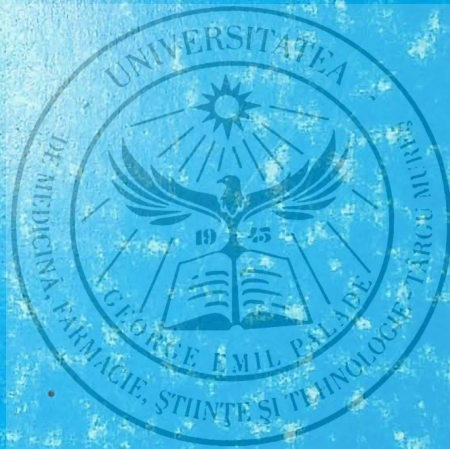


P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 45
Supliment 2
1999

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Adresa

Gheorghe Marinescu nr. 38
4300 Târgu Mureș
Tel. (+40)-65-215551
Fax (+40)-65-210407

Colegiul de redacție

Redactor șef

Prof. dr. Ion Pascu

Redactori șefi adjuncți

Prof. dr. Ludovic Seres-Sturm

Prof. dr. Alexandru Boțianu

Prof. dr. Constantin Copotoiu

Secretar de redacție

Carmen Căldăraru

Redactori

Dan Dobreanu

Grigore Dogaru

Egyed Imre

Sigrig Eșianu

Dumitru Moldovan

Mühlfay Gheorghe

Sorin Popșor

Alexandru Șchiopu

Tiberiu Bătagă

Tehnoredactor

Ovidiu Popa

Coperta

MasterDruck Târgu Mureș

Cuprins

Referate generale

Actualități în fiziologia factorilor de coagulare	2
<i>Smaranda Demian, Galațion Oltean, Corneliu Duda</i>	
Stări de hipercoagulabilitate asociate cancerului - aspecte patogenetice și terapeutice	7
<i>Smaranda Demian, Galațion Oltean, Corneliu Duda, Eva Zsigmond</i>	
Medicația adjuvantă psihotropă în combaterea durerii cronice canceroase	11
<i>Romașca Lupșa, Csiki Csongor, Radu Demian</i>	
Sindroamele mielodisplazice	16
<i>Galațion Oltean</i>	
Factori exogeni cu posibil rol în producerea proceselor neoplazice umane	24
<i>Mariana Tilincă, Galațion Oltean, Ramona Ureche</i>	

Articole originale

Cancerul mamar în județul Mureș: date epidemiologice și tratamentul multidisciplinar în stadiul avansat locoregional	29
<i>Radu Demian, Romașca Lupșa, Csiki Csongor</i>	
Modificări ale unor parametri de coagulare și fibrinoliză la pacienții cu boală Hodgkin	34
<i>Smaranda Demian, Galațion Oltean, Ioan Macarie, Zsigmond Eva</i>	
Sindroame hemoragipare la pacienți cu mielom multiplu: aspecte clinice și de laborator	39
<i>Smaranda Demian, Galațion Oltean, Zsigmond Eva, Ana Stan, Ioan Macarie</i>	
Aspecte diagnostice și terapeutice ale sindromului de hipervâscozitate din mielomul multiplu	42
<i>Ioan Macarie, Galațion Oltean, Smaranda Demian</i>	
Aspecte diagnostice și terapeutice ale unor situații critice apărute în evoluția hemopatiilor maligne	45
<i>Galațion Oltean, Smaranda Demian, Ioan Macarie</i>	
Sindromul de liză tumorală la bolnavii cu leucemii acute și limfoame maligne ne Hodgkiniene	51
<i>Galațion Oltean, Smaranda Demian, Ioan Macarie</i>	
Studiul particularităților clinice și patogenetice ale sindromului anemic din limfoamele maligne	55
<i>Galațion Oltean, Smaranda Demian, Ana Stan</i>	
Durerea cronică în cancer - cunoștințe și atitudini în asistența medicală de bază	59
<i>Romașca Lupșa, Csiki Csongor, Radu Demian</i>	
Eficacitatea noului preparat DHC continuu în durerea cronică produsă de cancer	63
<i>Romașca Lupșa, Radu Demian, Csiki Csongor</i>	
Studiul clinic al preparatului oral MST-continuu în cadrul medicației antialgice la canceroși	68
<i>Romașca Lupșa, Radu Demian, Monica Popovici Marton</i>	
Aspecte clinice, endoscopice și histologice ale cancerului gastric avansat	72
<i>Simona Maria Bătagă, Galațion Oltean, Smaranda Demian, Imola Török, Andrea Bute</i>	
Monitorizarea pacienților cu leziuni și condiții precanceroase în scopul diagnosticului cancerului gastric incipient	77
<i>Simona Maria Bătagă, Ana Bratu, Galațion Oltean, Smaranda Demian, Ligia Bancu, Cristina Hajdu</i>	
Chimioterapia BEC în cancerul de rinofaringe în stadiul avansat	80
<i>Cornelia Togănel, Andra Mirescu</i>	
Urmărirea incidenței și cuantificarea efectelor adverse de tipul toxicității imediate în urma tratamentului citostatic al limfoamelor maligne	83
<i>Maria Magdalena Vulcu, Smaranda Demian, Galațion Oltean, Simona Maria Bătagă</i>	

