ridicarea până dispare efectul anesteziei.

Ziua 1 postoperator: dimineața, asistenta ridică pacienta din pat (cu ajutorul încă unei persoane dacă e nevoie). Se explică pacientei ce urmează să facă, se verifică dacă are amețeli, tensiunea este în limite. Se deconectează temporar eventualele perfuzii portabile. Dacă există cateter vezical sau tub de dren, se acordă mare atenție să nu se tracționeze – două persoane pot mobiliza pacienta astfel încât una să

gestioneze dispozitivele. Pacienta este ajutată să se ridice lent și să stea în picioare câteva minute, apoi să facă câțiva pași în jurul patului. Se evaluează expresia feței, toleranța la efort (dacă devine palidă sau transpiră abundent, se așază imediat la loc). În lipsa contraindicațiilor, se încurajează plimbări scurte pe coridor de 2-3 ori în cursul zilei 1. Durata unei mobilizări poate fi inițial de 5-10 minute, crescând treptat.

Ziua 2 postoperator: pacienta ar trebui deja să meargă cu mai multă siguranță; se scoate cateterul urinar dacă nu a fost scos (pentru a nu împiedica mobilizarea). Asistenta o stimulează să-și petreacă o bună parte din zi în fotoliu (ex. 2 ore dimineața, 2 după-amiaza, cum permite starea). De asemenea, mersul pe coridor de cel puțin 3 ori pe zi, cu distanță tot mai mare (de ex. 50 metri total).

Ziua 3+: dacă evoluția e normală, pacienta se poate deplasa aproape independent la toaletă, pe coridor, eventual în urtea spitalului dacă este permis. Mobilizarea completă este de așteptat.

Acesta este doar un exemplu; adaptarea se face după starea pacientei. Important, vârsta înaintată sau complexitatea operației nu sunt contraindicații pentru mobilizare, chiar dacă poate necesita efort suplimentar (mobilizare pasivă sau cu cadru de mers). Un studiu a arătat că și paciente >70 ani supuse la laparotomii extinse pot fi mobilizate cu succes în primele 24-36h, având beneficii evidente (incidență mai mică a complicațiilor respiratorii) comparativ cu imobilizarea tradițională.

Tehnici speciale și precauții la mobilizare: Asistenta cunoaște tehnicile de mobilizare în siguranță:

Folosește manevre blânde de ridicare, de preferat cu 2 persoane, pentru a evita efortul brusc al pacientei (care poate provoca hipotensiune ortostatică). Se ridică speteaza patului treptat, apoi se ajută pacienta să atârne picioarele, se așteaptă 1-2 minute să se stabilizeze tensiunea, apoi se asistă ridicarea completă.

Se asigură că pacienta are încălțăminte antiderapantă și eventual centură abdominală (dacă a fost indicată) pentru a proteja plaga în timpul efortului.

Controlul durerii înainte de mobilizare: este esențial, cum am menționat la secțiunea analgezie. Asistenta administrează analgezice cu ~30 minute înainte de ora planificată a mobilizării, astfel încât pacienta să suporte mișcarea cu durere minimă. De asemenea, se pot folosi perne sau fețe late pe care pacienta să le țină apăsat ușor pe plagă în timp ce se ridică, pentru confort (manevră de splinting a plăgii).

Supraveghează constant pacienta în ortostatism la primele mobilizări – stă în imediata apropiere pregătită să o susțină dacă își pierde echilibrul. Dacă apar vertij, lipotimie, transpirații reci, pacienta este așezată imediat pe scaun și se monitorizează tensiunea; se reia încercarea după ce se reechilibrează, eventual cu hidratare suplimentară.

Exerciții fizice și respiratorii: în completarea mersului efectiv, asistenta instruiește pacienta pentru exerciții la pat:

Exerciții simple de mișcare a picioarelor (flexia și extensia alternativă a genunchilor, rotația gleznelor) – făcute de mai multe ori pe zi previn staza și mențin tonusul.

Exerciții respiratorii: respirații profunde diafragmatice și tuse eficace (cu sprijinul pernei pe plagă, dacă doare). Aceste exerciții se fac ideal la fiecare oră – ele previn atelectaziile și complicațiile pulmonare. Asistenta ajută pacienta să tusească (dacă are secreții) ținând o pernă pe abdomenul acesteia ca suport, și face tapotaj toracic ușor pentru a disloca eventualele secreții. Dacă secția dispune de spirometru de stimulare (incentive spirometer), asistenta îi arată pacientei cum să-l folosească (10 inspirații profunde pe oră, de exemplu).

Prevenirea escarelor: deși mobilizarea precoce reduce mult riscul de escare, asistenta continuă să verifice zonele de presiune (sacru, călcâie) zilnic, și dacă pacienta este încă parțial imobilizată, îi schimbă poziția la fiecare 2 ore în pat. Se folosesc saltele antiescare dacă risc mare (pacientă obeză, diabetică, etc.).

Efecte și beneficii: mobilizarea precoce este corelată cu scăderea incidenței infecțiilor pulmonare și a tromboflebitelor. Pacientele active recăpătă autonomia funcțională mai rapid, necesitând mai puțin ajutor la domiciliu după externare.

Trebuie menționat și rolul psihologic: mobilizarea dă pacientei sentimentul de progres și control, reducând anxietatea. Femeile care se pot deplasa la toaletă și își reiau micile rutine (toaletă personală, plimbare) capătă încredere în recuperarea lor.

Așadar, asistenta medicală, prin efortul de a mobiliza activ pacienta, acționează ca un veritabil kinetoterapeut de primă linie în perioada postoperatorie, cu impact major asupra prognosticului recuperării. Mobilizarea precoce nu ar fi posibilă fără o bună coordonare cu analgezia și fără implicarea directă a personalului de îngrijire, ceea ce ilustrează din nou caracterul strategic al rolului asistentului în aplicarea protocoalelor moderne.

Prevenția infecțiilor postoperatorii

Prevenția infecțiilor în perioada postoperatorie este o preocupare centrală, deoarece infecțiile (fie ele de plagă chirurgicală, infecții urinare sau pulmonare) pot complica serios evoluția pacientei, prelungind spitalizarea și crescând morbiditatea. În chirurgia ginecologică, infecțiile cele mai frecvente sunt infecțiile de plagă (supurația plăgii, infecția locului chirurgical), infecțiile de tract urinar (mai ales la pacientele cateterizate) și infecțiile pulmonare (pneumonii de stază). Asistentul medical implementează o serie de măsuri profilactice și de supraveghere pentru a minimiza riscul acestor complicații:

A. Profilaxia infecțiilor plăgii operatorii – aceasta începe chiar din blocul operator (profilaxie antibiotică administrată cu 30-60 min preincizie, asepsie riguroasă), însă continuă postoperator. Îngrijirea plăgii este responsabilitatea asistentului medical:

Verificarea pansamentului chirurgical imediat după operație: se inspectează dacă sângerează sau supurează prin pansament. Un pansament umed de sânge impune schimbare sterilă imediată (medicul poate indica dacă să schimbe), altfel pansamentul chirurgical standard se menține primele 24-48h uscat.

Schimbarea pansamentului: la 24-48 de ore postoperator, sau mai devreme dacă s-a murdărit. Asistenta efectuează tehnica în condiții de asepsie: se spală pe mâini riguros, folosește mănuși sterile, îndepărtează pansamentul vechi (notând aspectul exsudatului dacă există), dezinfectează plaga cu soluție antiseptică (betadină, clorhexidină etc. – în funcție de protocol) dinspre interior spre exterior, aplică comprese sterile noi și fixează cu bandă adezivă. În zilele următoare, pansamentul se schimbă zilnic sau lanecesitate. Se supraveghează constant plaga pentru semne de infecție: eritem perilezional extins, edem, căldură locală, durere accentuată la locul plăgii, secreție purulentă sau miros neplăcut. Dacă apar astfel de semne, se anunță medicul – este posibil să fie necesară deschiderea plăgii și drenaj sau antibioticoterapie. Asistenta recoltează eventual o probă de secreție din plagă pentru cultură, la indicație.

La pacientele cu incizii perineale sau vaginale, se acordă o importanță deosebită igienei locale: asistenta face spălături perineale cu soluție antiseptică de 2-3 ori pe zi și după fiecare micțiune/defecație. Zona se menține uscată, se aplică tampoane sterile dacă există scurgeri, care sunt schimbate frecvent. Asistenta observă culoarea, cantitatea și mirosul secrețiilor vaginale drenate, notând orice aspect anormal (ex. lohii urât mirositoare pot indica endometrită, o complicație rară dar posibilă).

Înlăturarea timpurie a eventualelor drenuri chirurgicale, conform indicațiilor chirurgului. Studiile arată că menținerea drenurilor prea mult crește riscul de infecție locală și nu aduce beneficii după ce debitul scade. De obicei, se scoate drenul când debitul <30 ml/24h de lichid seros. Asistenta monitorizează zilnic cantitatea de drenaj și anunță când criteriul e atins, pregătind apoi suprimarea drenajului (medicul sau asistenta, în funcție de protocoale, retrage drenul sub condiții sterile și pansează orificiul).

a. Profilaxia infecției respiratorii – fiind strâns legată de mobilizare și exercițiile respiratorii. Pe scurt, asistenta:

Ajută pacienta să realizeze exerciții de respirație profundă și tuse eficientă (la fiecare oră ideal), ceea ce menține plămânii bine ventilați.

Asigură poziționarea semi-Fowler pentru pacientele cu risc (obeze, cu istoric de boală pulmonară), pentru a facilita expansiunea pulmonară.

Monitorizează semnele de infecție pulmonară: febră peste 38°C, tuse cu expectorație purulentă, crepitații la auscultație, polipnee. La apariția acestora, recoltează eventual spută pentru examen bacteriologic și administrează tratamentul prescris (antibiotice, bronhodilatatoare, etc.).

b. Profilaxia infecțiilor urinare – un procent semnificativ de paciente cu cateter urinar >48h dezvoltă bacteriurie sau infecție urinară. De aceea, după cum s-a subliniat, cateterul urinar se suprimă preferabil în prima zi postoperatorie. Asistenta medicală:

Se ocupă de igiena cateterului cât timp este prezent: efectuează toaleta meatul urinar și zona perineală de 2 ori pe zi cu soluție antiseptică și apă sterilă, aplicând eventual un unguent antibiotic în jurul meatului. Această măsură s-a dovedit că reduce incidența uretritei și a contaminării ascendente.

Menține circuitul închis al sistemului de drenaj (nu deconectează inutil punga, golește punga doar în condiții sterile și la intervale regulate, evitând refularea conținutului).

Odată îndepărtată sonda, monitorizează micțiunile spontane: pacienta trebuie să urineze în ~4-6 ore de la extragerea sondei. Dacă nu, se evaluează vezica (palpare) – în caz de retenție se recurge la re-cateterizare temporară (cateterizare intermitentă).

Observă semnele de infecție: disurie, urină tulbure/urât mirositoare, febră. Dacă acestea apar, recoltează urocultură și va administra tratamentul antibiotic conform indicațiilor medicului.

c. *Antibioterapia profilactică și terapeutică* – asistenta are responsabilitatea administrării corecte a oricărei antibiotice ordonate:

Profilaxia antibiotică preoperatorie (ex. cefalosporină de generație 1 i.v.) este în general indicată în primele 24h. Asistenta se asigură că dozele pre și postoperatorii au fost administrate corect (verifică foaia de prescripții medicale).

Dacă totuși pacienta are factori de risc (ex. a existat o infecție preexistentă, s-a deschis tractul genital cu infecție) poate primi 24-48h antibiotic postoperator conform prescripției. Asistenta administrează conform fișei de indicații și monitorizează posibile reacții adverse (alergii, toxicitate).

În caz de infecție instalată, antibioticoterapia se va administra (pe baza culturilor) sau empiric. Rolul asistentului medical: recoltează corect probe (exsudat din plagă, urină, spută) înainte de antibiotic, administrează dozele cu regularitate (respectând orele fixe, deoarece eficacitatea depinde de menținerea unor nivele constante), și supraveghează evoluția clinică sub tratament (scăderea febrei, ameliorarea semnelor).

Tabel 1. Semne de alarmă ale complicațiilor postoperatorii infecțioase și acțiunile asistentului medical

Semn de alarmă	**Acțiunea imediată a asistentului medical**
Febră ≥ 38°C apărută la 2-3 zile postoperator	Verifică focarele posibile (plagă, urină, plămâni); anunță medicul; administrează antipiretic conform prescripției; recoltează analize (hemoleucogramă) și eventual culturi (urocultură, hemoculturi) la indicație; monitorizează atent evoluția temperaturii.
Secreție purulentă la plaga chirurgicală, eritem extins, durere locală crescută	Anunță medicul chirurg; menține plaga acoperită steril; pregătește materiale pentru eventuala deschidere/drenaj al plăgii; recoltează probă de secreție pentru cultură; va intensifica igiena locală (spălături antiseptice) conform indicațiilor.

Semn de alarmă	Acțiunea imediată a asistentului medical
Scurgere vaginală urât mirositoare (lohiile sau secreții) în post-histerectomie sau operație vaginală	Informează medicul ginecolog; recoltează secreție vaginală pentru examen bacteriologic; asigură spălături vaginale cu antiseptic dacă sunt indicate; monitorizează febra și sensibilitatea abdominală (posibilitate de endometrită sau infecție de bont vaginal).
Disurie, poliurie sau hematurie la pacienta cateterizată recent	Suspectează infecție urinară: recoltează urocultură înainte de antibiotic; informează medicul; crește aportul de lichide al pacientei (dacă nu contraindicat); explică pacientei să anunțe la orice usturime micțională; administrează eventual antiseptic urinar prescris.
Tuse persistentă cu expectorație galben-verzuie, dificultăți de respirație	Evaluează saturația O_2 și respiratorie; administrează oxigen dacă $SatO_2$ <92%; anunță medicul; recoltează spută pentru examinare; ajută pacienta să stea în poziție Fowler; continuă kinetoterapia respiratorie; pregătește pentru investigații (radiografie pulmonară) dacă sunt solicitate.

Interpretarea semnelor de alarmă și reacția promptă a asistentului medical sunt esențiale pentru gestionarea complicațiilor infecțioase. Multe dintre aceste complicații pot fi prevenite sau atenuate prin aplicarea măsurilor profilactice menționate: igiena plăgii și a cateterelor, mobilizare și exerciții respiratorii, hidratare, etc. Reușita programului ERAS se reflectă și în scăderea ratelor de infecție: de exemplu, implementarea unor măsuri eficiente de prevenire și control al infecțiilor în ginecologie oncologică a dus la scăderea infecțiilor de plagă de la 20% la sub 10% . Aceste măsuri includ tocmai elemente precum profilaxia antibiotică adecvată, menținerea normotermiei (asistenta încălzește pacienta cu pături în sală și postopoperator), control glicemic (la diabetice, monitorizat și de asistentă), evitarea drenajelor inutile și tehnici sterile de îngrijire a plăgilor.

În concluzie, prevenția infecțiilor este un domeniu unde diligența și cunoștințele asistentului medical fac diferența. Prin aderența strictă la procedurile de asepsie și îngrijirile corecte, asistenta protejează pacienta de complicații infecțioase și contribuie la o vindecare rapidă și fără incidente.

Îngrijirea drenajelor și a dispozitivelor postoperatorii

Multe paciente ginecologice operate vor avea, temporar, diverse dispozitive invazive pentru monitorizare sau drenaj: catetere venoase, cateter urinar, tuburi de dren, eventual tub nazogastric sau cateter epidural. Îngrijirea corectă a acestora este responsabilitatea asistentului medical și este esențială pentru confortul pacientei și prevenirea complicațiilor.

Rolul asistentului medical în monitorizarea pacientei cu dren postoperator:

Monitorizarea debitului și aspectului drenajului: Asistenta verifică la intervale regulate volumul de lichid colectat în recipientul drenajului. Se notează în foaie cantitatea la fiecare 8 sau 12 ore, precum și caracteristicile (sanguinolent, seros, clar, purulent). În primele ore drenajul poate fi mai sanghinolent, dar ar trebui să scadă progresiv în cantitate și să devină seros. O creștere bruscă a debitului drenajului sau reluarea sângerării abundente (ex. apar >100 ml/h de sânge roșu) este un semnal de alarmă pentru hemoragie – asistenta notifică imediat medicul. Un drenaj cu miros fetid sau purulent indică posibilă infecție în plagă – de asemenea de raportat prompt.

Asigurarea permeabilității drenului: tubul de dren nu trebuie să fie îndoit, obstruat sau dislocat. Asistenta verifică poziția drenului la piele (este bine fixat cu fir/sutură? nu s-a scos afară accidental?), traseul tubului – îl așază astfel încât să nu fie strivit sub pacientă. Uneori, tubul poate fi blocat și de cheaguri de sânge, fragmente de țesut sau alte resturi. Dacă suspectați un blocaj, puteți încerca să spălați ușor tubul cu o cantitate mică de soluție salină sterilă, conform instrucțiunilor medicului, purtând mănuși, de la interior spre exterior, pentru a disloca eventualele cheaguri. Este important ca această manevră să fie efectuată cu prudență și în strictă conformitate cu protocolul. Nu se recomandă aplicarea acesteia în cazul drenurilor fragile sau atunci când există riscul creșterii excesive a presiunii în tub.

