

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL EFECTULUI CITOSTATICELOR ASUPRA EMBRIONULUI UMAN

E. Truța, S. P. Olariu, E. Căpîlnă, O. Ungureanu

Asocierea cancerului de col uterin cu sarcina este relativ puțin frecventă. *Serebrov* apreciază această frecvență la 7,5‰, iar *Hirst* la 0,08‰ din totalul cancerelor sferei genitale.

În literatura de specialitate, incidența sarcinei cu cancerul de col, raportată la totalul neoplasmelor colului uterin, variază între 42‰ după *Sirovitzko*, 14‰ după *Band* și 2‰ după *Kelli*. Institutul oncologic București apreciază această asociere la 6,5‰.

Dacă acțiunea preparatelor antiumorale pe embrionii de vertebrate se manifestă prin efect teratogen și prin inhibiția creșterii [așa cum demonstrează *Murphy* (1950), *Nelson* (1955), *Karnofsky* (1955)], acțiunea asupra embrionului uman nu este suficient cunoscută. Datele modeste obținute din bibliografia consultată, ne cauzează o adevărată surpriză în ce privește lezarea embrionului uman. Pînă astăzi s-a admis [*Sokal J. E., Lessmann M. E., Thiersch* (10)] că rezistența feților umani la potențialul agenților citotoxici este impresionantă. *Warkany* și *Meltzer*, nu au obținut în toate cazurile avorturi sau moarte intrauterină după administrări în scop abortiv a citostaticelor.

Acțiunea substantelor citostatice se manifestă asupra celor două tipuri de acizi nucleici. S-ar putea ca în mecanismul de inhibiție a sintezei A.D.N. să aibă loc o scădere a transformării ribozei în dezoxiriboză, asemănătoare cu cea observată de *I. S. Mitchell* la iradiere, avînd ca rezultat blocarea sintezei A.D.N. și acumularea ribonucleotidelor în celulă. Oricare ar fi însă mecanismul de inhibiție, el nu reprezintă efectul primar al acestor agenți, ci o consecință a leziunii proceselor energetice. Agenții alchilanți produc un efect mai intens asupra acizilor nucleici decît radiațiile ionizante, efect care este legat în primul rînd de durata lungă de acțiune a alchilanților față de cele cîteva minute, cît acționează radiațiile ionizante.

Cazul pe care îl prezentăm, avea o sarcină și neoplasm de col, tratat cu o doză completă de citostatice asociate (E. 39 + mustin).

Bolnava L. I., de 28 ani, multipară, se prezintă pentru întrerupere de sarcină în luna II-a; controlul oncologic decelează un neoplasm de col stadiu I. Histologic este vorba de un carcinom invaziv incipient al colului.

Tabloul leucocitar

	Zile de internare				
	Ziua I.	Ziua V.	Ziua XII.	Ziua XVIII.	Ziua XXVII
	1	2	3	4	5
N. N.	2 $\frac{1}{10}$	3 $\frac{0}{10}$	2 $\frac{0}{10}$	0	4 $\frac{0}{10}$
N. S.	66 $\frac{0}{10}$	71 $\frac{0}{10}$	81 $\frac{0}{10}$	81 $\frac{0}{10}$	70 $\frac{0}{10}$
E. O.	1 $\frac{0}{10}$	2 $\frac{0}{10}$	0	0	1 $\frac{0}{10}$
Ba.	0	0	0	0	1 $\frac{0}{10}$
Mo.	4 $\frac{0}{10}$	6 $\frac{0}{10}$	2 $\frac{0}{10}$	2 $\frac{0}{10}$	5 $\frac{0}{10}$
Li.	27 $\frac{0}{10}$	18 $\frac{0}{10}$	15 $\frac{0}{10}$	17 $\frac{0}{10}$	19 $\frac{0}{10}$
Total leucocite	7.000	11.000	6.700	6.800	9.700
Trombocite	288.000	320.000	200.000	160.000	220.000

Dat fiind vârsta tinăra a bolnavei și biopsia ce confirmă neoplasmul, se decide o cură preoperatorie cu citostatice.

Tratamentul organismului matern cu citostatice a avut un efect net. Într-un interval de 27 zile tabloul sanguin prezenta modificări specifice.

Pentru a putea descifra mai bine tabelul, menționăm că intervenția chirurgicală a avut loc după ziua 20-a de la internare, și că ultima rubrică arată situația leucocitelor la 7 zile după operație.

Medulograma sternală înregistrează de asemenea modificări care atestă efectul citostatic și la acest nivel.

Tabloul puncției medulare

Nr. crt.	Măduva. Felul elementelor Ziua recoltării	Ziua I.		Ziua X.	
		Cifre	%	Cifre	%
		3	4	5	6
1	Macroblaști	3	1	1	0,3
2	Eritroblaști bazofili	4	1,3	9	3
3	Eritroblaști policromatofili	12	4	7	2,3
4	Eritroblaști acidofili	15	5	7	2,3
5	Mieloblaști	1	0,3	1	0,3
6	Promielocit	24	8	26	8,7
7	Mielocit neutrofil	25	8,3	31	10,3
8	Neutrofil J.	20	6,7	19	6,4
9	Neutrofil S.	76	25,4	54	18
10	Neutrofil segmentat	58	19,3	38	12,7
11	Mielocit eozinofil	11	3,7	3	1
12	Eozinofil segmentat	8	2,7	0	0
13	Linfoblast	1	0,3	0	0
14	Linfocit	19	6,3	44	14,7
15	Celule plasmactice	0	0	1	0,3
16	Celule reticulare	17	5,7	37	12,3
17	Monocite	1	0,3	1	0,3
18	Reticulocite	5	1,7	21	7