Referate generale

Cancerul - un punct de vedere energetic, biologic și homeopatic	88
<i>Alexandru Boțianu, Alexandrina Ioniță</i>	
Tabloul clinic și sindroamele paraneoplazice în cancerul bronhopulmonar	104
<i>Alexandru Boțianu, Petre Boțianu, Alexandrina Ioniță, Anca Sin, Ioan Pribac, Vasile Damian, Dan Rediș</i>	

Actualități în fiziologia factorilor coagulării

Smaranda Demian¹, Galafteon Oltean¹, Corneliu Ducea²

Autorii prezintă date publicate în literatura de specialitate a ultimilor ani referitoare la aspecte structurale și funcționale ale factorilor coagulării. Sunt trecute în revistă date recente referitoare la inițierea in vivo a coagulării, locul și rolul cofactorilor în coagulare, implicarea trombinei în coagulare și alte procese celulare. În final este prezentat pe scurt rolul jucat în cascada coagulării de către unii ioni anorganici, alții decât Ca⁺⁺.

Cuvinte cheie: factori ai coagulării, actualități

The authors present an overview of the recent studies about the structural and functional aspects of the coagulation factors. They refer to the "in vivo" initiation of the coagulation, the place and the role of cofactors in coagulation, the role of the thrombin in coagulation and other cellular effects. In the end a very brief presentation of the role played by some anorganic ions, others than Ca⁺⁺, in the "coagulation cascade" is given by the authors.

Key words: coagulation factors, realities

Coagularea sângelui reprezintă ansamblul de fenomene care duc la transformarea fibrinogenului solubil într-un gel insolubil de fibrină, asigurând menținerea integrității sistemului circulator. Ca răspuns la lezarea unui vas intervin un ansamblu de fenomene, grupate sub termenul de hemostază, ce are ca efect oprirea sângerării și care implică multiple interacțiuni între elementele sanguine și vasculare, proteine plasmatică și tisulare. Coagularea, respectiv transformarea fibrinogenului în fibrină, reprezintă astfel numai un aspect al hemostazei. De remarcat că mecanismul de răspuns este independent de natura leziunii vasculare, aceleași procese putându-se desfășura în cazul unei secționări vasculare, afectări ale peretelui vascular sau a componentelor sanguine circulante.^{1,2,3} Figura 1 reprezintă schema tradițională a coagulării, cu cele trei brațe: calea extrinsecă, calea intrinsecă și calea comună.

Descifrarea cât mai aprofundată a mecanismelor biochimice și fiziologice ale coagulării, a tuturor factorilor și proceselor implicate în modularea și limitarea fibrinoformării implică tot mai sofisticate studii biochimice, biofizice, imunologice, de inginerie genetică ori biologie moleculară, studiile fiind de multe ori

interdisciplinare. Fiecare nouă descoperire legată de structura intimă sau mecanismele de acțiune ale elementelor implicate în coagulare contribuie la o mai bună înțelegere a acestui complex de reacții care este coagularea, în speranța depistării căilor și metodelor optime care ar putea influența dezechilibrele coagulării în condiții fiziologice și patologice.