Golirea și recoltarea drenajului: Drenurile conectate la sistem inchis cu vacuum (ex. Redon, Jackson-Pratt) au rezervoare care trebuie golite la anumite volume (de obicei când sunt 1/2 pline) pentru a menține presiunea negativă. Asistenta golește conținutul într-un recipient gradat, măsoară volumul, și reactivează vacuumul comprimând flaconul/punguța înainte de a o închide. Se lucrează în condiții de asepsie locală (mănuși, tamponare cu alcool a orificiului la reconectare). Dacă lichidul drenat trebuie trimis la analiză (ex. examen citologic în cazul ascitei sau lichid de dren suspect de infecție pentru cultură), asistenta recoltează conform protocolului (în container steril).

Îngrijirea locului de ieșire a drenului: în jurul tubului, la piele, se pune de regulă un mic pansament. Asistenta verifică zilnic acest loc, le schimbă dacă se pătează cu secreții. Dezinfectează în jurul tubului cu betadină sau alt antiseptic la 24h și ori de câte ori schimbă pansamentul. Astfel previne o celulită peritubulară. Totodată, asigură fixarea drenului – dacă acesta iese din plagă fără a fi suturat, se folosește bandă adezivă fixativă pe piele pentru a nu aluneca afară.

Mobilizarea cu dren: asistenta arată pacientei cum să se deplaseze purtând drenul – de exemplu prinderea flaconului de drenaj de cămașa pacientei sau purtarea unei pungi speciale, astfel încât să nu atârne și să tragă. Atunci când mobilizează pacienta, asistenta are grijă să ia drenul în mână și să-l mute împreună cu pacienta.

Îndepărtarea drenului: se face la indicația chirurgului, de obicei când debitul este mic (sub 20-30 ml/24h) și lichidul clar. Asistenta va pregăti pacientă (o informează că poate simți o mică jenă la scoatere), curăță zona, taie firul de fixare (dacă există) cu instrument steril, apoi retrage drenul dintr-o mișcare fermă, dar gentilă. Imediat aplică un pansament steril compresiv peste orificiu. Se supraveghează ulterior zona pentru eventuale semne de infecție sau serom (dacă se acumulează lichid sub piele după scoatere – rareori se întâmplă, poate necesita puncție evacuatorie).

Prin aceste măsuri, asistenta medicală se asigură că drenurile își îndeplinesc scopul (evacuarea lichidelor) fără să devină o sursă de infecție sau disconfort prelungit. Ghidurile recente chiar accentuează evitarea drenajelor în chirurgie, menționând că „evitarea drenurilor/tuburilor” face parte din pachetul de măsuri de reducere a infecțiilor. Când totuși sunt necesare, scoaterea lor precoce este benefică. Dacă drenul este montat (de exemplu în chirurgia cancerului ovarian după limfadenectomie extensivă, unde exsudatul e semnificativ), este necesară îndepărtarea lui în ziua 2-3, nu menținerea până la externare, tocmai pentru a crește confortul și a reduce riscurile.

Alte dispozitive: pe scurt, asistenta îngrijește și:

Cateterul epidural (dacă se folosește pentru analgezie postoperatorie): menține pansamentul peste locul de puncție, verifică să nu fie semne de infecție locală (roșeață, scurgeri), se asigură că perfuzia epidurală funcționează (verifică pompă, nivel anestezie – ex. teste dermatomerice), și nu mobilizează excesiv pacienta fără ajutor până nu are stabilitate motorie (pentru că epidurala poate cauza slăbiciune motorie parțială). Notifică medicul dacă apar efecte adverse (hipotensiune severă, prurit intens, retenție urinară – ultimele două sunt oricum gestionate). Epiduralul se retrage de obicei la 48-72h; asistenta va ajuta medicul la scoaterea lui și va urmări ulterior orice semn neurologic.

Branulele venoase: verifică zilnic locul – dacă apar semne de flebită (roșeață, durere pe venă) schimbă locul. Ține cateterele minim necesare.

Eventuale sonde speciale: ex. sonda nazogastrică, dacă e lăsată, trebuie menținută permeabilă (aspirație la intervale, clătire cu ser). Sonde de nefrostomie sau drain suprapubic (rare, eventual în chirurgia urologică concomitentă) – asistenta le îngrijește aseptic și notează diureza separată.

În ansamblu, abilitățile asistentului medical de a gestiona corect dispozitivele invazive asigură că acestea își aduc beneficiile (monitorizare, drenaj) fără a produce complicații. Este un exemplu de sarcină tehnică de finețe, unde experiența și rigurozitatea asistentului contribuie direct la prevenirea infecțiilor

și la confortul pacientei. O pacientă fără dureri, fără tuburi inutile și fără infecții se va recupera mult mai repede.

Monitorizarea funcției urinare și aspecte legate de funcția sexuală

Asistentul medical are un rol semnificativ atât în monitorizarea și restaurarea funcției urinare normale postoperator, cât și în consilierea pacientei privind aspectele sexuale în perioada de recuperare.

Funcția urinară postoperatorie:

După operațiile ginecologice majore, mai ales cele pe căi urinare (ex. colporafie anterioară pentru cistocel), pot apărea dificultăți temporare la urinare: atonie vezicală, retenție, sau dimpotrivă incontinență temporară. De asemenea, prezența cateterului chiar și 1-2 zile poate influența reflexul de micțiune. Asistenta medicală trebuie să asigure o tranziție cât mai lină la micțiunea spontană:

După scoaterea sondei urinare (de obicei la 24h postoperator), se încurajează pacienta să încerce să urineze cât mai curând, eventual stând pe marginea patului sau ideal la toaletă (poziția fiziologică facilitează). Intimitatea este importantă – asistenta lasă pacienta singură dacă e sigur că se poate mobiliza, dar rămâne aproape în caz de nevoie.

Dacă pacienta nu reușește în ~4-6 ore să urineze, se evaluează volumul urinar rezidual. În spitalele dotate, se folosește ecograf portabil pentru a măsura volumul vezical; dacă >400 ml de urină restantă și pacienta nu are senzație, se impune evacuare. În lipsa scanner-ului, se poate palpa hipogastrul (vezica plină poate depăși simfiza ca o masă elastică) și se urmăresc simptome (pacienta poate acuza dureri suprapubiene, agitație).

Cateterizarea intermitentă: asistenta efectuează cateterism intermitent steril dacă e necesar (introduce o sondă nelaton de unică folosință, golește vezica, apoi o retrage). Uneori, un singur cateterism este suficient pentru a "reseta" reflexul. Dacă totuși pacienta continuă să nu poată urina singură ulterior și reține >300 ml regulat, medicul poate decide re-montarea unei sonde timp de încă 1-2 zile pentru a lăsa vezica să se refacă. Asistenta va explica pacientei situația (să nu o demoralizeze, poate fi ceva temporar).

Monitorizarea diurezei: chiar și după reluarea micțiunilor spontane, asistenta notează volumul și frecvența acestora. Un obstacol pot fi durerile la micțiune – unele paciente raportează usturime primelor dăți după sondă (din iritație uretrală) sau micțiuni imperioase. Asistenta recomandă aport lichidian crescut (2-2,5 L/zi dacă permis) pentru a dilua urina și a ameliora usturimea. La nevoie, băi de șezut călduțe pot relaxa sfincterul. Dacă persistă disuria severă, se suspectează infecție sau leziune – se anunță medicul.

În cazuri rare, pot apărea complicații urinare precum lezarea ureterelor (manifestată prin lipsa urinii în sondă pe una din părți, dureri lombare, etc.) sau fistule (secreție urinară prin vagin) – asistenta trebuie să fie atentă la aceste semne neobișnuite și să informeze echipa. Din fericire sunt foarte rare în chirurgia cu tehnică corectă.

Recuperarea și menținerea funcției sexuale:

Multe intervenții ginecologice au impact potențial asupra vieții sexuale. De exemplu:

Histerectomia (îndepărtarea uterului) – poate influența psihologic (unele femei asociază uterul cu feminitatea și sexualitatea) și fizic (dispariția contracțiilor uterine din timpul orgasmului, eventual scurtarea vaginului dacă e histerectomie totală). Studiile au arătat însă că majoritatea femeilor nu au scăderea satisfacției sexuale după histerectomie, ba chiar cele care sufereau de sângerări sau dureri înainte pot avea viață sexuală îmbunătățită după. Totuși, un procent de ~20% pot dezvolta noi probleme sexuale (ex. lubrifiere redusă, scăderea libidoului).

Ooforectomia bilaterală (îndepărtarea ovarelor) – induce menopauză chirurgicală cu scăderea bruscă a hormonilor sexuali, ceea ce poate cauza dispariția libidoului temporar, uscăciune vaginală (ce duce la dispareunie) și bufeuri, schimbări emoționale.

Intervențiile vaginale (ex. pentru prolaps sau endometrioză) – pot lăsa mici cicatrici ce inițial dau disconfort la contactul sexual.

Radioterapia pelvină (dacă intră în tratament oncologic) – poate provoca fibroza țesutului vaginal cu scăderea elasticității și lubrifierii.

În fața acestor posibile efecte, asistentul medical trebuie să abordeze deschis și empatic subiectul cu pacienta. Deseori femeile se jenează să întrebe despre viața sexuală postoperatorie; asistentul (sau medicul) ar trebui să inițieze discuția la momentul potrivit (de obicei înainte de externare). Aspecte importante de transmis:

Perioada de abstinență recomandată: de regulă, după o intervenție majoră ginecologică (cum e histerectomia), se recomandă evitarea contactului sexual vaginal ~4-6 săptămâni, pentru a permite vindecarea completă a bontului vaginal și a preveni infecțiile sau dehiscența. Asistenta explică pacientei acest interval și motivele; în același timp, o asigură că apropierea intimă emoțională cu partenerul poate continua (îmbrățișări, afecțiune), chiar dacă actul sexual penetrant e amânat.

Lubrifiere și confort: dacă pacienta a intrat la menopauză chirurgicală (ovare scoase) sau se anticipează uscăciune vaginală, i se recomandă utilizarea de lubrifianți hidrosolubili la reluarea contactului sexual, pentru a preveni durerea. De asemenea, preludiul prelungit și comunicarea cu partenerul despre ce simte ajută. Dacă dispareunia persistă, se poate discuta cu medicul despre crema cu estrogen local (pentru troficitate) sau dilatatoare vaginale în caz de stenoză (mai ales după radioterapie).

Poziții sexuale adaptate: la început, unele poziții pot fi mai confortabile (de ex. femeia deasupra controlează adâncimea penetrării, sau poziția laterală). Asistenta poate orientativ să sugereze că pacienta își poate găsi poziția comodă experimentând și să comunice cu partenerul.

Anticiparea reacțiilor emoționale: e normal ca pacienta să aibă temeri („Mă va mai găsi soțul atrăgătoare?”, „Mă voi mai bucura de sex fără uter?” etc.). Asistenta o încurajează să-și exprime aceste temeri, îi poate oferi exemple liniștitoare („Multe femei ca dvs. mi-au spus că viața sexuală a fost la fel sau chiar mai bună după ce au scăpat de problema de sănătate”). Dacă se identifică o suferință psihologică profundă (semne de depresie, anxietate severă legată de sexualitate sau imagine corporală), se sugerează consiliere de specialitate (psiholog/sexolog).

Implicarea partenerului: dacă pacienta e de acord, se poate include partenerul în discuțiile de educație. Partenerul trebuie informat despre necesitatea abstinenței temporare și eventual despre schimbările posibile, ca să le înțeleagă și să ofere sprijin, nu presiune. Uneori bărbații au propriile temeri (să nu-și rănească soția după operație) – clarificarea acestor aspecte cu amândoi poate îmbunătăți reluarea vieții sexuale.

Informațiile corecte vor ajuta pacienta să capete încredere că viața sa intimă nu se termină odată cu operația. În plus, pentru multe femei, rolul de a fi ascultate pe aceste subiecte sensibile de către o asistentă empatică este terapeutic în sine.

În rezumat, managementul funcției urinare și aspectelor sexuale postoperatorii evidențiază din nou rolul complex al asistentului medical: pe de o parte tehnic și de monitorizare (asigurând recuperarea fiziologică a micțiunii), pe de altă parte educativ și psiho-emoțional (sprijinind pacienta în readaptarea la viața de femeie după schimbările aduse de chirurgie). Abordarea holistică a pacientei – nu doar ca un caz chirurgical, ci ca o persoană cu funcții biologice și nevoi psihosociale – este o caracteristică fundamentală a profesiei de asistent medical.

Sprijinul psiho-emoțional acordat pacientei

Recuperarea postoperatorie nu este doar un proces fizic, ci și unul psihologic. Pacientele ginecologice pot trece printr-o serie de trăiri emoționale intense după operație: ușurare că s-au tratat, dar și anxietate despre prognostic, despre feminitate, despre relația de cuplu, teama de durere sau de complicații, stres legat de spitalizare și dependența temporară de alții. Sprijinul psiho-emoțional oferit de cadrele medicale, în special de asistente (care petrec cel mai mult timp cu pacienta), are un impact major asupra modului în care aceasta face față perioadei postoperatorii. Un psihic echilibrat contribuie la vindecare (se știe că stresul prelungit poate afecta imunitatea și recuperarea), pe când depresia sau anxietatea severă pot chiar amplifica percepția durerii și pot reduce complianța la tratament.

Modalități de sprijin psiho-emoțional de către asistentul medical:

Comunicarea empatică și ascultarea activă: Asistenta trebuie să se arate disponibilă să asculte pacienta, să-i afle îngrijorările. Simplul fapt de a întreba „Cum vă simțiți astăzi? Vă neliniștește ceva?" și a asculta cu răbdare răspunsul conferă pacientei sentimentul că este îngrijită ca om, nu doar ca „bolnav". Dacă pacienta exprimă temeri (ex. „Mi-e teamă că nu o să mă fac bine" sau „Mi-e rușine că am nevoie de ajutor să merg la baie"), asistenta validează emoția („E normal să vă temeți după o operație, multe femei simt la fel.") și apoi oferă încurajări realiste („Suntem aici să vă ajutăm, recuperarea e în curs, în fiecare zi veți recâștiga din autonomie."). Tonul calm, blând, contactul vizual, atingerea ușoară pe mână în semn de încurajare – toate contribuie la reducerea anxietății.

Informarea și implicarea pacientei în îngrijire: Necunoscutul sperie. Asistenta poate reduce anxietatea explicând pacientei fiecare procedură ce urmează să i se facă (schimbare de pansament, injecție, mobilizare), precum și evoluția scontată („azi e normal să aveți dureri, dar uitați, scad față de ieri, semn bun"). O pacientă informată își recapătă sentimentul de control – știe la ce să se aștepte și de ce i se administrează anumite tratamente. De asemenea, implicarea în propriile îngrijiri (de exemplu, încurajarea să se spele ușor pe față singură, să participe la exercițiile respiratorii) dă un sens de realizare și progres, contracarând depresia.

Suportul motivacional: În recuperare apar și momente de descurajare („nu mai pot cu atâtea dureri" sau „m-am săturat de spital"). Asistenta are rolul de „coach" care motivează pacienta: evidențiază succesele („Priviți, azi ați mers de două ori pe coridor, ieri doar o dată – se vede progresul!") și o laudă sincer pentru eforturi („Sunteți foarte cooperantă și asta ajută mult la vindecare."). O atitudine optimistă, dar realistă, a personalului poate influența pacientele să adopte ele însele o atitudine pozitivă. Studiile arată că sprijinul psihologic și încurajarea oferite de asistente au dus la scoruri mai bune la evaluările de anxietate și depresie postoperatorie, contribuind la o recuperare subiectiv mai bună.

Implicarea familiei și a rețelei de suport: Asistenta poate facilita legătura pacientei cu familia. De exemplu, permiterea vizitelor (în limitele regulamentului) sau a unui contact telefonic regulat cu cei dragi ajută mult moralul. Dacă pacienta dorește, se pot transmite familiei mesaje despre starea ei (asigurându-i pe cei de acasă și reducând grijile pacientei că familia e îngrijorată). În context oncologic, pot exista grupuri de suport sau psihologi – asistenta poate oferi informații despre acestea sau poate sugera pacienților care par deprimați să accepte un consult de specialitate (psiholog).

Managementul stresului și al somnului: nopțile în spital, durerea și grijile pot duce la insomnie. Lipsa somnului agravează starea psihică. Asistenta poate crea un mediu propice somnului – reduce luminile, zgomotele pe secție la minim noaptea, întreabă pacienta dacă dorește o pernă în plus, o poziție mai comodă. Dacă pacienta e anxioasă înainte de culcare, se poate oferi un ceai calmant (tei, mușețel) sau, la nevoie, se administrează un anxiolitic ușor sau hipnotic prescris (de ex. o doză mică de alprazolam). De asemenea, tehnici ca respirația lentă sau ascultarea unei muzici liniștitoare pot fi sugerate. În unele spitale există și servicii de terapie prin artă sau vizita voluntarilor – orice poate diminua stresul este binevenit.

Indicatori ai eficienței sprijinului psiho-emoțional pot fi: scăderea scorurilor de anxietate/depresie la internare vs externare, creșterea satisfacției pacientelor privind îngrijirile (feedback-urile pozitive) sau rata de recuperare mai rapidă (unele studii corelează optimismul și participarea activă cu rezultate mai bune). În cadrul unui studiu din 2025 pe paciente oncologice, componenta de suport psihologic integrată în nursing (discuții zilnice despre progres, tehnici de relaxare) a condus la scoruri semnificativ mai bune la evaluarea calității vieții la 3 luni postoperator în grupul ERAS comparativ cu grupul clasic. Acest fapt confirmă că grija față de mintea pacientei este la fel de importantă ca cea față de corp.