Puncția sternală din ziua întâia de internare, deci înainte de administrarea citostaticeilor, pune în evidență o măduvă maturată normal, cu hiperplazia seriei albe. Puncția efectuată la 10 zile, adică la jumătatea tratamentului cu citostatice, denotă o creștere a numărului de celule reticulare, plasmatică, diferențierea celulelor reticulare plasmatică făcându-se mai greu. Rezultatele puncției după terminarea administrării dozelor de citostatice în ziua 20-a arată o inhibiție accentuată a leucopoezei.

Tabloul leucocitar și medulograma dovedesc clar acțiunea citostatică instalată asupra organismului matern.

Aceste efecte s-au obținut prin administrarea a 210 mg E. 39 care au fost foarte bine tolerate, și 6 perfuzii a 60 mg mustin, care au produs ușoare fenomene de intoleranță (greturi, vărsături, inapetență etc.).

După obținerea unei inhibiții accentuate cu citostatice, s-a trecut la efectuarea în rahianestezie a limfadenohisterocolpectomiei de tip Vertheim-Toma Ionescu. Organele prelevate și embrionul au fost reținute pentru examenul histopatologic.

Microscopic este vorba de un embrion de sex masculin, de 9 cm lungime, care corespunde ca vîrstă unei sarcini de aspect normal.

Examenul histopatologic al placentei pune în evidență un edem moderat, iar în axa vilozităților coriale apar pe alocuri zone intense de necroză fibrinoidă și hemoragie (figura nr. 1); membranele sînt deasemenea necrotice pe suprafețe mari (figura 1 a.).

Microscopic organele embrionului au o dezvoltare corespunzătoare vîrstei. Focarele de hematopoeză din ficat, splină, și rinichi (figura nr. 2 și 3) sînt de intensitate crescută.

Din materialul nostru reiese că, deși gravida a primit cantități de citostatice care au influențat hematopoeza maternă, focarele hematopoetice embrionare nu au fost influențate.

În timpul celor 30 de zile cît a durat tratamentul citostatic, talia, greutatea și aspectul microscopic al organului embrionar de asemenea nu au fost influențate, deși erau în plină organogeneză.

În placenta s-au găsit leziuni sub formă de edeme vilozitare, necroze placentare și ale membranelor, precum și hemoragii.

Din cele de mai sus reiese că, deși administrate în cantitate mare, atît E. 39 cît și mustin-ul nu au reușit să treacă decît parțial prin bariera placentară. Dacă placenta prezintă leziuni care din punct de vedere prognostic ar duce al avort, organele fătului prezintă din punct de vedere anatomic-patologic numai o reacție hiperplazică.

În acest sens noi am comparat din punct de vedere histopatologic organele fătului în cauză, cu acelea ale unui embrion test de aceeași vîrstă, provenit de la un avort habitual (figura nr. 2 a și 3 a).

Am constatat că splina fătului provenit de la mama tratată cu citostatice, prezintă foliculi limfatici mai mici, pulpa roșie este însă mai hiperemică și se observă un număr mult mai ridicat de celule reticulare comparativ cu splina fătului de control. Ficatul, care are dimensiuni mai mari decît ficatul fătului de control, conține un număr mai mare de focare hematopoetice, iar organul este de asemenea mult mai hiperemic.

Singur rinichiul are un aspect histologic mai puțin matur decît rinichiul fătului de control.

Aceste constatări explică rolul filtrului placentar la embrionii din primele luni, confirmînd părerile lui Sokal, Lessmann și Thiersch (10), și anume că citostaticele au efecte încă surprinzătoare asupra embrionului.

Sosit la redacție: 5 februarie 1965.

#### Bibliografie

1. COSTACHEL O., DRĂGĂNESCU I., MOGOȘ I., DEMETRIU FL.: Chirurgia, (1963), 2;
2. COSTACHEL O., DRĂGĂNESCU C. I., DEMETRIU FL.: Oncologia și Radiologia, (1962), 1;
3. COSTACHEL O., FURNICA M., TAUTU P.: Studii



Fig. nr. 1. a.



Fig. nr. 3.



Fig. nr. 1.



Fig. nr. 2.



și cercet. de Biochimie, (1961), 1; 4. LARINOV L. F.: Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. med. București, 1963; 5. COSTACHEL O. BUNESCU: Oncologia generală, Ed. Med. București, 1963; 6. NOVICOV A. N., GARIN N. D., TRACHTENBERG, SCITKOV K. G.: Noul tratament al cancerului după materialele institutului oncologic de stat P. A. Chesten, Comunicare la U.S.S.M. Tg.-Mureș, iunie 1964; 7. ARNOLD GRAFFI, HEINZ BIELKA: Probleme de oncologie experimentală, Ed. Acad. București, 1962; 8. KAMCESKY D. A.: Médecine et Hygiène. Genève, (1963); 9. PREISSLER O., FETTIG O.: Arch. für Gynäk, (1961), IV, 194; 10. SOKAL J. E., LESSMANN E. M., Buffalo: J.A.M.A. (1960), 176. 16.