FACTORI CU ROL ÎN ÎNIȚIEREA CASCADEI COAGULĂRII

Procesul coagulării este inițiat in vivo de către factorul tisular (TF), glicoproteină membranară exprimată la locul leziunii vasculare și care servește drept receptor celular pentru factorul VII al coagulării (FVII) și forma sa activată (FVIIa).¹ Explicarea activității procoagulante a TF pe suprafețele celulare este reglată prin cel puțin 3 mecanisme majore: reglarea transcripțională a expresiei genei TF, alterarea membranelor celulare ce exprimă TF, neutralizarea, prin intermediul inhibitorilor plasmatici, a FVIIa activat de TF.^{4,5} Figura 2 prezintă schematic mecanismele de activare a coagulării prin intermediul TF.³

Gena TF, în mod normal neexprimată în celulele vasculare, poate fi indusă de stimuli nocivi cum sunt endotoxinele, interleukina 1, factorul de necroză tumorală, cu exprimarea TF la nivelul endoteliului chiar și în lipsa leziunii vasculare propriu-zise.⁵ În exprimarea TF pe suprafața monocitelor intervin, pe lângă stimuli legați de inflamație și neoplazie, fosfolipaza A2, interacțiuni cu trombocitele activate și stimulate

¹Clinica Medicală I, Compartimentul Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Demian Smaranda, Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu nr.38, Târgu-Mureș

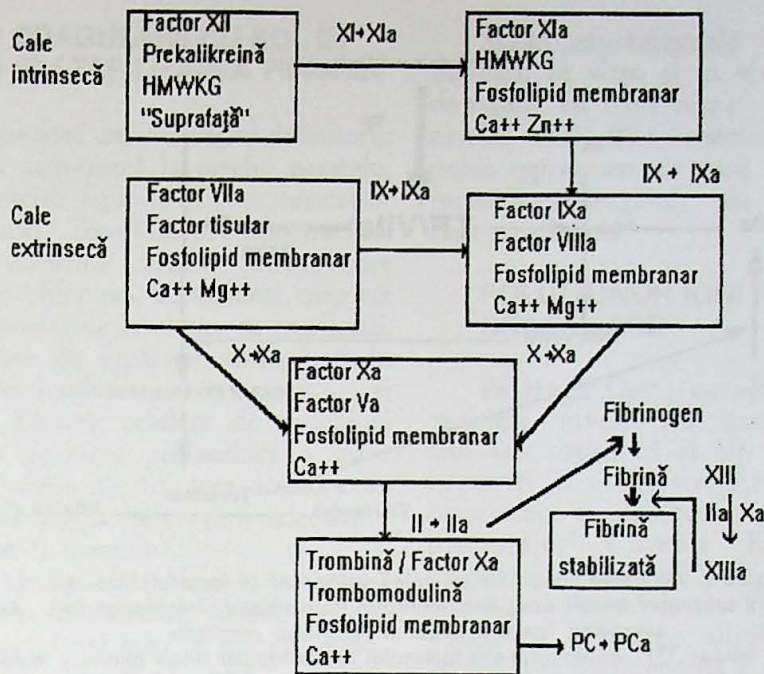


Figura 1. Schema tradițională a coagulării.

Notă: Cu cifre romane sunt prezentați factorii coagulării, conform nomenclaturii internaționale³. Adăugarea literei "a" semnifică forma activată a factorului respectiv. HMWKG = kininogen cu masă moleculară mare (high molecular weight kininogen)

de factori granulocitari, în reacții dependente de P-selectină.⁶

Factorul tisular exprimat pe suprafața celulei nu este în întregime funcțional chiar dacă are abilitatea de legare a FVIIa. Funcționalitatea TF este influențată de localizarea TF pe suprafața celulară ca și de exprimarea fosfolipidelor membranare din vecinătatea TF.^{5,6}

Glicoproteinele membranare anionice și ioni Ca⁺⁺ amplifică proteoliza factorului X al coagulării (FX) și a factorului IX (FIX) de către complexul TF-FVIIa, nu atât prin influențarea directă a efectului catalitic cât printr-o mai bună fixare a substratului vitamina K dependent la membrana celulară.^{3,7}

După legarea complexului TF-FVIIa pe suprafața celulară cel puțin 2 inhibitori plasmatici, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) și antitrombina II (ATIII), joacă un rol important în reglarea funcției complexului TF-FVIIa, prin inhibarea activării FVII legat de TF și a activității catalitice a complexelor TF-FVIIa.⁵ Este probabil că la debutul coagulării TF-FVII are o slabă activitate proteolitică, cu generarea de mici cantități de TF-FVIIa și cu activarea ulterioară a FX și FIX.³