În concluzie, sprijinul psiho-emoțional este parte integrantă a îngrijirii holistice. Asistentul medical, prin prezența sa continuă și atitudinea sa, poate influența pozitiv starea mentală a pacientei – uneori chiar mai mult decât o poate face medicul, dată fiind apropierea și timpul petrecut. În contextul recuperării accelerate (ERAS), în care pacientele sunt încurajate să participe activ la propria vindecare, încrederea și moralul bun al acestora sunt esențiale. Astfel, rolul de „suport psiho-emoțional" al asistentei devine strategic: o pacientă motivată, informată și liniștită va urma mult mai bine protocolul de recuperare, cu rezultate optime.

Pentru a ilustra aspectele teoretice menționate, am realizat un studiu retrospectiv pe un lot de paciente cu cancer ginecologic tratat chirurgical, îngrijite în secția de ginecologie oncologică din Republica Moldova. Au fost incluse 60 de paciente operate în perioada 2022–2024 pentru următoarele diagnostice: 20 cazuri de cancer de col uterin (stadiul I–II), 25 cazuri de cancer endometrial (majoritatea stadiul I–II) și 15 cazuri de cancer ovarian (stadii II–III). Vârsta medie a pacientelor a fost de 52 ± 11 ani. Datele au fost colectate din foile de observație clinică și registrul operator al instituției, cu aprobarea Comisiei de Etică a spitalului. S-au analizat indicatori privind evoluția postoperatorie imediată și medie: durata spitalizării (zile de la operație până la externare), complicațiile postoperatorii apărute în spital (hemoragii, infecții de plagă, infecții urinare, tromboze venoase sau alte evenimente), nivelul durerii postoperatorii (evaluată prin scala analog vizuală – EVA – la 24 de ore și la 72 de ore după intervenție), reluarea tranzitului intestinal (timpul până la primul scaun sau eliminarea gazelor, ca indicator al recuperării funcției digestive), gradul de mobilizare precoce (timpul până la prima ridicare din pat și mers, cu sau fără sprijin) și nivelul de anxietate al pacientelor (evaluat prin discuții clinice și Scala de Anxietate Hamilton, la internare și înaintea externării). Pacientele au beneficiat intraoperator și postoperator de management standard conform protocoalelor spitalului: antibioprofilaxie perioperatorie, tromboprofilaxie cu heparină cu greutate moleculară mică și ciorapi compresivi, analgezie multimodală (opioide intravenos PCA – patient-controlled analgesia, antiinflamatoare nesteroidiene și analgezice adjuvante), mobilizare după 12–24 ore și realimentare enterală progresivă la 1 zi postoperator (în absența ileusului). Pentru evaluarea subiectivă a calității vieții, am chestionat pacientele privind gradul de satisfacție față de îngrijiri și încrederea în reluarea vieții normale, fără a aplica un instrument standardizat din cauza duratei scurte de urmărire.

Rezultate:

Lotul de paciente studiat a prezentat caracteristici clinice și evolutive relevante pentru rolul îngrijirilor de nursing în recuperare. Durata medie a spitalizării după intervenția chirurgicală a fost de 6,8 zile (±2,1 zile), cu diferențe în funcție de tipul intervenției: pacientele operate minim-invaziv (laparoscopic, 15 cazuri) au avut externare precoce (~4 zile), pe când cele cu chirurgie deschisă majoră (laparotomii pentru cancere ovariene stadiul III) au necesitat în medie 8–10 zile spitalizare. Rata complicațiilor postoperatorii (în perioada internării) a fost de 20% (12 cazuri din 60). Cele mai frecvente au fost infecțiile de plagă superficiale (8 paciente, toate cu obezitate sau diabet – tratate cu succes prin drenaj local și antibiotice), urmate de febre fără focalitate (3 cazuri) și un caz de tromboză venoasă profundă survenită la o pacientă cu cancer ovarian (evenimentul a fost gestionat prin anticoagulare

terapeutică, fără embolie pulmonară). Nu s-au înregistrat complicații chirurgicale majore precum dehiscența anastomotică, hemoragii care să necesite reoperație sau decese perioperatorii în lotul studiat. Controlul durerii postoperatorii a fost unul eficient în general: scorul mediu EVA (0–10) al durerii a fost 6,2 la 24 ore postoperator, scăzând la 2,8 la 72 de ore, majoritatea pacientelor raportând o ameliorare rapidă a disconfortului după instituirea analgeziei multimodale. Administrarea combinată de opioide (morfină în PCA în primele 24–48h) și antiinflamatoare/non-opioide (paracetamol, ketoprofen) conform protocolului a permis mobilizarea relativ confortabilă a pacientelor. Mobilizarea precoce s-a realizat la 90% dintre paciente în primele 24 de ore de la operație (majoritatea s-au așezat în fotoliu și au început mersul asistat chiar în seara zilei următoare intervenției). Doar 6 paciente au necesitat amânarea mobilizării peste 24h din cauza astheniei marcate sau a durerii necontrolate inițial. Reluarea tranzitului intestinal (prezența zgomotelor intestinale și eliminarea gazelor) a avut loc în medie la 1,9 zile postoperator; la externare, 95% dintre paciente aveau tranzit intestinal reluat și tolerau alimentația orală fără greață sau distensie semnificativă. Referitor la starea psiho-emoțională, anxietatea preoperatorie (evaluată clinic) a fost prezentă într-un grad moderat-sever la ~60% din paciente înainte de operație, însă la externare doar 15% mai raportau un nivel ridicat de anxietate. Multe paciente (80%) au declarat că s-au simțit „mai puțin speriate și mai bine informate” datorită discuțiilor zilnice și explicațiilor oferite de personal (în special de asistente) privind evoluția și îngrijirea lor.

În urma analizei acestor rezultate, se remarcă influența pozitivă a măsurilor de îngrijire asupra recuperării. De pildă, în lotul studiat nu s-au înregistrat infecții grave sau sepsis postoperator – fapt ce poate fi atribuit respectării stricte a protocoalelor de asepsie/antisepsie și vigilenței personalului de îngrijire în supravegherea plăgii chirurgicale. Toate infecțiile de plagă constatate au fost superficiale și gestionate prompt, fără a prelungi semnificativ spitalizarea. Tromboembolismul a fost prevenit aproape în totalitate: un singur caz de tromboză venoasă profundă apărut (1,6% incidență) se situează sub incidența medie raportată în literatura de specialitate, care variază între 2–5% chiar și cu profilaxie, în funcție de factorii de risc ai populației. Acest rezultat se datorează aplicării riguroase a măsurilor de profilaxie tromboembolică – administrarea la timp a heparinei și utilizarea compresiei pneumatice/compresiei elastice – precum și mobilizării timpurii a pacientelor, reducând staza venoasă. Controlul durerii a fost unul satisfăcător, scorul EVA mediu de ~6 la 24h fiind comparabil cu valorile raportate în studii similare și scăzând la <3 la 3 zile postoperator. Aceasta reflectă eficacitatea analgeziei multimodale implementate conform principiilor ERAS, care recomandă utilizarea de tehnici anestezice și analgezice non-opioide pentru a diminua necesarul de morfină și efectele adverse ale acesteia. În instituția noastră, folosirea antiinflamatoarelor a permis o recuperare mai confortabilă, fapt evidențiat și de mobilizarea precoce a majorității pacientelor în prima zi post-chirurgie. Reluarea tranzitului intestinal la ~2 zile indică o bună gestionare perioperatorie (hidratare corespunzătoare, evitarea ileusului prin mobilizare timpurie și alimentare precoce) – aspect susținut de ghidurile ERAS care subliniază evitarea postului prelungit și reînceperea alimentației în primele 24 ore.

Un aspect deosebit îl reprezintă impactul intervențiilor psiho-emoționale realizate de asistente asupra stării de anxietate a pacientelor. S-a observat o diminuare semnificativă a anxietății de la preoperator la momentul externării, multe paciente menționând că au primit sprijin emoțional și informații utile care le-au redus frica. Acest lucru confirmă literatura de specialitate, care arată că educația preoperatorie și comunicarea empatică pot reduce anxietatea și îmbunătăți experiența perioperatorie. Asistentele medicale au organizat ședințe scurte de consiliere preoperatorie (individual sau cu grupuri mici de paciente) în care au explicat pe înțelesul lor etapele îngrijirii, modul de control al durerii, importanța mobilizării și exercițiile de respirație. Această abordare proactivă a contribuit la crearea unei relații de încredere pacientă-personal și la creșterea complianței pacientelor la intervențiile postoperatorii (de exemplu, colaborarea la mobilizare și exercițiile respiratorii pentru prevenția

complicațiilor pulmonare). De altfel, niciuna dintre paciente nu a dezvoltat atelectazie sau pneumonie postoperator – un beneficiu posibil legat de mobilizarea timpurie și gimnastica respiratorie supravegheată de personalul de nursing, alături de aplicarea spirometriei incentivate.

Rezultatele obținute subliniază importanța implementării standardelor moderne de îngrijire perioperatorie în practica oncoginecologică din țara noastră și confirmă rolul critic al asistentului medical în atingerea acestor standarde. Durata medie de spitalizare de ~6,8 zile observată în studiu este mai redusă față de practicile chirurgicale tradiționale (când spitalizarea depășea adesea 10–14 zile după o laparotomie majoră). Acest progres corespunde tendințelor internaționale de scurtare a internării prin optimizarea îngrijirilor postoperatorii, unele centre ERAS raportând medii de 4–6 zile la chirurgia oncoginecologică. Reducerea duratei de spitalizare are beneficii multiple: scade riscul de infecții nosocomiale, eliberează mai rapid paturile pentru noi pacienți și, foarte important, permite pacientei să se recupereze în mediul propriu de acasă, fapt ce îmbunătățește confortul psihologic. În lotul nostru, externarea precoce a fost posibilă datorită absenței complicațiilor severe și autonomiei rapide a pacientelor (mobilizare și autoservire la toaleta la majoritatea înainte de ziua 5). Aceste realizări sunt direct legate de aplicarea de către asistente a intervențiilor cheie: mobilizarea zilnică progresivă (cu ajutor la nevoie), evaluarea continuă a plăgii operatorii și a cateterelor (pentru a preveni infecțiile), administrarea corectă și la timp a medicației (antialgice, anticoagulante, antibiotice profilactice) și educarea pacientei privind autoîngrijirea (mobilizare, alimentație, igienă).

În ceea ce privește morbiditatea postoperatorie, rata complicațiilor (20%) se încadrează în limitele raportate la pacienții oncologici ginecologici, care pot varia între ~15% și 30%, în funcție de complexitatea cazurilor și criteriile de includere a complicațiilor. Este de menționat că lotul a inclus și cazuri avansate de cancer ovarian, asociate cu riscuri mai mari de complicații (de exemplu, rezecții intestinale, ascită), ceea ce face ca rezultatele noastre – cu zero mortalitate și o singură tromboză – să fie un indicator pozitiv al calității îngrijirilor. Prevenirea infecțiilor a fost o reușită notabilă: măsuri de profilaxie a infecțiilor (profilaxie antibiotică perioperatorie adecvată, pregătirea corectă a tegumentelor, menținerea igienei plăgii și a drenajelor) a dus la o rată scăzută de infecții superficiale (13% din cazuri) și la absența infecțiilor profunde sau a sepsisului. Respectarea riguroasă a măsurilor de profilaxie în chirurgia ginecologică oncologică a demonstrat scăderea infecțiilor de la 42% la 24%, evidențiind cât de mult poate influența aderarea la protocoale munca asistentelor medicale, care sunt direct responsabile de îngrijirea plăgii operatorii, schimbarea pansamentelor în condiții de asepsie și supravegherea semnelor de infecție. Asistentele instruite detectează precoce eritemul sau secrețiile suspecte la nivelul inciziei și pot solicita intervenția medicului înainte ca infecția să se agraveze. Tot ele educă pacienta privind igiena plăgii după externare, scăzând riscul de complicații la domiciliu.

În perioperativ, educația și consilierea preoperatorie realizate de asistente s-au dovedit valoroase. Pacientele informate corect despre ceea ce urmează – proceduri, durere așteptată, metode de ameliorare, importanța mobilizării și exercițiilor respiratorii – au manifestat un nivel redus de anxietate și o cooperare mai bună postoperator. Ghidurile internaționale recomandă ca personalul de îngrijire să participe activ la pregătirea pacientelor pentru chirurgie, furnizând informații adaptate nivelului lor de înțelegere și sprijin emoțional. În practica locală, acest aspect este uneori neglijat din lipsă de timp sau personal; totuși, experiența noastră arată că alocarea chiar și a 15-20 de minute pentru consiliere preoperativă are un impact considerabil asupra evoluției ulterioare. Unele paciente ne-au mărturisit că simplul fapt de a cunoaște dinainte necesitatea mobilizării sau posibilele simptome le-a făcut să fie mai puțin temătoare și mai implicate în propria recuperare. Prin urmare, standardizarea procedurilor de educație preoperatorie în secțiile chirurgicale, cu participarea asistenților medicali (de exemplu, ședințe de grup sau distribuirea de broșuri explicative), ar trebui implementată pe scară largă și în Moldova.

Un alt rol fundamental al asistentului medical este monitorizarea și controlul durerii. În primele 24–72 de ore postoperator, asistentele evaluează periodic intensitatea durerii (prin scoruri EVA) și administrează analgezicele conform schemei stabilite, ajustând dozele cu acordul medicului atunci când pacienta încă acuză dureri intense. Aplicarea principiului de a trata preventiv durerea (înainte ca aceasta să devină severă) face parte din protocoalele actuale. În studiul nostru, eficiența analgeziei s-a reflectat în scăderea rapidă a scorurilor de durere și a faptului că nici o pacientă nu a dezvoltat "durere cronică postoperatorie" până la externare. Utilizarea judicioasă a opioidelor și a adjuvanților a prevenit, de asemenea, greața severă sau ileusul paralitic, permițând realimentarea timpurie. Mobilizarea rapidă și alimentarea enterală timpurie sunt sigure și benefice, inclusiv la pacientele oncologice. Asistentele medicale joacă un rol primordial în realizarea acestor măsuri, ele fiind responsabile de ajutorul la ridicarea din pat, de ambulație (uneori însoțind pacienta la primii pași) și de supravegherea toleranței alimentare. Fără implicarea și încurajarea asistentelor, multe paciente ar rămâne imobilizate mai mult timp din teama de durere sau ar evita alimentația de teama grețurilor.

Suportul emoțional și social oferit de asistente este, de asemenea, esențial pentru recuperarea completă. În perioada postoperatorie, stările depresive sunt frecvente la pacientele oncologice (pe fondul epuizării, al diagnosticului în sine și al grijilor legate de prognostic). Personalul de îngrijire, fiind aproape de pacientă, a oferit cuvinte de încurajare, a ascultat temerile acestora. În cazul pacientelor tinere sau active sexual, chirurgia ginecologică (mai ales dacă implică menopauză chirurgicală sau mutilare) poate provoca tulburări de imagine corporală și disfuncții sexuale. Abordarea acestor subiecte este adesea delicată: nu toate pacientele se simt confortabil să discute cu medicul curant despre aspecte intime. Asistenta medicală poate avea aici un rol important – ea poate iniția discuția despre aceste preocupări în cadrul îngrijirilor (de exemplu, când observă tristețe legată de extirparea uterului, etc.) și poate oferi primele sfaturi. Consilierea privind viața sexuală după tratament, importanța lubrifianților vaginali (în caz de menopauză indusă), eventual recomandarea unui consult de specialitate (endocrinologie sau terapie sexuală) – toate pot fi inițiate de asistente, integrând astfel îngrijirea somatică cu cea psiho-sexuală.

Implicarea familiei și a rețelei de suport este un alt aspect, unde asistenta socială și cea medicală pot colabora pentru a asigura pacientei sprijinul necesar după externare. În studiul nostru, peste 70% dintre paciente au beneficiat de prezența aparținătorilor imediat după operație, iar personalul nostru a încurajat vizitele (respectând regulile) și informarea familiei privind îngrijirile la domiciliu (de ex., menținerea igienei plăgii, observația eventualelor semne de alarmă). Această abordare centrată pe pacient și familie este în acord cu recomandările OMS privind îngrijirile de suport și paliație, care accentuează comunicarea și educarea aparținătorilor pentru a asigura continuitatea îngrijirilor acasă.

Discutând punctele forte și lacunele din practica locală, putem spune că un atu important îl reprezintă existența deja a unor protocoale clinice naționale actualizate pentru patologiile oncoginecologice, care includ recomandări de management perioperator. Punctele forte evidențiate în studiul nostru – incidența scăzută a complicațiilor majore, controlul eficient al durerii, mobilizarea timpurie – reflectă faptul că anumite elemente ERAS au fost deja adoptate cu succes. Totuși, există și lacune. Una dintre ele este lipsa unei abordări standardizate la nivel național pentru evaluarea calității vieții pacientelor oncologice. Chestionarele de QoL nu sunt utilizate de rutină, ceea ce face dificilă măsurarea formală a impactului intervențiilor de nursing asupra recuperării psihosociale. Introducerea unor instrumente simple de screening (de ex. întrebări despre nivelul de oboseală, somn, starea emoțională, funcția sexuală la vizitele de control) ar putea ajuta la identificarea nevoilor neadresate ale supraviețuitoarelor. O altă provocare în practica locală este deficitul de personal și necesitatea formării continue a asistenților medicali. Implementarea cu succes a standardelor ERAS necesită ca tot personalul de îngrijire să fie instruit periodic privind noile protocoale și să se lucreze în echipă multidisciplinară.

De exemplu, consilierea specializată pe probleme sexuale sau de sănătate mintală ar putea fi asigurată de asistente cu pregătire suplimentară în psiho-oncologie sau sexologie. În prezent, asemenea servicii abia încep să se dezvolte. Suprasolicitarea personalului în spitalele publice din Moldova poate duce la omisiuni în practici altminteri recomandate – de exemplu, poate nu toate pacientele primesc instruire preoperatorie detaliată dacă asistenta are foarte multe sarcini simultan. Este necesar ca managerii de instituții să recunoască beneficiile acestor intervenții și să aloce resurse (timp, personal) pentru ele.

Comparând rezultatele noastre cu ghidurile internaționale, observăm o mare concordanță în obiective: scăderea complicațiilor, optimizarea recuperării și focalizarea pe calitatea vieții. Diferă însă mijloacele și contextul. De exemplu, ghidul ERAS Society 2019 pentru chirurgia ginecologică oncologică recomandă evitarea completă a drenajelor abdominale de rutină și a sondelor urinare îndelungate, pe când în practica noastră încă se mai utilizează drenajul peritoneal 1-2 zile după limfadenectomii extensive, ca măsură de precauție. Adaptarea acestor recomandări la contextul local (unde poate teama de complicații face medicii să mențină drenele) necesită schimbarea mentalităților prin dovezi. Asistentele pot contribui raportând obiectiv situația: de pildă, dacă se constată că la X paciente drenele nu au adus beneficii, aceste date pot fi folosite pentru a modifica protocolul intern. Ghidurile ESMO subliniază, de asemenea, importanța managementului multidisciplinar al pacientelor, incluzând încă din preoperator și aspectele de nutriție, recuperare fizică și suport psihologic. În țările occidentale, echipele multidisciplinare includ adesea și nurse navigators sau asistente coordonatoare de caz, care ghidează pacienta prin tot parcursul terapeutic. Această practică lipsește încă la noi, dar ar fi extrem de utilă în special pentru paciente tinere sau cu nevoi speciale, facilitând comunicarea între diferiții specialiști și pacientă.

Nu în ultimul rând, o lacună identificată este absența unor protocoale naționale de reabilitare postchirurgicală specifice pentru ginecologie. Deși există protocoale chirurgicale și oncologice (privind indicațiile terapeutice, stadializare etc.), nu avem încă ghiduri dedicate recuperării postoperatorii și urmăririi pe termen lung a calității vieții la pacientele de cancer ginecologic. Țări precum Marea Britanie sau Canada au elaborat astfel de ghiduri care includ roluri precise pentru asistenții medicali (vizite la domiciliu, managementul limfedemului, clinici de sexualitate pentru paciente). Elaborarea și implementarea unor Ghiduri autohtone de nursing oncologic ar profesionaliza și mai mult domeniul și ar asigura uniformizarea calității îngrijirilor în toată țara.

În concluzie, se poate afirma cu tărie că asistentul medical reprezintă piatra de temelie a procesului de recuperare postoperatorie în ginecologie. Prin cunoștințele, abilitățile și dedicația sa, asistenta medicală transformă principiile teoretice ale protocolelor de îngrijire într-o realitate practică ce se traduce în vindecare pentru paciente, contribuind direct la reducerea morbidității postoperatorii și la optimizarea calității vieții. Rolul său strategic rezidă în capacitatea de a orchestra multidimensional îngrijirile: de la monitorizarea severității unei dureri până la alinarea unei temeri, de la administrarea unui medicament salvator până la încurajarea unui prim pas după operație.

Prin competențele sale, asistenta asigură o punte între planul terapeutic al medicilor și nevoile holistice ale pacientei: monitorizează continuu funcțiile vitale și evoluția după operație, previne și depistează precoce complicațiile (asigurând măsurile profilactice precum tromboprofilaxia, asepsia/antisepsia, mobilizarea timpurie), ameliorează suferința prin controlul eficient al durerii și al simptomelor, educă pacienta (atât preoperator, cât și la externare, pentru autoîngrijire corectă) și o susține psiho-emoțional în procesul de vindecare. Rezultatele studiului aplicativ demonstrează că îngrijirile de nursing de înaltă calitate se asociază cu o rată scăzută a complicațiilor și o recuperare mai rapidă, confirmând impactul pozitiv al intervențiilor asistentei în echipa multidisciplinară.

Pentru a îmbunătăți în continuare îngrijirea acestor paciente în Republica Moldova, recomandăm implementarea pe scară largă a standardelor ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) în chirurgia

oncologică ginecologică, cu adaptarea protocoalelor la contextul local. Acest lucru implică elaborarea de ghiduri clinice naționale care să includă toate elementele-cheie (pregătire preoperatorie, managementul lichidelor, analgezie multimodală, mobilizare și alimentație precoce, profilaxie și reabilitare). De asemenea, este necesară formarea continuă a asistenților medicali în domeniul nursingului oncologic – atât prin cursuri și workshopuri despre noile practici (ex: managementul limfedemului, consiliere în sexualitate, comunicare în oncologie), cât și prin schimb de experiență cu centre avansate. Rolul asistentei în echipă trebuie extins și recunoscut: includerea asistenților în discuțiile multidisciplinare și planul de îngrijire, dezvoltarea poziției de "nurse navigator" sau asistent coordonator pentru paciente ar aduce beneficii importante. Nu în ultimul rând, auditul și evaluarea periodică a calității îngrijirilor sunt indispensabile – spitalele ar trebui să colecteze date despre indicatori precum rata complicațiilor, satisfacția pacientelor, rezultatele pe termen lung (inclusiv QoL) și să ajusteze practicile în funcție de aceste rezultate. Printr-o abordare integrată, centrată pe pacient și pe colaborarea între medici și asistenți, putem asigura pacientelor cu cancer ginecologic nu doar supraviețuirea, ci și o viață cu demnitate și calitate optimă după tratament.

Bibliografie:

1. Achrekar MS. Enhanced recovery after surgery (ERAS) nursing programme. Asia-Pac J Oncol Nurs. 2022;9(7):100041.

2. ACOG Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 750: Perioperative Pathways: Enhanced Recovery After Surgery. Obstetrics & Gynecology. 2018;132(3):e120-e130 .

3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion No.750: Perioperative pathways: Enhanced Recovery After Surgery. Obstet Gynecol 2018; 132(3): e120-e130.

4. Brady KM, et al. Inadequate postoperative pain management effects and prevention. Pain Manag Nurs. 2015;16(4):388-398.

5. Ghidul de bune practici al psiho-oncologului. [Online]

6. Emam AMM, et al. Implementing Enhanced Recovery Pathway after Cesarean Section: Effect on outcomes. Egyptian J Health Care. 2021;12(3):1926-1945.

7. ESMO Guidelines Committee. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2018;29(Suppl_4):iv262–iv279.

8. Greco M, et al. Enhanced Recovery Program in surgery: meta-analysis of 2012 studies. World J Surg. 2014;38(6):1531-1541.

9. Jensen, P. T. et al. "Nurse-led sexual rehabilitation after radiotherapy for cervical cancer: randomized controlled trial." Gynecologic Oncology 2013; 129(3): 595-599.

10. Kuroda, K. et al. "Incidence, risk factors, and preventive interventions for lower-extremity lymphedema after lymph node dissection in gynecologic cancer." Int J Clin Oncol 2015; 20(3):556-560.

11. Nelson G, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations – 2019 update. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(4):651-668.

12. Nitescu F. Plan de îngrijire postoperatorie în ginecologie [Online]. Curs 10 Ginecologie – Îngrijirea postoperatorie (Accesat 10.09.2025).

13. Pagina de Nursing. Supravegherea și îngrijirea postoperatorie. [Online]. Disponibil la: paginadenursing.ro (Accesat 10.09.2025).

14. Popescu, E.; Ionescu, R. Compendiu de specialitate medicală (ed. III). București: Editura Tehnică, 1999. (Lucrare de referință generală)

15. Ribero, L. et al. “Surgical site infection prevention bundle in gynecology oncology surgery: a key element of ERAS program implementation.” Int J Gynecol Cancer 2024; 34(9):1445-1453.

16. Roovers JW, et al. Hysterectomy and sexual well-being: prospective observational study. BMJ. 2003;327:774-778.

17. Tong Y, Qin X. Perioperative nursing interventions based on ERAS for gynecological malignancies: A retrospective study. Medicine (Baltimore). 2025;104(30):e43290.

18. Tripac, I. “Factorii molecular-genetici de prognostic în cancerul endometrial. O abordare modernă a problemei. Revista literaturii.” Buletinul A.Ș.M. – Științe Medicale 2021; 1:29-36.

19. Urechi, V. “Epidemiologia cancerului de col uterin în Republica Moldova.” Buletinul A.Ș.M. – Științe Medicale 2019; 2:38-42.

20. World Health Organization (WHO). “WHOQOL – Measuring Quality of Life.” Geneva: WHO, 1997.

TIPURI DE SERVICII PALIATIVE ACORDATE ÎN RAIONUL CAHUL

https://doi.org/10.67266/onco25.119

Elena Grebănos[1],MD, **Gazibar Valeria**[2], MD, **Vadim Pogoneț**[3], MD

[1] USMF "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Moldova
[2] IMSP Spitalul Raional Cahul
[3] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Abstract. Îngrijirile Paliative din Republica Moldova se prezintă diferit la nivel de raione, de accea s-a intenționat efectuarea unui studiu care să reflecte situația actuală a pacienților oncologici paliativi din Raionul Cahul. Prin metoda de interviu a reprezentanților serviciilor paliative din raion și analiza rapoartelor statistice anuale prezentate de către medicul oncolog raional, s-au colectat informații despre parcursul pacienților ce necesită îngrijiri paliative în staționar și în ce mod sunt asigurați cu preparate opioide de control a durerii pacienții deserviți ambulator. În urma cercetărilor efectuate, s-a stabilit că pacienții oncologici din raionul Cahul beneficiază de îngrijiri paliative în staționar în cadrul Secției de Îngrijiri Cronice a IMSP SR Cahul, iar oncologul raional duce evidența persoanelor cu sindroame dolore din patologia oncologică de bază și le eliberează tratamente adecvate și ajustate prevederilor protocoalelor clinice. În concluzie, îngrijirile paliative din raion sunt aduse la un nivel ce oferă posibilitate pacienților suferinzi de a primi acces la preparate opioide recunoscute internațional ca cele mai optime în managementul durerii în cancer.

Palliative care in the Republic of Moldova varies across districts. Therefore, a study was conducted to reflect the current situation of palliative oncology patients in Cahul District. Using interviews with representants of palliative care services in the district and analyzing the annual statistical reports provided by the district oncologist, information was collected regarding the path of receiving palliative care for patients and how they are supplied with opioid medications for pain control. The research revealed that oncologic patients in Cahul District receive palliative care within the Chronic Care Department of the Cahul State Regional Hospital (IMSP SR Cahul). The district oncologist keeps records of individuals with pain syndrome related to primary oncological conditions and provides them with appropriate treatments that are adjusted according to clinical international guidelines. In conclusion, palliative care in the district is at a level that allows patients suffering from cancer pain to access opioid medication internationally recognized and considered optimal for pain management.

Keywords: durere în cancer, terapia durerii, opioide consummate

Introducere

Îngrijirile paliative reprezintă un domeniu de interes national pentru Republica Moldova, fiind incluse ca obiectiv în Programul naţional de control al cancerului pentru anii 2016-2025. Prin natura lor invalidantă, afecțiunile oncologice impun nevoia de paliație încă din stadiile timpurii ale bolii și rămân, adesea, ultima modalitate de ameliorare a suferinței atunci când tratamentele curative devin ineficiente. [1,2]

În plan internațional, Comitetul pentru Drepturile Economice, Sociale și Culturale al ONU a subliniat că îngrijirile paliative sunt o componentă a dreptului fundamental la sănătate [3]. Pornind de la definiția sănătății ca stare de bine fizic, mental și social, paliația propune o abordare multidisciplinară, ce include servicii medicale și de nursing, suport psihologic și spiritual, consiliere socială, voluntariat și asistență în perioada de doliu [4].

Astfel, dezvoltarea și disponibilitatea serviciilor paliative la nivel comunitar contribuie nu doar la un management mai eficient al simptomelor pacienților oncologici, ci și la consolidarea încrederii populației în sistemul de sănătate.

Materiale și metode

Studiul a avut un caracter observațional retrospectiv și a vizat perioada 2021–2024. Metodologia s-a bazat pe două surse principale de date:

Interviuri cu prestatorii de servicii paliative din raionul Cahul, având scopul de a identifica particularitățile organizării și furnizării acestor servicii. Au fost implicați medici oncologi, medici de familie, asistenți medicali și personal din cadrul Secției de Îngrijiri Cronice a IMSP SR Cahul.

Analiza documentelor oficiale și a rapoartelor statistice referitoare la îngrijirile paliative la nivel național și local. Accentul a fost pus pe pacienții cu afecțiuni oncologice care beneficiază de tratamente paliative în ambulator, în aria raionului Cahul.

Au fost colectate date referitoare la:

- numărul pacienților oncologici aflați la evidență și diagnosticați cu sindroame dureroase;
- consumul de substanțe stupefiante (opioide), raportat la populația raionului, în vederea estimării disponibilității și a utilizării acestora.

Datele obținute au fost corelate cu informații din literatura internațională și din reglementările naționale în domeniu [5,6,7], pentru a putea realiza o comparație atât la nivel regional, cât și global.

Rezultate și discuții

Îngrijirile paliative constituie o parte componentă esențială a sistemului de sănătate, cu impact direct asupra reducerii suferinței și creșterii calității vieții pacienșilor cu boli cronice. Datele internaționale confirmă faptul că pacienții oncologici constituie cea mai mare parte a beneficiarilor de paliație [5]. De asemenea, un studiu de cohortă efectuat în Canada în anul 2021 demonstrează că inițierea timpurie a îngrijirilor paliative contribuie la scăderea costurilor sistemului medical [3,13].

În context internațional există câteva nivele de acordare a serviciilor paliative, și în diferite țări, diversitatea acestora este direct proporțională cu gradul lor de dezvoltare socio-economică și culturală. În timp ce în țările dezvoltate ca Franța, Germania sau Italia ÎP sunt integrate la nivel legislativ și au strategii naționale de ÎP aparte; în Moldova, aceste servicii vin incluse în diferite politici de sănătate referitoare la cancer sau HIV. În schimb, țara noastră, după exemplul celorlate țări dezvoltate, are ÎP ca parte a serviciilor cu prioritate din Legea Sănătății [5,9,11].

Afecțiuni majore ce necesită îngrijiri paliative

Analiza globală a cauzelor de deces arată că pacienții cu cancer reprezintă 42,5% din totalul celor ce au nevoie de paliație, urmați de pacienții cu boli cerebrovasculare (17,3%) și demență (7,8%). Alte afecțiuni semnificative includ bolile pulmonare, cardiace, hepatice și traumatismele.

Afecțiuni majore ce necesită ÎP	***Total (decedați în 2015 ce aveau nevoie de ÎP, în milione)***
Cancer	1818,424 (42,5%)
Boli cerebrovasculare	738,226 (17,3%)
Demența	333,755 (7,8%)
Boli pulmonare	311,535 (7,3%)
Boli cardiace non-ischemice	183,778 (4,3%)
Traumatisme	158,498 (3,7%)
Boli hepatice	134,003 (3,1%)
Boli cardiace ischemice cronice	121,129 (2.8%)
Ateroscleroza	113,743 (2,17%)
Boli degenerative ale SNC	78,617 (1,8%)
Leucemie	61,486 (1,4%)
HIV	57,46 (1,3%)
Insuficiența renală	45,595 (1,1%)
Tuberculoza	40,503 (0,9%)
Malformații congenitale	24,901 (0.6%)
Dereglări musculo-scheletale	17,393 (0,4%)
Malnutriție	6,652 (0,2%)
Boli inflamatorii ale SNC	4,643 (0,1%)
Insuficiența cardiacă	1,994 (0,01%)

Figura 1. Afecțiuni majore care presupun acordarea serviciilor paliative, [5, 13]

Situația în Republica Moldova

În Republica Moldova se înregistrează o creștere constantă a numărului de cazuri noi de tumori maligne, ceea ce confirmă necesitatea extinderii serviciilor de paliație.

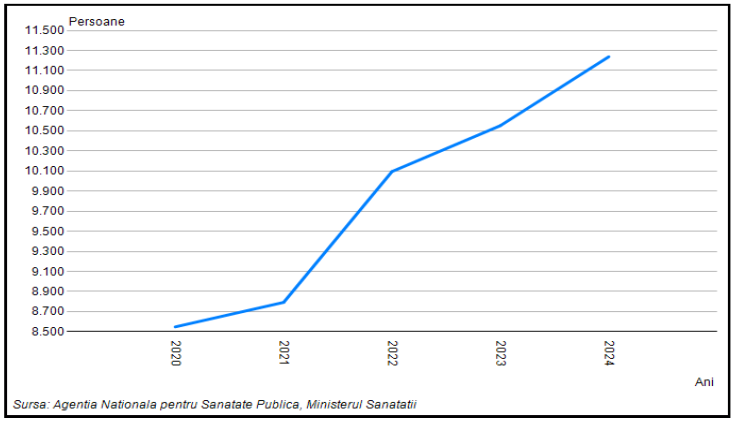


Figura 2. Morbiditatea populatiei Republicii Moldova prin tumori maligne (cazuri noi)[6]

Pentru consolidarea cadrului normativ, Ministerul Sănătății a aprobat Protocolul Clinic Standardizat PEN nr. 5 privind managementul integrat al pacienților în îngrijiri paliative la domiciliu și în ambulatoriu [7,8,11]. Totodată, USMF „Nicolae Testemițanu" a implementat programe de formare pentru studenți, rezidenți și medici de familie, ceea ce asigură un flux continuu de specialiști instruiți în domeniu.