Forma activată a factorului X (FXa) are capacitatea de activare, în proces de tip feedback pozitiv, a complexului TF-FVII și de inhibare, în asociere cu TFPI, a complexului TF-FVIIa.^{4,7} Prin degradarea parțială a TFPI,

FXa reduce afinitatea de legare a complexului FXa-TFPI la fosfolipidele membranare. FXa joacă astfel un dublu rol: de cofactor esențial în reglarea coagulării dependente de TF și de catalizator al inactivării TFPI.⁸ Exprimarea heparansulfatului pe suprafața celulară promovează activitatea inhibitorie a TFPI și AT III,⁵ heparina exogenă determină eliberarea TFPI legat de endoteliu și crește acțiunea inhibitorie a TFPI asupra lui FXa.³

Intima vasculară aflată în vecinătatea unei plăci ateromatoase este bogată în TF.¹ Studii experimentale recent publicate⁹ demonstrează prezența la nivelul plăcii ateromatoase atât a TF cât și a TFPI, acesta din urmă atenuând exprimarea activității protrombotice a TF. Aceiași autori¹⁰ raportează prezența unei activități semnificative a TFPI nu doar la nivel endotelial, cât și la nivelul musculaturii netede subintimale în coronarele indemne. Sinteza poate fi stimulată, în culturile de celule musculare netede, de către factori de creștere cum ar fi factorul de creștere epidermal (epidermal growth factor) și factorul de creștere B de origine trombocitară (platelet-derived growth factor B).^{9,10}

Rolul factorului XII (FXII) în inițierea coagulării nu este precis definit, neexistând suficiente argumente nici pro, dar nici contra activării sale "prin contact" în cursul hemostazei fiziologice¹. Mecanismul de activare autocatalitică a FXII fixat pe suprafețe electronegative a fost de asemenea sugerat, cu implicarea unor cantități

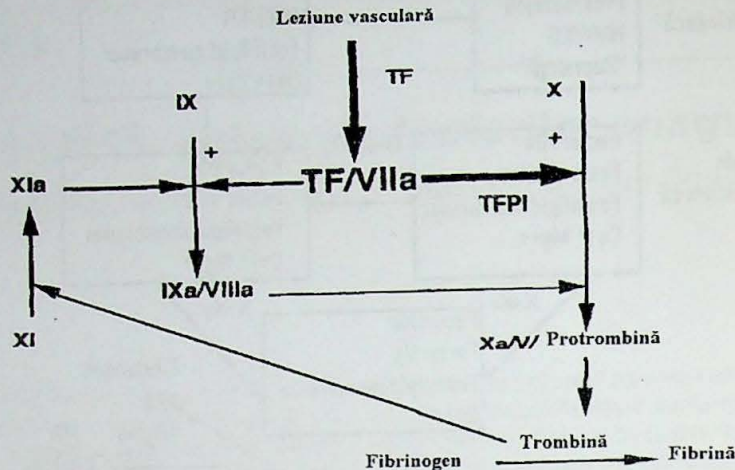


Figura 2. Activarea coagulării pe calea extrinsecă (a factorului tisular).

Notă: Cu cifre romane sunt prezentați factorii coagulării, conform nomenclurii internaționale³. Adăugarea literei "a" semnifică forma activată a factorului respectiv.

TF = factor tisular, TFPI = inhibitorul căii factorului tisular (tisular factor pathway inhibitor)

subliminale de factor XII activat (FXIIa) sau a unei activități intrinseci, spontane a FXII.^{1,2,4} Cantități mai mari de FXIIa accelerează chininoformarea, activează prekalikreina și au rol important în activarea fibrinolizei și a sistemului complement.² Activarea FXI prin acțiunea proteolitică a FXIIa este azi controversată.¹¹

Date experimentale recente¹² evidențiază implicarea protrombinei în activarea trombin dependentă, pe suprafața trombocitelor activate, a FXI deci inițierea coagulării pe cale intrinsecă prin mecanisme complet independente de proteinele fazei "de contact", FXII, prekalikreina sau kininogen cu masă moleculară mare. "Scenariul" acceptat astăzi pentru activarea FXII ar fi: TF inițiază coagularea cu generare de trombină; aceasta produce mici cantități de FXIa care, autocatalitic, cresc rata producerii FXIa.⁷

Trombina generată în interiorul trombusului sub acțiunea FXIa, activat la rândul său de urmele de trombină adsorbite de fibrină, protejează cheagul de prematură liză prin intermediul activării inhibitorului fibrinolizei trombin-activabil.⁸