Situația în raionul Cahul

În raionul Cahul, la o populație de aproximativ 75.000 locuitori, serviciile de paliație sunt asigurate de Secția de Îngrijiri Cronice a IMSP SR Cahul, medicii de familie și oncologul raional. Secția dispune

de 5 paturi dedicate pacienților paliativi, cu o durată medie de spitalizare de 15–18 zile, prelungită la nevoie până la o lună. Pacienții beneficiază de suport medical, psihologic și social, oferit de o echipă multidisciplinară.

Deși există acces la opioide, lipsa unui registru separat pentru consumul acestora limitează posibilitatea unor analize statistice detaliate. Cu toate acestea, datele colectate pentru perioada 2021–2024 arată o utilizare predominantă a formelor orale și transdermale, comparativ cu cele injectabile.

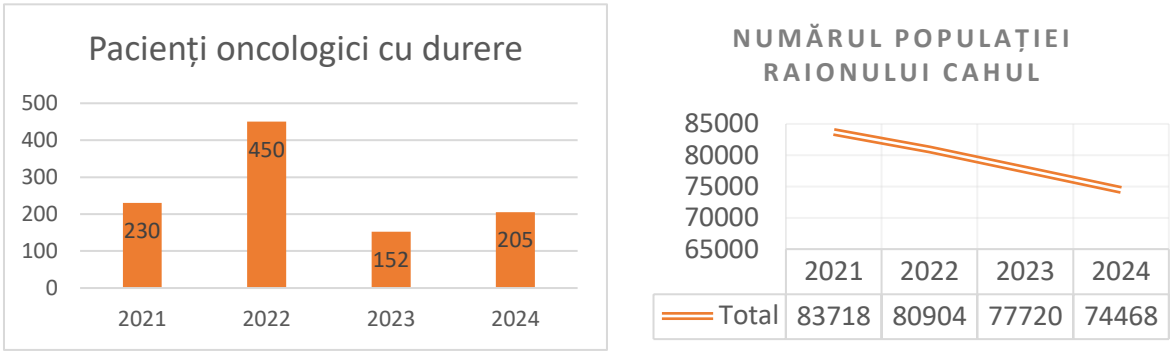


Figura 3. Evidența pacienților cu durere între anii 2021–2024 și dinamica populației raionului [6].

Unul din punctele de bază ale ÎP este managementul sindromului dolor ale pacienților oncologici și reprezintă un aspect major al activității medicului oncolog raional. Datele din literatură pun durerea printre sindroamele de frunte însoțitoare ale tumorilor; statistic, procentajul pacienților oncologici cu durere neuropată cauzată de chimioterapie oscilează între 40-70%.[10,11] Prin urmare, toți pacienții la evidență cu afecțiuni oncologice ce se află la domiciliu, beneficiază de consultații și tratament conform suferinței pe care o prezintă. Fiecare pacient este abordat după PCN-135 "Îngrijiri Paliative-durerea în cancer" din 2020. La dispoziția acestora sunt eliberate forme orale, parenterale și transdermale de opioide, fiecăruia i se indică schema de tratament după aprecierea treptei de durere și natura acesteia. [9,12,14]

Acești pacienți primesc accesul la preparatele stupefiante pentru controlul durerii prin intermediul prescrierii de către medicul oncolog a formularelor nr.2 de rețete de evidență strictă, în care se eliberează cantitățile necesare de medicamente pe un termen de până la 30 de zile. La analiza cifrelor din rapoartele statistice anuale din 2021-2024, se atestă prioritatea acordată formelor orale și transdermale față de cele injectabile. Pentru a obține date relevante despre consumul de opioide per capita în Raionul Cahul, am catalogat formele medicamentoase care au fost consumate, le-am calculat în miligrame total pe an și fiecare din ele au fost convertite în miligrame de morfină orală conform formulelor stabilite și aprobate la nivel internațional.

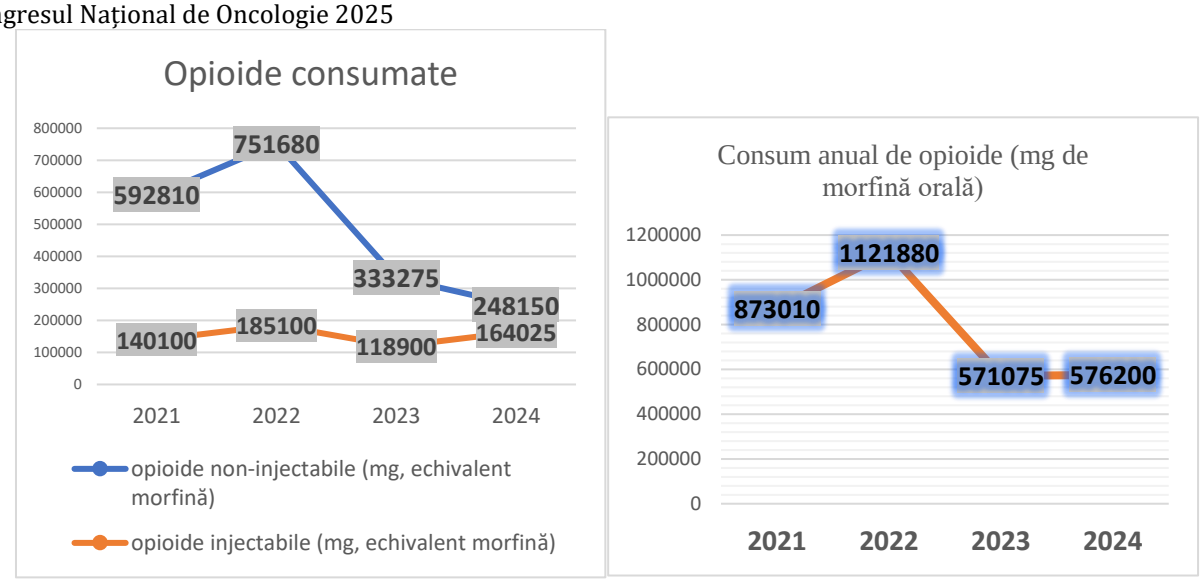


Figura 4. Cantitatea de opioide non-injectabile în mg de morfină orală și injectabile în miligrame de morfină parenterală eliberată pe recete în Raionul Cahul

Astfel, conversia tramadolului oral la morfina orală se face în raport de 4:1, iar potența tramadolului injectabil se raportează la cea a morfinei injectabile cam la 10:1. Plasturii de fentanil de 25 µg conțin echivalentul a 60 mg de morfină orală, respectiv, plasturii de 50 µg vor corespunde la 120 mg de morfină orală; 1ml de sol. *Omnoponi* conține 5,75 mg de morfină injectabilă. La final, cantitatea de morfină injectabilă a fost convertită în morfină orală, pentru obținerea unui indicator general și corectitudinea rezultatelor. Raportând datele despre consumul anual de opioide eliberate pe rețetă la numărul populației în anii respectivi, obținem cantitatea de opioide în mg de morfină orală per capita în Raionul Cahul, consumate ambulator. Aceste rezultate pot fi ulterior comparate cu alte regiuni și folosite pentru analiza disponibilității stupefiantelor analgetice destinate treptelor 2 și 3 ale durerii în cancer în Moldova. În toată lumea, morfina este considerată standartul de aur în tratamentul durerii din cancer, iar accesul la medicamentele opioide esențiale a devenit un drept al pacienților, care trebuie respectat. [15-16]

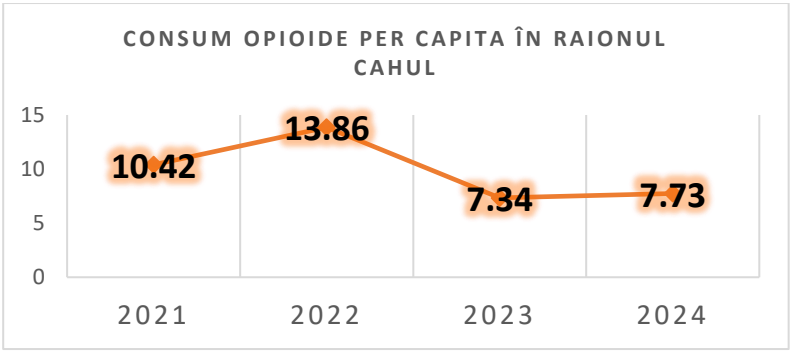


Figura 5. Rezultatele obținute pentru cantitățile de morfină orală în miligrame, eliberată pe rețete pentru consum ambulator pe anii 2021-2024

Nu putem relaționa rezultatele consumului de opioide la nivel raional cu cele internaționale, însă ne putem face o concluzie despre stăruința depusă de-a lungul anilor de către specialiștii în Medicină Paliativă din Moldova. Aceștia, pe lângă faptul că asigură instruirea medicilor înseliberarea și administrarea opioidelor la domiciliu, studiază piața internațională și asigură fluxul de preparate noi, cu administrare orală și transdermală, pentru comfortul pacienților și scăderea suferinței acestora. Analizând raportul oferit de EAPC ATLAS OF PALLIATIVE CARE IN THE EUROPEAN REGION

2025, observăm că țara noastră se include în lista celor ce au o disponibilitate a morfinei orale între 70-100%, în rând cu țările europene mai dezvoltate. [5]

Alt aspect al îngrijirilor paliative în raion este reprezentat de îngrijirile la domiciliu efectuate prin vizitele medicului de familie, continuate apoi prin cele ale asistenților medicali. Din nefericire, vizitele paliative nu sunt finanțate individual, de aceea evidența acestora este dificilă și nu oferă informații oficiale despre numărul pacienților paliativi din totalul bolnavilor vizitați.

Provocări identificate

- Finanțarea insuficientă a vizitelor paliative la domiciliu, ceea ce îngreunează monitorizarea pacienților în afara spitalului;
- Lipsa unui registru distinct pentru opioide, care împiedică evaluarea detaliată a consumului;
- Integrarea incompletă a serviciilor sociale și a voluntariatului în echipele de paliație.

Concluzii și recomandări

Secția de Îngrijiri Cronice a IMSP SR Cahul dispune de paturi dedicate pacienților aflați în stadii avansate ale bolii și beneficiază de implicarea unui psiholog specializat în paliație. Accesul la aceste servicii este organizat pe baza trimiterilor de la medicul de familie sau oncolog, ceea ce asigură o selecție adecvată a pacienților.

Persoanele cu afecțiuni oncologice din raionul Cahul sunt monitorizate în ceea ce privește sindroamele dureroase și primesc tratament cu opioide eliberate pe rețetă specială, în doze adaptate necesităților individuale. Totuși, lipsa unui registru distinct pentru evidența consumului de opioide în staționar limitează posibilitatea unor analize statistice precise.

Recomandări practice

Consolidarea infrastructurii – Crearea unei secții separate pentru îngrijiri paliative, cu un management distinct al evidenței pacienților și al consumului de opioide.

Dezvoltarea serviciilor la domiciliu – Instituirea unor echipe mobile de paliație și finanțarea vizitelor la domiciliu, pentru a crește accesul pacienților la servicii continue.

Îmbunătățirea formării profesionale – Continuarea instruirii medicilor de familie și a personalului medical în utilizarea ghidurilor și protocoalelor standardizate, cu accent pe controlul durerii și suportul psiho-emoțional.

Monitorizare și evaluare – Implementarea unui registru electronic care să centralizeze datele privind pacienții oncologici paliativi și consumul de opioide, pentru a facilita analize comparative la nivel național și internațional.

Colaborare interdisciplinară – Extinderea echipelor prin implicarea activă a asistenților sociali, voluntarilor și reprezentanților comunității religioase, pentru a oferi un suport holistic pacienților și familiilor.

Prin aplicarea acestor măsuri, raionul Cahul poate deveni un model regional de bune practici în organizarea și furnizarea serviciilor de îngrijiri paliative.

Bibliografie

1. World Health Organization. (2002). *National cancer control programmes*: *policies and managerial guidelines, 2nd ed*. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/42494

2. Cernețchi O., Gramma R. *Medicina paliativă: ghid pentru medicii de familie*. USMF "N. Testemițanu", Chișinău: T. "Omega Premium", 2017, 232 p. ISBN 978-9975-82- 051-6.

3. Raportul secretariatului la a 67-a ADUNARE MONDIALĂ PENTRU SĂNĂTATE A OMS. *Consolidarea îngrijirilor paliative, ca o componentă a tratamentelor integrate pe parcursul vieții.*

A67/31, 2014 https://www.studiipaliative.ro/ wp-content/uploads/2013/09/Rezolutia-OMS-2014_RO.pdf

4. Sanduța L., Rotaru M., Isac V., Cumpănă M., Anisei A., Căuș C., Rotaru D., Gladei S. *Standart Național de Îngrijiri Paliative*. Chișinău 2010

5. Garralda, E., Tripodoro, V. A., Ling, J.; Brennan, J., Montero, Á., Bastos, F., Monzón, L., Suárez, D., Pons, J. J., & Centeno, C. (2025*). EAPC Atlas of Palliative Care in the European Region 2025*. Pamplona: EUNSA.

6. Extras din banca de date statistice a Biroului Național de Statistică https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN020/SAN020900rcl.px/chart/chartViewLine/?rxid=2345d98a-890b-4459-bb1f-9b565f99b3b9

7. Buta G., Bradu A., Pogoneț V., Carafizi N., Ignat R., Curocichin Gh. *Îngrijirile paliative în Republica Moldova – realitate şi perspectivă.* In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2018, nr. 1-2(75-76), pp. 24-29;

8. Gherman L., Pogoneț V., Soltan V., Isac V. *Palliative Care in Moldova.* In: Journal of Pain and Symptom Management, February 2018, Supplement, 55(2): S55–S58.

9. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 234 din 09.06.2008 Privind dezvoltarea serviciilor de îngrijiri paliative în R. Moldova;

10. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler ASs, Hershman DL, Loprinzi CL. *National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons*. Support Care Cancer. 2016;24(3):1439-1447. doi:10.1007/s00520-015-3063-4

11. Ordinul Ministerului Sănătății nr.1022 din 30.12.2015 cu privire la organizarea serviciilor de îngrijiri paliative;

12. Ordinul Nr.268 din 31.03.2017 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova Cu privire la aprobarea Recomandărilor metodice "Estimarea necesităților de opioide utilizate în îngrijirea paliativă"

13. Hsien Seow, Lisa C. Barbera, Kimberlyn McGrail, Fred Burge, Dawn M. Guthrie, Beverley Lawson, Kelvin K. W. Chan, Stuart J. Peacock, Rinku Sutradhar *Effect of Early Palliative Care on End-of-Life Health Care Costs: A Population-Based, Propensity Score–Matched Cohort Study* JCO Oncology Practice 2022 18:1, e183-e192

14.Cernat V., Pogoneț V. *Îngrijiri paliative în cancer.* Protocol Clinic Național. Chișinău 2020

15. Opioid conversion between tramadol and morphine. *Palliative Meds Info 2017 https://olh.ie/wp-content/uploads/2022/06/What-is-the-opioid-conversion-between-tramadol-and-morphine-nov-19.pdf*

16. https://www.vidal.ru/drugs/omnopon__23179

DE LA RISC LA SIGURANȚĂ - MANAGEMENTUL INTERGRAT AL RISCURILOR ÎN STERILIZAREA DISPOZITIVELOR MEDICALE

FROM RISK TO SAFETY - INTEGRATED RISK MANAGEMENT IN THE STERILIZATION OF MEDICAL DEVICES

https://doi.org/10.67266/onco25.120

Oboroc Vera, asistent medical superior

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, secția Sterilizare Centralizată

Abstract: Integrated risk management in the sterilization of medical devices addresses a current issue in the field of patient safety and the quality of medical services. Sterilization is an essential step in the prevention of healthcare-associated infections, having a direct impact on the health of patients, medical staff and the hospital environment. At the same time, this process is complex and vulnerable to technical (procedural deficiencies, lack of traceability) and human (handling errors, lack of training) risk factors.

Integrated risk management involves applying a unified framework for identifying, assessing and controlling risks at all stages of the sterilization cycle: pre-decontamination, cleaning and disinfection, packaging, sterilization itself, storage and distribution. Through such an approach, process vulnerabilities are systematically analyzed, and corrective and preventive measures must be implemented before incidents have an impact.

Keywords: sterilization, risk, patient safety, integrated management, medical devices.

Rezumat: Managementul integrat al riscurilor în sterilizarea dispozitivelor medicale abordează o problemă actuală în domeniul siguranței pacientului și al calității serviciilor medicale. Sterilizarea reprezintă o etapă esențială în prevenirea infecțiilor associate îngrijirilor medicale, având un impact direct asupra sănătății pacienților, a personalului medical și a mediului spitalicesc. În același timp, acest proces este complex și vulnerabil la factorii de risc tehnici (deficiențe de proceduri, lipsa trasabilității) și umani (erori de manipulare, lipsa de instruire) [1].

Managementul integrat al riscurilor presupune aplicarea unui cadru unitar de identificare, evaluare și control al riscurilor în toate etapele ciclului de sterilizare: pre-decontaminare, curățare și dezinfecție, ambalare, sterilizare propriu-zisă, depozitare și distribuție. Print-o astfel de abordare, vulnerabilitățile procesului sunt analizate sistematic, iar măsurile corective și prevenire trebuie implementate înainte ca incidentele să producă efecte [2].

Cuvinte-cheie: sterilizare, risc, siguranța pacientului, management integrat, dispozitive medicale.

Metodele moderne de analiză, precum FMEA (Failurile Mode and Effects Analysis), auditul de calitate și raportarea incidentelor, contribuie la o mai bună anticipare a riscurilor și la reducerea neconformităților. În plus, utilizarea indicatorilor de performanță, trasabilitatea digitală și verificarea continua a parametrilor de sterilizare consolidează încrederea în siguranța procesului. Un element central al managementului integrat este colaborarea interdisciplinară: asistenți medicali, tehnicieni de sterilizare, epidemiologi, ingineri biomedicali și managementul spitalului trebuie să conlucreze pentru a asigura eficiența procesului și menținerea unui standard ridicat de calitate. În același timp, cultura orgazițională joacă un rol determinant: *trecerea de la un sistem reactiv axat pe sancționare, la unul proactiv, orientat spre învățare și prevenire,* este cheia durabilității.

Un sistem reactiv – răspunde doar la incidente. Un sistem proactiv - previne incidentele prin evaluare preventive, standardizare, trasabilitate, instruire și cultura orgazițională [3-4].

În Republica Moldova, dezvoltarea serviciilor de sterilizare a cunoscut o tranziție importantă în ultimii ani, trecând de la sisteme reactive, descentralizate, la abordări proactive și centralizate. Au fost realizate proiecte pilot de modernizare a unităților de sterilizare prin sprijin extern (UE, OMS), ce au inclus dotarea cu sterilizatoare conform standardelor EN 285 și instruirea personalului[5].

Etapele de trecere de la un sistem reactiv la unul proactiv:

- Identificarea riscurilor – colectarea datelor despre erori și incidente în sterilizare.
- Analiza proceselor – utilizarea metodei FMEA pentru evaluarea severității (S), frecvenței de apariție (O) și detectabilității (D).

- Standardizarea procedurilor – dezvoltarea și implementarea de protocoale unitare.
- Centralizarea serviciilor – organizarea sterilizării într-un centru unic, dotat cu echipamente moderne.
- Monitorizarea și controlul calității – testarea biologică și chimică periodică a proceselor de sterilizare.
- Formarea continuă a personalului – instruiri regulate pentru creșterea competențelor.
- Audituri interne și externe – evaluarea periodică a conformității și implementarea măsurilor corective.

Studiu de caz – Proiectul JICA la IMSP Institutul Oncologic.

Un exemplu relevant de tranziție spre un management proactiv al riscurilor este proiectul implementat în 2019 la Institutul Oncologic din Republica Moldova, cu suportul Guvernului Japoniei prin intermediul JICA. Valoarea investiției a fost de aproximativ 12 milioane de lei, echipamentele fiind achiziționate din Spania. Înainte de proiect, sterilizarea era descentralizată, realizată cu 35 de sterilizatoare de aer uscat, iar valabilitatea instrumentarului sterilizat era de doar 24 de ore. După implementare, a fost creat un Serviciu Centralizat de Sterilizare Modern, care asigură ambalarea și sigilarea instrumentelor, extinzând perioada de valabilitate până la 21-30 de zile și reducând personalul implicat de la 35 la 8 persoane [6].

Tabelul 1. Analiza FMEA comparativă – înainte și după proiectul JICA

Etapa	**Situația**	**Mod de defectare**	**S** (Severi-tatea)	**O** (Frecvența apariției)	**D** (detectabi-litatea)	**RPN** (nrumăr de prioritate a riscului
Sterilizare descentra-lizată	Înainte de 2018	Sterilizatoare multiple, control redus	5	4	2	40
Valabilitate limitată	Înainte de 2018	Instrumentar valabil doar 24h	4	4	3	48
Sterilizare Centralizată	După 2019	Serviciu centrali-zat cu autoclave modern	5	2	1	10
Ambalare și sigilare	După 2019	Valabilitate extinse pîna la 30zile	4	1	1	1

Pentru implementarea unui sistem proactiv de management al riscurilor în sterilizarea dispozitivelor medicale este necesară dotarea cu aparate moderne și tehnologii performante, aspect confirmat analiza petrecută la Institutul Oncologic(tabelul1) și de Organizația Mondială a Sănătății(WHO), care subliniază că echipamentele învechite cresc semnificativ riscul de infecții asociate asistenței medicale [6].

În egală măsură managementul integrat al riscurilor presupune nu doar tehnologie modernă, ci și o schimbare culturală la nivel organizațional. Factorul uman rămâne determinant, iar instruirea periodică a personalului de sterilizare este la fel de importantă ca validarea echipamentelor. De asemenea, integrarea sistemelor digitale de trasabilitate și raportare reduce erorile umane și permite analiza datelor pentru îmbunătățirea continuă a proceselor.

Concluzii:

Sterilizarea dispozitivelor medicale este un proces complex, vulnerabil la multiple riscuri.

Managementul integrat al riscurilor permite trecerea de la reacție la prevenție.

Combinarea standardelor internaționale, a tehnologiilor moderne și a instruirii personalului conduce la creșterea siguranței pacientului și a calității serviciilor medicale.

Trecerea la management proactiv presupune implementarea unor instrumente precum testele rapide, digitalizarea trasabilității și audituri regulate.

Managementul integrat al riscurilor poate reduce semnificativ incidența infecțiilor asociate îngrijirilor medicale și poate crește încrederea populației în sistemul sanitar.

Bibliografie

1. Ghid pentru prevenirea și controlul infecțiilor în instituția medico-sanitară spitalicească, aprobat prin ordinal MS nr.672 din 09.08.2024

2. Rutala, W.a., Weber, D.J. *Disinfection, Sterilization, and antisepsis: principles, Practices, Current Issues, Nev Research, and New Tehnologies. Washington*, DC: Association for professionals in infection Control and Epidemiology(APIC),2019

3. ISO 31000:2018-Risk Management Guideline. International Organizasion for Sdandardization.

4. IEC 60812:2018. *Failure modes and effects analysis (FMEA) and FMECA).* International Electrotechnical Commission

5. WHO/UHC Partnership — Moldova alignment with EU.

6. Word Health Organozation (WHO). *Decontamination and Reprossesing of Medical Devices for Health-care Fascilities.* Geneva WHO Press,2.

COMUNICAREA ȘI INTERDISCIPLINARITATEA ÎN CONSOLIDAREA ÎNCREDERII ASISTENT MEDICAL-PACIENT

COMMUNICATION AND INTERDISCIPLINARITY IN STRENGTHENING NURSE-PATIENT TRUST

https://doi.org/10.67266/onco25.121

Panas Silvia, Asistentă medicală șefă

[1] IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Abstract: Establishing trust between nurses and patients is crucial for effective healthcare delivery and positive patient outcomes. This study aims to examine the role of communication skills and interdisciplinary collaboration in fostering trust in the nurse-patient relationship. The study administered a questionnaire to 79 nurses from the Oncology Institute to assess the level of nurses' communication skills, their ability to interact with patients and other professionals in the field. The results suggest that comprehensive communication training, encouraging interdisciplinary teamwork, and promoting a supportive medical environment are key strategies for strengthening trust between nurses and patients. Implications for medical education, clinical practice, and health policy are discussed.

Key-words: nurses, patient, communication, medical education, interdisciplinary collaboration, skills, training.

Rezumat: Stabilirea încrederii între asistente medicale și pacienți este crucială pentru furnizarea eficientă a asistenței medicale și rezultate pozitive pentru pacienți. Acest studiu are ca rol analiza abilităților de comunicare și al colaborării interdisciplinare în cultivarea încrederii în relația asistent medical-pacient. Studiul a aplicat un chestionar la 78 de asistente medicale din subivizunele din cadrul IMSP Institutul Oncologic, pentru a evalua nivelul abilităților de comunicare ale asistentelor medicale, capacitatea lor de a interacționa cu pacienții și cu alți specialiști din domeniu. Rezultatele sugerează că prin instruire cuprinzătoare în comunicare, încurajarea muncii în echipă interdisciplinare și promovarea unui mediu medical favorabil sunt strategii cheie pentru consolidarea încrederii dintre asistente medicale și pacient. Sunt discutate implicațiile pentru educația medicală, practica clinică și politica de sănătate.

Cuvinte-cheie: asistente medicale, pacienți, comunicare, educație medicală, colaborare interdisciplinară, competențe, instruiri.

Comunicarea interdisciplinară este o componentă esențială în activitatea de zi cu zi. Acesta este un mediu specializat și multidimensional care necesită o interacțiune continuă între membrii echipei medicale. Comunicarea eficientă este fundamentală pentru rezultatele pacienților, îngrijirea de calitate și siguranța acestora. Astfel stabilirea încrederii între asistenții medicali și pacienți este esențială pentru furnizarea de îngrijiri de sănătate eficiente și obținerea de rezultate pozitive ale pacienților.

Comunicarea în nursing este mai mult decât un simplu schimb de informații este o competență esențială care necesită delicatețe, empatie și adaptabilitate.

Relația dintre asistentul medical și pacientul este care oferă îngrijire și suport pacientului aflat într-o stare de vulnerabilitate, care o primește. Tocmai această dinamică impune asistentului medical responsabilitatea de a crea un mediu sigur și deschis.

Astfel consolidarea unei relații de încredere între asistentul medical și pacientul sunt pilon fundamental al unui act medical de calitate, influențând direct complianța tratamentului, reducerii anxietății și, în final, succesul procesului de vindecare. Această încredere nu se naște spontan, ci este

construită prin două mecanisme interconectate: o comunicare empatică și eficientă, și o abordare interdisciplinară a îngrijirii în care asistentul medical joacă un rol central.

Comunicarea este subînțeleasă ca procesul de emitere și recepționare a mesajului, trimitere de stimuli și receptare de răspunsuri (feedback), împărtășirea sentimentelor și valorilor, care se construiește treptat, dovedindu-și legătura indiscutabilă și „numitorul comun al diverselor perspective posibile asupra umanului" [2].

Comunicarea verbală sau limbajul, care este un element distinct în procesul comunicațional interuman și cel mai complex sistem de comunicații. În acest proces relațional al comunicării interpersonale se utilizează diferite moduri de enunțare și primire a mesajului. Comunicarea orală este liberă și, de foarte multe ori, nu poate să ne comunice ceva, ci doar să ne semnaleze un mesaj, acesta având și alți servitori ai înțelegerii – ascultarea, mimica, gesturile și contextul. În acest fel, de cele mai multe ori, necesitatea cunoașterii normelor gramaticale este redusă, acesteia revenindu-i doar cadrul contextual în care se produce comunicarea orală.

Limbajul, ca și gândirea, o altă valență primordială a comunicării, sunt două componente inseparabile ale actului de comunicare interumană. Fiecare persoană, în diferite situații concrete din viață, abordează un anumit stil verbal. Într-un anumit fel comunicăm cu familia, prietenii și complet diferit cu colegii de serviciu, clienții, cu medicul sau pacientul, la o manifestare științifică sau culturală etc. Felul prin care ne construim mesajele, cum folosim anumite expresii ne definesc ca ființă umană, deoarece impactul produs de acestea asupra celui ce le recepționează este enorm.

Fiecare persoană este unică și în felul de a comunica, își are propriul ritm de receptare/emitere și înțelegere a mesajului. Competența de comunicare impune capacitatea celor doi participanți la dialog, la un moment dat al actului comunicațional, a folosirii tăcerii, pentru a da loc gândirii, negării, acceptării mesajului etc. Prin tăcere putem exprima înțelegere, închidere, așteptare, complicitate, admirație, uimire, dispreț, supunere, tristețe etc. [1].

În domeniul asistenței medicale, comunicarea asistent medical-medic-pacient și familia acestuia a devenit o competentă de bază pentru atingerea obiectivelor de calitate. Competențele comunicative ale asistentului medical, în special capacitatea de a oferi explicații clare, de a asculta activ și de a manifesta empatie, reprezintă factori esențiali care pot contribui semnificativ atât la îmbunătățirea stării de sănătate a pacientului, cât și la creșterea gradului de satisfacție în cadrul procesului de îngrijire medicală.

În cadrul comunicării interpersonale, feedback-ul joacă un rol esențial, având scopul de a verifica dacă mesajul transmis a fost înțeles și acceptat de receptor. Orice reacție verbală sau nonverbală, conștientă sau inconștientă exprimată ca răspuns la informația primită este considerată feedback. Prezența acestuia indică faptul că mesajul a fost recepționat, iar comunicarea a avut loc. De altfel, primim feedback nu doar de la interlocutori, ci și ca reacție la propriile noastre mesaje, ceea ce evidențiază caracterul dinamic și bidirecțional al comunicării.

Abordarea comunicării interpersonale în contextul formelor de comunicare, în general, facilitează radiografierea acesteia, cu scopul de eficientizarea a actului practic în sine, dar și de fundamentare a studiului teoretic.

În accepțiunea cercetătoarei M. Ianioglo „comunicarea, reprezintă un act social deliberat sau involuntar, conştient sau nu, unul dintre actele care stau la baza legăturii sociale, este un potenţial mijloc de a promova relaţii sociale interindividuale armonioase, dar şi o sursă de influenţă" [3, p. 113].

Cercetătoarea L. Sadovei susține că „comunicarea se rezumă la satisfacerea trebuinţelor, provocată şi păstrată ori amplificată de cele două părţi, trăsătura esenţială fiind construirea relaţiei, fapt ce confirmă opţiunea ştiinţifică pentru dimensiunea realaţională, componentă obligatorie a competenţei de comunicare didactică" [7, p. 8].

Deoarece învățarea continuă reprezintă un stil de viață care conduce la modificarea aptitudinilor și atitudinilor noastre față de educație. Este viziilă nevoia de integrare a noilor strategii și chiar tehnologii. Comunicarea profesională oferită de internet în curând nu va fi o ofertă de provocare ci o necesitate.

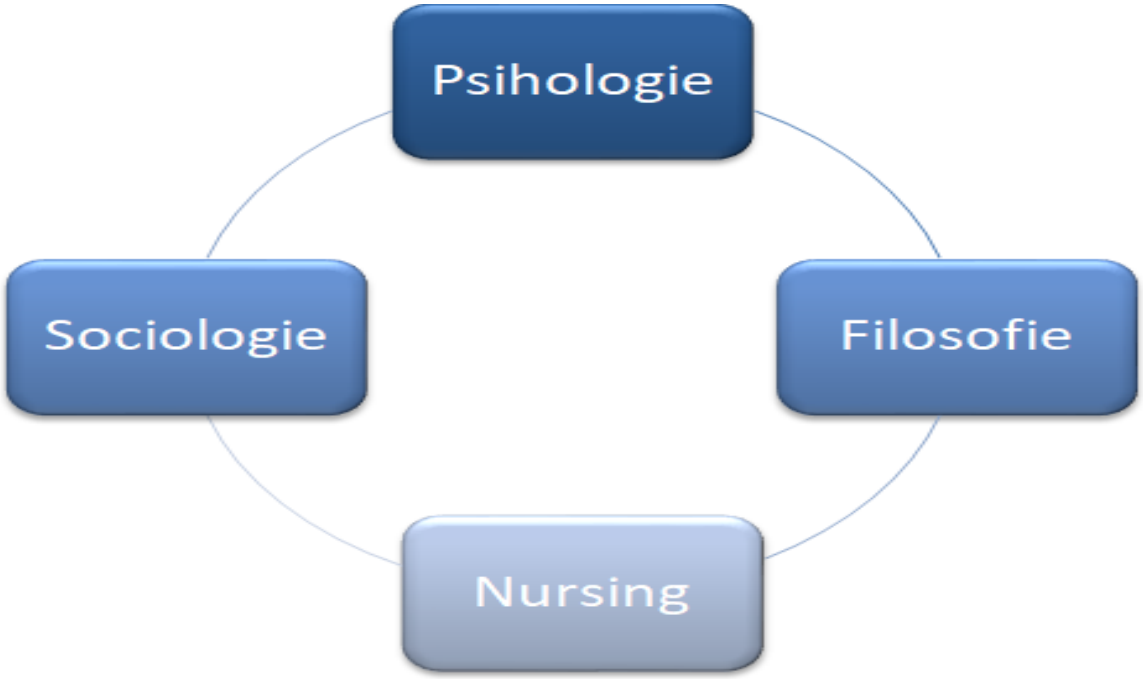
Astfel comunicarea medicală este un proces și un instrument de interrelaționare a viitorilor asistenței medicale cu pacientul, medicului, cu familia acestuia, cu societatea în ansamblu, în vederea realizării obiectivelor fundamentale ale activității medicale, care constau în restituirea stării de sănătate a pacientului, creșterii confortului psihologic și calității vieții pacientului, menținerea și promovarea sănătății publice.

Interdisciplinaritatea vizează o interacțiune existentă între două sau mai multe discipline, care poate să meargă de la simpla comunicare de idei până la integrarea conceptelor fundamentale privind epistemologia, terminologia, metodologia, procedeele, datele şi orientarea cercetării [5].

Interdisciplinaritatea în cadrul cursului de comunicare presupune o interacțiune activă între două sau mai multe discipline, având ca scop îmbunătățirea abilităților de comunicare și a înțelegerii contextului în care are loc interacțiunea.