IMPLICAREA COFACTORILOR ÎN COAGULARE

Factorul V al coagulării (FV) circulă sub formă solubilă în plasmă; 20% din totalul FV este stocat în trombocite și joacă un rol major în coagulare servind drept receptor plachetar pentru FXa, alături de fosfatidil-serinele membranare¹⁴ și structuri proteice sau fosfolipidice membranare încă imprecis definite.¹⁵ Activarea factorului FV este realizată în fazele incipiente ale coagulării de către FXa și ulterior de către trombină și meizotrombină.³ S-au descris două forme de FVa,

în funcție de afinitatea acestora față de fosfolipide: FVa1 cu afinitate joasă și FVa2 cu afinitate înaltă. FVa1 are o activitate procoagulantă considerabil superioară FVa2, exprimată prin capacitatea de activare a protrombinei și posibilitatea degradării ei de către proteina C activată (PCA). FVa2 joacă un rol predominant anticoagulant, de cofactor al PCA în inactivarea formei active a factorului VIII (FVIIIa).¹³

FVa poate fi obținut prin clivajul proteolitic al FV atât cu intervenția trombinei cât și prin implicarea unor enzime monocitare cum ar fi catepsina și elastaza. Studiile în vitro demonstrează însă că FVa¹³ obținut cu ajutorul enzimelor monocitare are rol funcțional diminuat comparativ cu FVa datorat clivajului trombinic.¹³

Factorul VIII (FVIII) este o glicoproteină plasmatică sintetizată posibil în ficat și splină, fără a fi clară natura celulelor responsabile;¹ informații obținute prin inginerie genetică și cercetări utilizând anticorpi monoclonali indică celula endotelială ca posibil loc de sinteză.⁴ Transformarea FVIII în forma sa activată FVIIIa are loc prin intervenția FXa și/sau trombinei. Studii de cinetică a reacțiilor sugerează că FVIIIa activat de FXa deține doar 30-40% din activitatea de cofactor a FVIIIa activat de trombină; formarea de FVIIIa activat de FXa scade la 40% rata generării FVIIIa activat de trombină, cu o încetinire în acest fel a activării FVIII.¹⁶

FVIIIa din circulație se inactivează spontan (este insolubil) iar FVIIIa legat de membrane fosfolipidice este degradat cu intervenția PCA. Concentrații ridicate de FIXa pot diminua inactivarea spontană a FVIIIa, dar semnificația fiziologică a acestui fapt este încă neclară.⁴

FACTORI AI COAGULĂRII CU ROL ÎN FORMAREA ȘI STABILIZAREA FIBRINEI

Trombina reprezintă enzima cu rol definitoriu în hemostază. Ea acționează la nivelul peretelui vascular, a elementelor figurate și componentelor fazei fluide a plasmei.¹ Trombina promovează însă și numeroase mecanisme celulare printre care chemotactismul, proliferarea, turnoverul matricei extracelulare, eliberarea de citokine, cu implicații. Acestea în procese de reparație tisulară și în patogeniza afecțiunilor inflamatorii și fibroproliferative. Efectele celulare ale trombinei sunt mediate de activarea proteolitică a unor receptori de suprafață; identificarea acestora va crea probabil posibilitatea influențării selective a proceselor mediate de trombină.¹⁷

În cursul activării protrombinei în trombină se obține un produs intermediar, meizotrombina, cu activitate procoagulantă minoră, dar cu capacitate anticoagulantă exprimată prin activarea trombomodulin dependentă a proteinei C și a inhibitorului fibrinolizei trombin-activabil TAFI.¹ Fragmentele 1-2 rezultate din scindarea meizotrombinei cu obținerea alfa-trombinei pot fi dozate în plasmă pe cale imunochimică, obținându-se relații privind gradul de activare a protrombinei.¹

Trombina se găsește sub 2 forme alosteric diferite: trombina lentă și trombina rapidă, diferențiate funcțional după viteza de implicare în activitățile procoagulante. Tranziția de la forma lentă la cea rapidă are loc prin legarea Na^+ de un situs specific, localizat la nivelul unei "cavități" cilindrice formate de 3 bucle beta aranjate antiparalel la nivelul lanțului trombinic B.¹⁸