Figura 1. Intersecția disciplinelor în cadrul instruirilor

Intersecția disciplinelor în cadrul instruirilor permite combinarea cunoștințelor și abilităților din diverse domenii pentru a crea un mediu de învățare mai dinamic și relevant. Această abordare promovează gândirea critică și creativitatea, ajutând participanții să dezvolte soluții inovatoare la probleme complexe. Prin colaborarea între discipline, se facilitează înțelegerea holistică a subiectelor și se îmbunătățește aplicabilitatea cunoștințelor în contexte reale. Astfel, instruirea devine mai integrată și



adaptată nevoilor actuale ale societății.

Organizarea și desfășurarea studiului a inclus utilizarea metodei chestionar evaluând nivelul de comunicare, a fost alcătuit din 20 întrebări cu trei vaiante de răspuns, nivel scăzut, nivel mediu, nivel înal aplicat la un eșantion de 78 respondenți asistenți medicali.

Acest studiu a analizat rolul abilităților de comunicare și a colaborării interdisciplinare în cultivarea încrederii în relația asistent medical-pacient. Printr-o abordare mixtă incluzând chestionare, sa examinat

modul în care competențele de comunicare ale asistenților medicali, capacitatea lor de a interacționa cu alți profesioniști din domeniul sănătății și cultura organizațională influențează dezvoltarea încrederii.

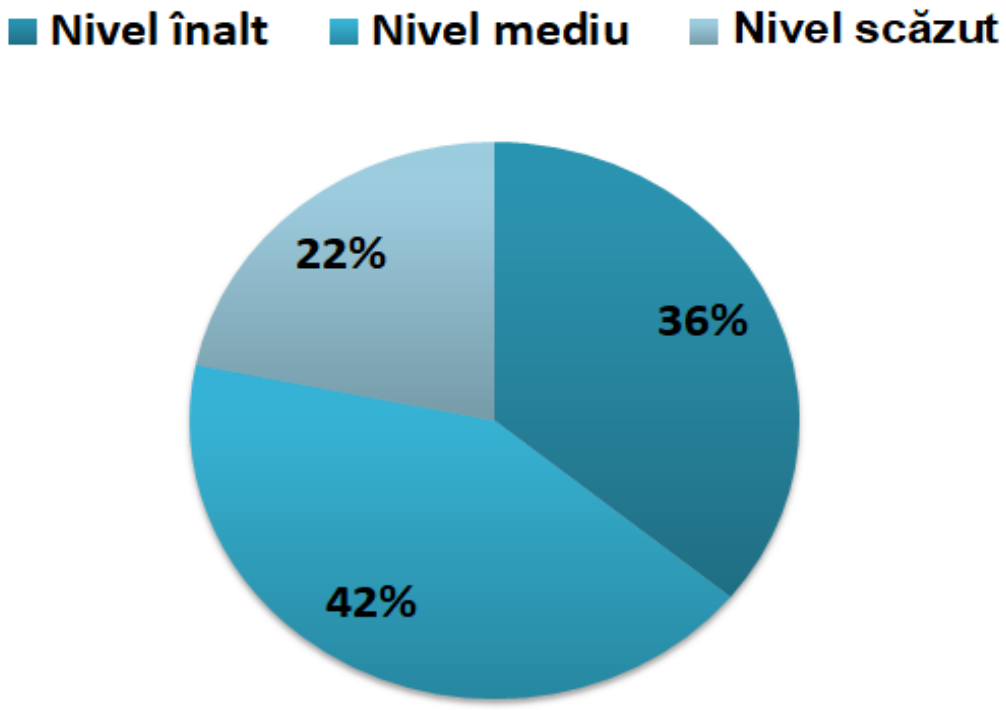
Chestionarul a fost aplicat respondenților înainte de a urma instruirea privind participarea la cursul *„Comunicarea cu pacienții - principii esențiale și bune practici”* și la trainiguri planificate *„Comunicarea și aspecte psihologice în activitatea asistentului medical”.*

Figura.1 Rezultatul chestionări asistenților medicali înainte de a fi instruiți

Analiza rezultatelor primului chestionar privind competențele și abilitățiile de comunicare ale asistenților medicali a scos în evidență domeniile ce necesită intervenții pentru îmbunătățire. Nivel înalt – 36%, nivel mediu – 42%, nivel scăzut – 22%.

Rezultatele arată că abilităţile asistentului medical de a explica, asculta şi empatiza pot avea un efect profund asupra rezultatelor de sănătate biologică şi funcţională, precum şi a satisfacţiei pacientului în experienţa de îngrijire.

După cum am accentuat,, comunicarea dintre asistent medical și pacient reprezintă o formă de comunicare interpersonală. Studiul în acest domeniu contribuie la o înțelegere mai profundă a dinamicii relației asistent medical–pacient, permițând interpretarea atitudinilor și intențiilor celor implicați în actul comunicării. În acest mod, devine posibilă influențarea și transformarea comportamentelor pacienților,

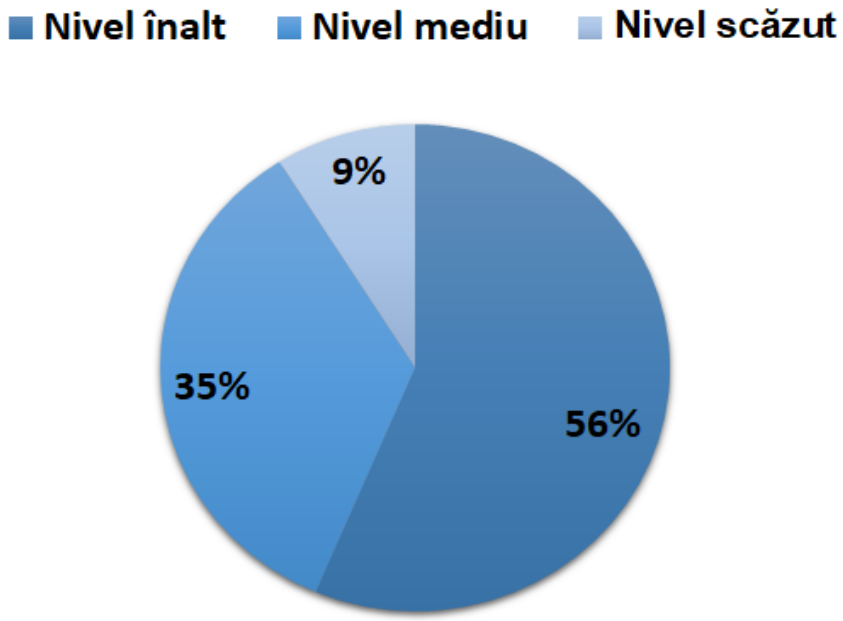


într-un mod care să aducă beneficii reciproce și succese tratamentului.

Chestionarul a fost aplicat respondențelor după ce au parcurs lecțiile privind rolul comunicării și interrelaționarea cu pacienții.

Figura 2. Rezultatul chestionări asistenților medicali după ce au fost instruiți

În urma rezultatelor obținute nivel de comunicare a asistenților medicali oferind o imagine de ansamblu a ariilor care s-au modificat pozitiv atât abilitățile de comunicare ale asistenților medicali, implicarea lor în colaborarea interdisciplinară și nivelul de încredere pe care l-au manifestat obținând la



nivel înalt – 56%, nivel mediu – 35%, nivel scăzut – 9%.

Îmbunătățirea competențelor de comunicare ale asistenților medicali, facilitarea colaborării acestora cu alți profesioniști din domeniu și crearea unui mediu favorabil pot conduce la consolidarea încrederii dintre asistenți medicali-pacienți și poate îmbunătăți satisfacția pacienților, respectarea tratamentului și rezultatele generale ale îngrijirii medicale.

Cultura siguranței pacientului cuprinde șapte factori subculturali, și anume leadershipul, munca în echipă, bazarea pe dovezi, comunicarea, învățarea, acuratețea și orientarea către pacient. Comunicarea este un factor determinant în furnizarea de servicii de calitate într-un spital și joacă un rol esențial în diverse domenii ale vieții. Într-o organizație, comunicarea coordonează diverse activități pentru atingerea obiectivelor stabilite și dezvoltă o atitudine de înțelegere reciprocă față de membrii organizației. În mod similar, comunicarea eficientă între lucrătorii din domeniul sănătății este o caracteristică cheie a îngrijirii sigure și fiabile a pacienților [8].

Comunicarea internă este un factor important în atingerea cu succes a obiectivelor organizaționale, deoarece afectează performanța, satisfacția și implicarea angajaților. În mod similar, comunicarea eficientă dintre asistente medicale și medici are un impact pozitiv asupra calității rezultatelor pentru pacienți, cum ar fi satisfacția, durata scurtă de spitalizare și reduce evenimentele adverse [4, 6].

Cursurile interdisciplinare contribuie la formarea unor profesioniști mai bine pregătiți, capabili să comunice eficient în diverse contexte și să colaboreze în echipe multidisciplinare.

Prin promovarea interacțiunilor interdisciplinare, cursul de comunicare devine nu doar un instrument de dezvoltare personală, ci și o resursă valoroasă pentru îmbunătățirea serviciilor de sănătate și a calității îngrijirii pacienților.

Este esențial să se continue consolidarea proceselor de comunicare în practica clinică, precum și în cadrul programelor și curriculumurilor academice. Comunicarea ar trebui concepută ca un instrument interprofesional care promovează participarea și leadershipul asistenților medicali. Învățământul universitar, professional tehnic ar trebui să implementeze strategii pentru furnizarea de feedback înainte, în timpul și după intervențiile de asistență medicală în toate domeniile (teoretic, practic și simulare), în contexte interdisciplinare. Această abordare ar permite asistenților medicali să-și construiască curba de învățare prin interacțiunea continuă cu alți profesioniști.

Concluzii:

Comunicarea eficientă și colaborarea interdisciplinară sunt esențiale pentru consolidarea relației de încredere asistent medical-pacient. Implementarea de strategii care abordează acești factori poate contribui la furnizarea de îngrijiri medicale de înaltă calitate, centrate pe pacient. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora impactul pe termen lung al acestor intervenții și pentru a investiga rolul altor factori contextuali în dezvoltarea încrederii asistent medical-pacient.

Rezultatele acestui studiu evidențiază importanța formării cuprinzătoare în comunicare pentru asistenții medicali, a necesității de a încuraja colaborarea interdisciplinară în unitățile de îngrijire a sănătății și a semnificației unei culturi organizaționale care promovează încrederea și munca în echipă. Îmbunătățirea competențelorși abilităților de comunicare ale asistenților medicali, facilitarea implicării lor în activități cu alți profesioniști din domeniul sănătății și crearea unui mediu favorabil pot duce la o încredere mai puternică asistent medical-pacient, ceea ce la rândul său poate îmbunătăți satisfacția pacienților, aderența la tratament și rezultatele generale ale îngrijirii medicale. Instruirile pentru asistenții medicali sunt esențiale, deoarece contribuie semnificativ la îmbunătățirea abilităților de comunicare. Rezultatele pozitive obținute în urma instruirilor demonstrează impactul direct asupra calității îngrijirii pacienților și a siguranței acestora. În plus, instruirile contribuie la dezvoltarea profesională continuă, consolidând încrederea și competențele asistenților medicali în mediul de lucru.

Astfel rezultatele sugerează că formarea cuprinzătoare în comunicare, încurajarea lucrului în echipă interdisciplinară și promovarea unui mediu favorabil sunt strategii cheie pentru consolidarea încrederii asistent medical-pacient. Sunt discutate implicațiile pentru educația în domeniul asistenței medicale, practica clinică și stadardele de sănătate.

Bibliografie

ALBU, G. Comunicarea interpersonală. Aspecte formative și valențe psihologice. Iași: Institutul European. 2008. 306 p. ISBN 978-973- 611-512-7

DINU, M. Comunicarea. Repere fundamentale. Bucureşti: Orizonturi. 2014. 440 p. ISBN 978-973-736-071-7

IANIOGLO, M. Comunicarea asertivă în mediul educațional. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Perspectivele și problemele integrării în Spațiul European al Cercetării și Educației” din 7. 06. 2017, USC. Cahul: Universitatea de Stat „B. P. Hasdeu”. pp. 132-137. ISBN 978-9975-88-019-0

LARRABEE JH, Ostrow CL, Withrow MLet al. Predictors of patient satisfaction with inpatient hospital nursing care. *Res Nurs Heal* 2004;27:254–68. Crossref. PubMed. Web of Science.

OECD. Interdisciplinarity: Problems of Teaching and Research in Universities. Washington, DC: OECD Publications Center, 1972. 307 p

RIGA M, Vozikis A, Pollalis Yet al. MERIS (Medical Error Reporting Information System) as an innovative patient safety intervention: A health policy perspective. *Health Policy (New York)* 2015; 119:539 48. Crossref. Web of Science

SADOVEI, L. Competența de comunicare didactică. Repere epistemologice și metodologice. Chișinău: UPS „Ion Creangă”. 2008. 172 p.

SAMMER CE, Lykens K, Singh KPet al. What is patient safety culture? A review of the literature. *J Nurs Scholarsh* 2010;42:156–65. Crossref. PubMed. Web of Science.

PRACTICI ȘI STRATEGII DE ÎNGRIJIRE ÎN NURSING ÎN CONTEXTUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE DE AMBULATOR

NURSING CARE PRACTICES AND STRATEGIES IN THE CONTEXT OF OUTPATIENT SURGERIES

https://doi.org/10.67266/onco25.122

Rodica Zaharadji, Asistent medical

[1]IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

Intervențiile chirurgicale ambulatorii s-au dezvoltat rapid în ultimele decenii, oferind pacienților posibilitatea efectuării unor proceduri cu risc redus, fără spitalizare prelungită. Articolul prezintă principalele practici de nursing pre-, intra- și postoperator, precum și strategii moderne pentru îmbunătățirea calității îngrijirii. Rolul asistentului medical este central, acesta asigurând continuitatea între echipa medicală și pacient.

Cuvinte-cheie: nursing, chirurgie ambulatorie, îngrijire preoperatorie, îngrijire postoperatorie, siguranța pacientului.

Abstract

Ambulatory surgical interventions have rapidly developed in recent decades, providing patients with the opportunity to undergo procedures with reduced risk and without prolonged hospitalization. This article presents the main nursing practices in pre-, intra-, and postoperative care, as well as modern strategies to improve care quality. The nurse plays a central role, ensuring continuity between the medical team and the patient.

Keywords: nursing, ambulatory surgery, preoperative care, postoperative care, patient safety

Introducere

În ultimele decenii, intervențiile chirurgicale ambulatorii au devenit o alternativă tot mai utilizată în practica medicală. Acestea permit efectuarea unor proceduri chirurgicale de complexitate medie, cu externarea pacientului în aceeași zi. Avantajele includ reducerea costurilor, scăderea riscului de infecții nosocomiale și recuperarea rapidă în mediul familial. În acest context, rolul asistentului medical este esențial pentru siguranța și confortul pacientului.

Materiale și metode

Articolul se bazează pe analiza literaturii de specialitate, ghidurilor internaționale de nursing și a protocoalelor clinice implementate în chirurgia ambulatorie. Sunt prezentate etapele procesului de îngrijire – preoperator, intraoperator și postoperator – precum și strategiile de optimizare a actului medical.

Rezultate

Aplicarea practicilor și strategiilor de îngrijire în cadrul intervențiilor chirurgicale ambulatorii a generat rezultate relevante atât din perspectiva pacientului, cât și a sistemului medical. Analiza datelor evidențiază următoarele aspecte:

Reducerea duratei de spitalizare – prin respectarea protocoalelor preoperatorii și monitorizarea atentă postoperatorie, pacienții au beneficiat de externare rapidă și recuperare în mediul propriu, ceea ce a contribuit la diminuarea aglomerării în unitățile medicale.

Creșterea satisfacției pacienților – comunicarea clară și accesibilă, alături de instruirea privind conduita postoperatorie, au determinat un nivel mai ridicat de încredere în echipa medicală și o implicare activă a pacientului în procesul de recuperare.

Optimizarea resurselor medicale – reducerea necesității de spitalizare clasică a permis redistribuirea eficientă a resurselor umane și materiale, generând economii semnificative pentru instituțiile sanitare.

Scăderea incidenței complicațiilor – respectarea riguroasă a normelor de asepsie și antisepsie, supravegherea atentă în primele ore postoperatorii și instruirea pacientului au condus la reducerea frecvenței infecțiilor și a altor complicații postchirurgicale.

Consolidarea rolului asistentei medicale – implicarea activă în toate etapele procesului de îngrijire (evaluare, pregătire, monitorizare și educație) a demonstrat importanța crescândă a nursingului în asigurarea siguranței și a calității actului medical.

În ansamblu, rezultatele obținute confirmă că nursingul chirurgical ambulatoriu reprezintă o soluție modernă și eficientă, capabilă să răspundă atât cerințelor pacientului, cât și exigențelor sistemului de sănătate. Implementarea unor protocoale unitare și accentul pus pe educația pacientului constituie elemente cheie pentru atingerea unor standarde înalte de calitate și siguranță.

Discuții

Intervențiile chirurgicale ambulatorii oferă multiple beneficii, însă succesul lor depinde de aplicarea riguroasă a protocoalelor de nursing. Comunicarea eficientă cu pacientul și familia, colaborarea interdisciplinară și digitalizarea documentației reprezintă factori cheie. De asemenea, formarea continuă a asistenților medicali contribuie la creșterea calității serviciilor.