Interacțiunea trombinei cu fibrinogenul, ce duce la eliberarea fibrinopeptidelor A și B, este controlată de forțe electrostatice care favorizează o corectă preorientare a enzimei și substratului și formarea unui complex tranzițional. Odată acesta format, trombina trece în forma sa rapidă, ca rezultat al activării unor factori de tip entropic, cu extinderea suprafeței de recunoaștere fibrină/substrat.¹⁸

Stabilizarea fibrinei, prin intermediul formei active a FXIII (FXIIIa), este realizată prin formarea de legături longitudinale între lanțurile fibrinare gamma și legături longitudinale și transversale între lanțurile fibrinare alfa.^{4,7} Rețeaua de fibrină încorporează, cu intervenția FXIIIa, alfa-2 antiplasmină crescându-și astfel rezistența la degradarea prin intermediul plasminei. Prin catalizarea reacțiilor de formare a legăturilor fibrină-fibronectină și fibronectină-coloagen, FXIIIa favorizează de asemenea aderarea microtrombilor de straturile subendoteliale.¹

Studii experimentale²¹ relevă posibilitatea inhibării in vitro și in vivo a FXIIIa de către donatorii de oxid nitric, prin S-nitrozilarea la nivelul radicalilor cisteinici. Acest mecanism poate reprezenta un mod adițional de reglare a formării cheagului, cu posibile implicații fiziopatologice.¹⁹

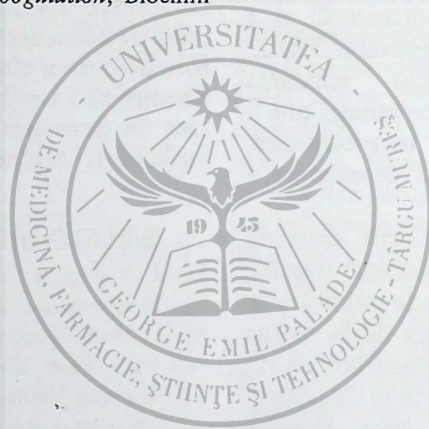
ROLUL UNOR IONI ANORGANICI ÎN COAGULARE

Pe lângă Ca^{++} , cu aport bine cunoscut la multiple nivele ale cascadei coagulării, se cunoaște astăzi că și alți ioni anorganici sunt implicați în coagulare. Astfel, Mg^{++} are rol de stabilizare a structurii terțiare funcționale a proteazelor vitamina K dependente,²⁰ de accelerare a activării FIX de către FXIa,²¹ de creștere a formării de FIXa prin intervenția FXIa, cu creșterea afinității FIXa-FVIIIa și accelerarea preferențială a activării FIX de către complexul FVIIa-TF,^{20, 21} Cl^- este creditat cu rolul de reducere a densității țesăturii fibrinare și formarea unui cheag mai lax și mai susceptibil la fibrinoliză,⁷ iar Na^+ pare a avea un rol important în tranziția de la forma lentă la forma rapidă a trombinei.¹⁸

BIBLIOGRAFIE

1. CUCUIANU E M, sub red - *Hemostaza*, Biochimie, fiziopatologie clinică, Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1994
2. POPPA C, ENACHE FLORICA - *Homeostazia hemostazei*, Radu Păun sub red coordonator prof Dan Coliță, Tratat de Medicină Internă - Hematologie, partea I, Ed Medicală, București 1997:353-404
3. MANN K G, GAFFNEY D, BOVIL E G - *Molecular biology, biochemistry and lifespan of plasma coagulation factors* - in Williams WJ, Hematology 5-th Edition, Mc Grow Hill, 1995:1206-1222
4. MANN K G - *Normal Hemostasis* - in Textbook of Internal Medicine, 2nd Edition, WN Kelley, Sippincott, Philadelphia, 1992:1240-1245
5. RAO L V, PENDURTHI UR - *Tissue factor on cells*, Blood Coagul Fibrinolysis, 1998, 9:527-35
6. OSTERUD B - *Tissue factor expression by monocytes: regulation and pathophysiological roles*, Blood Coagul Fibrinolysis, 1998, 9:9-14
7. JESTY J, NEMERSON Y - *The pathways of blood coagulation* - in Williams W J Hematology 5th edition, Mc Grow Hill, 1996:1239-1247
8. SALEMINK I, FRANSEN J, WILLEMS G M et al - *Factor X cleavage of tissue factor pathway inhibitor is associated with less of anticoagulant activity*, Thromb Haemost, 1998, 80:273-280
9. CAPLICE N M, MUESKE C S, KLEPPE L S et al - *Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity*, Circulation, 1998, 98:1051-1057