Concluzii

Nursingul chirurgical ambulatoriu este vital pentru siguranța și recuperarea pacienților. Practicile corecte, dublate de empatie și profesionalism, sporesc eficiența actului medical și reduc riscurile. Asistentul medical joacă un rol multiplu: educator, supraveghetor și sprijin psihologic.

Bibliografie

1. Asociația AORN – Ghidurile pentru practica perioperatorie

Aceste ghiduri oferă recomandări bazate pe dovezi pentru asigurarea îngrijirii sigure în perioada pre-, intra- și postoperatorie. Sunt considerate standard de aur pentru practicile în sala de operație.

2. Articol NCBI – Nursing în perioada perioperatorie (Pre-Intra-Post)

Studiul subliniază importanța evaluării riscului, pregătirii emoționale și fizice preoperatorii, gestionarea poziționării și a temperaturii intraoperatorii, etc.

3. Organizația Mondială a Sănătății – WHO Surgical Safety Checklist

Listă de verificare în trei faze (sign-in, time-out, sign-out), utilizată pentru prevenirea complicațiilor și greșelilor operatorii, de exemplu verificarea identității pacientului și a intervenției.

IAAS – Manual pentru chirurgia de o zi (în română)

https://theiaas.net/wp-content/uploads/2022/06/Day_Surgery_Manual_Rom.pdf

5. Ghid pentru prevenirea și controlul infecțiilor în instituția medico-sanitară spitalicească

INTEGRAREA REALITĂȚII EXTINSE ÎN NEUROCHIRURGIA ONCOLOGICĂ: O NOUĂ ERĂ A PRECIZIEI ȘI PLANIFICĂRII

https://doi.org/10.67266/onco25.13

Daniela Dunca[1], student, asistent medical, trainer simulare medicală, **Nina Roșu**[1], **Marius Zaharia**[1,2], **George Petrescu**[1,2]

[1] Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România
[2] Departamentul de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgenta "Bagdasar-Arseni" București, România

Introducere:

Realitatea extinsă (XR) este din ce în ce mai recunoscută ca un instrument transformator în neurochirurgia oncologică. Complexitatea chirurgiei tumorilor cerebrale impune o înțelegere spațială extrem de precisă a morfologiei leziunilor, a extinderii acestora și a relațiilor cu structurile elocvente. Imagistica convențională, chiar și cu reconstrucții 3D, nu reușește adesea să ofere perspectiva imersivă, multi-axială, necesară pentru o planificare optimă. XR permite o vizualizare interactivă, în timp real, a leziunilor, inclusiv o explorare completă la 360 de grade, oferind o profunzime fără precedent în înțelegerea anatomică.

Metodologie:

Seturi de date IRM și CT de înaltă rezoluție au fost procesate utilizând software avansat de reconstrucție, integrând anatomia vasculară, tracturile de substanță albă, suprafețele corticale și volumele tumorale. Modelele 3D rezultate au fost importate într-o platformă XR compatibilă cu căști VR de înaltă definiție, permițând manipulare completă, rotație dincolo de planurile ortogonale și crearea de secțiuni oblice personalizate. Tehnologia a fost aplicată în trei contexte principale: (1) planificare preoperatorie, facilitând explorarea detaliată a coridoarelor chirurgicale; (2) vizualizare intraoperatorie, oferind referințe anatomice în timp real în timpul navigației; și (3) comunicarea cu pacientul, reprezentând un instrument intuitiv pentru explicarea patologiei și a etapelor procedurale.

Rezultate:

În planificarea preoperatorie, XR a facilitat identificarea celor mai bune aborduri chirurgicale și a îmbunătățit anticiparea provocărilor anatomice. Intraoperator, modelele XR au servit ca referință dinamică, susținând navigația și orientarea în regiunile anatomice complexe. Pentru comunicarea cu pacientul, vizualizarea imersivă a sporit înțelegerea diagnosticului, a obiectivelor chirurgicale și a riscurilor asociate, favorizând o implicare mai bună și un consimțământ informat.

Concluzii:

XR reprezintă un instrument versatil și cu impact major în neurochirurgia oncologică, prin integrarea vizualizării anatomice avansate în întreg parcursul terapeutic. Capacitatea sa de a oferi perspective multi-axiale, la 360 de grade, sprijină planificarea chirurgicală precisă, crește siguranța și încrederea intraoperatorie și îmbunătățește comunicarea cu pacienții, constituind un pas semnificativ către o practică neurochirurgicală complet personalizată.

Cuvinte-cheie:

Realitate extinsă, neurochirurgie oncologică, navigație intraoperatorie, planificare chirurgicală.

ROLUL ASISTENTULUI MEDICAL ÎN PREGĂTIREA ȘI SUPRAVEGHEREA PACIENTULUI ONCOLOGIC ÎN TIMPUL INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE

https://doi.org/10.67266/onco25.124

Marius Dunca[1], asistent medical radiologie, **Daniela Dunca**[2], **Andrei Slobozeanu**[2,3], **Cristian-Valentin Toma**[2,4]

[1] Spitalul Clinic Fundeni, București, România,
[2] Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România,

[3] Departamentul de Radioterapie, Institutul Oncologic „Profesor Doctor Alexandru Trestioreanu”, București, România,
[4] Departamentul de Urologie, Spitalul Clinic „Profesor Doctor Theodor Burghele”, București, România

Introducere:

Pacientul oncologic necesită o abordare complexă și interdisciplinară, în care investigațiile imagistice (CT, RMN, PET-CT) joacă un rol esențial în diagnostic, stadializare și monitorizarea tratamentului. Asistentul medical are o responsabilitate majoră în pregătirea și supravegherea pacientului, contribuind direct la siguranța, confortul și succesul procedurilor. Evidențierea principalelor responsabilități și competențe ale asistentului medical în pregătirea și supravegherea pacientului oncologic supus investigațiilor imagistice, cu accent pe siguranță, reducerea anxietății și comunicarea empatică.

Metodologie: Lucrarea are la bază o analiză narativă a literaturii de specialitate publicată în ultimele două decenii (PubMed, Scopus, CINAHL), concentrată pe implicarea asistenților medicali în imagistica oncologică. Au fost selectate articole privind pregătirea pacientului pentru proceduri imagistice avansate, administrarea și monitorizarea substanțelor de contrast, precum și managementul reacțiilor adverse.De asemenea, metodologia integrează observații din practica clinică desfășurată în centre de imagistică oncologică, cu accent pe: verificarea istoricului medical (alergii, funcție renală, comorbidități), aplicarea protocoalelor de siguranță și abordarea empatică a pacientului. În plus, experiența acumulată în cadrul programelor de formare prin simulare medicală a fost utilizată pentru a analiza rolul scenariilor clinice în pregătirea asistenților pentru situații de risc (ex. reacții anafilactice, anxietate severă, dificultăți de poziționare a pacientului).

Rezultate: Rolul asistentului medical se reflectă în informarea și consilierea pacientului înainte de procedură, aplicarea măsurilor de pregătire specifice pentru investigațiile cu substanță de contrast, monitorizarea atentă a pacientului în timpul și după procedură, gestionarea promptă a reacțiilor adverse și prevenirea complicațiilor și menținerea confortului și reducerea anxietății pacientului oncologic.

Concluzii Asistentul medical este un membru esențial al echipei de imagistică oncologică, cu un rol determinant în siguranța și calitatea actului medical. Pregătirea și supravegherea atentă a pacientului contribuie nu doar la succesul investigației, ci și la consolidarea încrederii pacientului în echipa medicală. Integrarea simulării medicale în formarea profesională reprezintă o direcție modernă și eficientă pentru dezvoltarea competențelor în acest domeniu.

Cuvinte-cheie: pacient oncologic, investigații imagistice, substanță de contrast, siguranța pacientului

ROLUL INSTRUIRII BAZATE PE SIMULARE ÎN PROCEDURILE GASTROENTEROLOGICE PENTRU DEPISTAREA CANCERULUI: DE LA ECOGRAFIA ABDOMINALĂ LA INVESTIGAȚIILE ENDOSCOPICE

https://doi.org/10.67266/onco25.125

Nina Roșu[1], asistent medical, trainer simulare medicală, **Daniela Dunca**[1], **Cristian-Valentin Toma**[1 2]

[1] Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România
[2] Departamentul de Urologie, Spitalul Clinic „Profesor Doctor Theodor Burghele”, București, România

Introducere:

Depistarea precoce a cancerului digestiv se bazează pe utilizarea eficientă a procedurilor imagistice și endoscopice, precum ecografia abdominală și endoscopia digestivă superioară. Aceste investigații sunt puternic dependente de competențele operatorului, iar lipsa de experiență poate genera erori de interpretare sau întârzieri în diagnostic. Instruirea bazată pe simulare oferă un cadru educațional sigur și progresiv, prin care viitorii profesioniști pot exersa tehnici de la nivelul fundamental al imagisticii abdominale până la investigațiile endoscopice avansate, cu relevanță directă pentru depistarea cancerului.

Metodologie:

Au fost organizate workshop-uri de simulare dedicate studenților la medicină: unul pentru ecografia abdominală (35 participanți) și unul pentru endoscopia digestivă superioară (14 participanți). Structura a inclus o parte teoretică și o sesiune practică pe simulatoare, cu accent pe achiziția și interpretarea imaginilor ecografice abdominale, cu identificarea semnelor sugestive pentru patologia tumorală și navigarea anatomiei tractului digestiv superior și recunoașterea leziunilor suspecte în endoscopia diagnostică.

Impactul a fost evaluat prin chestionare aplicate pre- și post-workshop, completate de observații privind încrederea și performanța practică a participanților.

Rezultate:

În grupul endoscopie, scorurile medii de încredere și competență au crescut de la 4,14/5 la 4,85/5 ($p < 0,05$).

În grupul ecografie abdominală, scorurile medii au crescut de la 6,83/10 la 8,09/10 ($p < 0,05$). Aceste rezultate indică un progres semnificativ în cunoștințele și abilitățile participanților, confirmând valoarea simulării pentru pregătirea în depistarea cancerului digestiv.

Concluzii:

Instruirea bazată pe simulare contribuie la formarea etapizată a competențelor în gastroenterologie, sprijinind tranziția studenților de la noțiunile de bază din ecografia abdominală la tehnicile avansate de endoscopie utilizate în diagnosticul oncologic. Integrarea acestor metode în curricula medicală are potențialul de a crește acuratețea diagnosticului și de a reduce erorile operator-dependente, având impact direct asupra calității îngrijirii pacienților oncologici.

Cuvinte-cheie: simulare medicală, depistare precoce a cancerului, ecografie abdominală, Endoscopie digestivă superioară.

CONTRIBUȚIA ASISTENTEI MEDICALE LA CALITATEA INVESTIGAȚIILOR SCINTIGRAFICE

THE NURSE'S CONTRIBUTION TO THE QUALITY OF SCINTIGRAPHIC INVESTIGATIONS

https://doi.org/10.67266/onco25.126

Larisa Mardari[1], asistent medical, **Mariana Trudov**, asistent medical superior

[1] Laboratorul de Medicină Nucleară, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

Introducere.
Investigațiile scintigrafice reprezintă proceduri imagistice sensibile, a căror calitate depinde de pregătirea corectă a pacientului, respectarea protocoalelor și comunicarea eficientă. Asistenta medicală are un rol fundamental în prevenirea erorilor tehnice și în asigurarea unei colaborări interdisciplinare care crește acuratețea diagnostică.

Materiale și metode. Studiul a fost realizat în Laboratorul de Medicină Nucleară al IMSP Institutul Oncologic, în perioada ianuarie–decembrie 2024, pe un eșantion de 1300 de investigații scintigrafice (Scintigrafia sistemului ostearticular în regim WHOLE BODY (corp integral), Scintigrafia în regim SPECT (compartimental), Scintigrafia renală studiu dinamic). Metodologia a inclus observația directă, analiza rezultatelor și identificarea neconformităților legate de: pregătirea pacientului, respectarea protocoalelor, administrarea radiofarmaceuticului, poziționarea pacienților la Gamma Cameră SPECT AniScan S.

Rezultate. Rezultatele au demonstrat că 95% dintre investigațiile efectuate au fost apreciate ca având o calitate bună sau foarte bună. Neconformitățile identificate (5%) au inclus poziționarea incorectă, necooperarea pacientului și dificultăți în administrarea radiotrasorului. Comunicarea eficientă și supravegherea pacientului au contribuit semnificativ la creșterea satisfacției și la reducerea erorilor.

Concluzii. Asistenta medicală are o contribuție esențială în asigurarea calității investigațiilor scintigrafice. Respectarea protocoalelor, pregătirea adecvată a pacientului și intervenția promptă în cazul neconformităților garantează eficiența diagnostică și siguranța pacientului.

Se recomandă formarea continuă a personalului medical și elaborarea de ghiduri interne standardizate.

Cuvinte-cheie: Medicina nucleră, scintigrafie, asistent medicală, controlul calității.

Bibliografie

1. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine. 4th Edition, Elsevier, 2012. https://shop.elsevier.com/books/physics-in-nuclear-medicine/cherry/

2. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI). Procedure Guidelines, 2023. https://tech.snmjournals.org/content/51/3/176

3. IAEA. Quality Assurance for Radioactivity Measurement in Nuclear Medicine. IAEA Human Health Series, 2015. https://www.iaea.org/publications/7480/quality-assurance-for-radioactivity-measurement-in-nuclear-medicine

4. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Technologist's Guide, 2022. https://eanm.org/publications/other-publications/technologists-guide/

ASPECTE PSIHOLOGICE ÎN RELAȚIONAREA CU PACIENȚII ONCOLOGICI

PSYCHOLOGICAL ASPECTS IN THE RELATIONSHIP WITH ONCOLOGICAL PATIENTS

https://doi.org/10.67266/onco25.127

Roșca Elena, studentă, **Cernițanu Mariana,** dr. psihologie, conf univ.

[1] USMF ”Nicolae Testemițanu”,Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie

Introducere: Actualmente, boala oncologică este privită atât ca afecțiune medicală complexă, cât și o experiență umană profund traumatizantă, care zguduie echilibrul psihic al individului, afectând în mod direct calitatea vieții, relațiile interpersonale și imaginea de sine. Relația cu pacientul oncologic necesită înțelegerea impactului emoțional al diagnosticului și tratamentului, deoarece stările psihologice complexe influențează comunicarea și complianța, subliniind importanța suportului psihologic în practica medicală.

Scopul lucrării. Cercetarea particularităților psihologice care influențează relația pacienților oncologici cu echipa terapeutică și familia, cât și identificarea nevoilor lor psihologice care îi pot ajuta să-și mențină echilibrul psihoemoțional.

Material și metode. A fost realizat un studiu pe un eșantion de 404 de pacienți cu diagnostic oncologic. Participanții au completat un chestionar privind comunicarea cu echipa medicală, atitudinile și percepțiile despre boală și nevoile lor psihologice. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizat în programul Excel.

Rezultate. Dintre cei 404 pacienți (176 bărbați, 177 femei și 52 copii), 86% au raportat o comunicare clară și empatică cu echipa terapeutică. 64% au întâmpinat dificultăți în acceptarea diagnosticului. Sprijin psihologic, pe parcursul tratamentului, a fost solicitat de 41%, în special de pacienții din mediul urban, tineri și femei, în timp ce, vârstnicii manifestă o oarecare resemnare cu boala. O categorie aparte alcătuiesc pacienții pediatrici (52 copii). Din cauza agresivității bolii și a impactului pe care tratamentul în are asupra dezvoltării emoționale ei s-au dovedit a fi mai retrași, mai puțin comunicativi și mai rezervați în a-și exprima emoțiile. Mai mult, experiența bolii are un impact puternic și asupra imaginii de sine a copiilor, ei adoptând comportamente de evitare și izolare în relația cu semenii, pentru a nu fi stigmatizați. Bărbații tind să nu-și manifeste vulnerabilitatea cu privire la sănătatea sa, demonstrând o tendință accentuată de retragere și de evitare a discuțiilor despre trăirile interioare, fapt explicat prin normele socio-culturale ce descurajează exprimarea sensibilității masculine. Comparativ cu pacienții din mediul urban (76%), pacienții din mediul rural (48%), manifestă mai puțină complianță terapeutică, fiind preocupați mai mult pentru viitorul familiei lor și a gospodăriei, decât de sănătatea sa, considerând că multe lucruri nu le sunt în puterile și controlul lor ci a lui Dumnezeu.

Concluzii. Rezultatele arată că relația eficientă cu echipa medicală, consilierea psihologică și sprijinul familial sunt printre nevoile psihologice de bază ale pacienților oncologici pentru a face față diagnosticului. Prin urmare, relaționarea cu pacientul oncologic reprezintă cheia terapeutică, având impact semnificativ asupra complianței la tratament, asupra calității vieții pacientului și adaptării psihologice la boală**.**

Cuvinte-cheie: pacient oncologic, relaționare, consiliere, nevoi psihologice.

PARTENERI

PREMIUM

MSD accord

AUR

ARENSIA EXPLORATORY MEDICINE

EXPOZANT

Johnson&Johnson Innovative Medicine
Roche
MDD TETIS MEDICAL DEVICES
DITA ESTFARM
Stratpharma Switzerland
akson medical
Felicia
varian A Siemens Healthineers Company
DUTCHMED ®
BECOR
INVITRO DIAGNOSTICS 10 ANI
SANADOR
Rompharm Company
DataControl
GBG Global Biomarketing Group MOLDOVA
MEDIST Soluții pentru sănătate
Medtronic
Abbott
Laboratorium Grup