10. CAPLICE N M, MUESKE C S, KLEPPE L S et al - *Expression of tissue factor pathway inhibitor in vascular smooth muscle cells and its regulation by growth factors*. *Circ Res*, 1998, 83:1264-1270
11. BAUER K A, ROSENBERG R D - *Control of coagulation reaction* - in Williams W J *Hematology* 5-th edition, Mc Grow Hill, 1996:1239-1247
12. BAGLIA F A, WALSH P N - *Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the plateled surface and for the plateled-mediated factor XI activation by thrombin*, *Biochemistry*, 1998, 37:2271-2281
13. ROSING J, TANS G - *Coagulation factor V: an old star shines again*, *Thromb Hemost*, 1997, 78:427-433
14. LARSON P J, CAMIRE R M, WONG D et al - *Structure/function analyses of recombinant variants of human factor Xa: factor Xa incorporation into prothrombinase on the thrombin-activated plateled surface is not mimicked by synthetic phospholipid vesicles*, *Biochemistry*, 1998, 37:5029-5038
15. ZWALL R F, COMFURIUS S A, BEVERS E M - *Lipid-protheine interactions in blood coagulation*, *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1376:433-453
16. MANN KG - *Prothrombin and thrombin in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Medical Practice*, 3rd Edition, R W Coleman, J Hirsche, V J Morden E W Salzman Lippincott, Philadelphia, 1994:184-199
17. GOLDSACK N R, CAMEMBERS R C, DABBAGH K et al - *Thrombin*, *Inr J Biochem Cell Biol*, 1998, 30:641-646
18. VINDIGNI A, DI CERA E - *Release of fibrinopeptides by slow and fast forms of thrombin*, *Biochemistry*, 1996, 35:4417-4426
19. CATANI M V, BERNASOLLA F, ROSSA A et al - *Inhibition of clotting factor XIII activity by nitric oxide*, *Biochem Biophys Res Commure*, 249:475-278
20. SEKIA F, YAMASHITA T, ATODA H et al - *Regulation of the tertiary structure and function of coagulation factor by magnesium (II) ions*, *J Biol Chem*, 1995, 270:14325-14331
21. SEKIA F, YOSHIDA M, YAMASHITA T et al - *Localisation of the specific binding site for magnesium(II) ions in factor IX*. *FEBS Lett*, 1996, 392:205-208



Stări de hipercoagulabilitate asociate cancerului - aspecte patogenetice și terapeutice

Smaranda Demian¹, Galafteon Oltean¹, Corneliu Ducea², Eva Zsigmond³

Printre complicațiile cu frecvență ridicată și potențial evolutiv sever se numără, la bolnavii cu neoplazie, și accidentele trombotice și tromboembolice. Autorii prezintă succint principalele mecanisme implicate în generarea stărilor de hipercoagulabilitate la pacienții oncologici, cu referire la elemente de patogenie și principii terapeutice specifice.

Cuvinte cheie: cancer, hipercoagulabilitate.

Thrombotic or thromboembolic events are among the complication with the highest frequency and with the hardest potential evolution in the patients with neoplastic disease there are. The authors present briefly the most frequent mechanisms involved in the generation of cancer related hypercoagulable states, especially with regard to the pathogenic element and specific therapeutic principles.

Key words: cancer, hypercoagulability.

Primele alterări ale hemostazei la pacienții cu neoplazii descrise încă din 1865 de către Trousseau au fost hipercoagulabilitatea și trombozele. Anomaliile hemostazei la pacienții oncologici sunt însă complexe, multifactoriale, iar unele dintre mecanismele implicate în generarea lor rămân încă insuficient explicate. Apariția trombozelor sau a hemoragiilor la acești pacienți reprezintă expresia de moment a variatelor modificări ale coagulării și/sau fibrinolizei.^{1,2}

Examinări postmortem au evidențiat prezența de trombi în 20 până la 50% din cazurile de carcinoame metastazate dar frecvența manifestărilor tromboembolice decelabile clinic în cursul vieții a fost mult mai mică.³ Predispoziția la tromboze pare a fi în legătură atât cu extensia tumorii cât și cu natura ei. O predispoziție particulară la tromboflebite cu caracter migrator s-a descris în cazul carcinoamelor pulmonare și pancreatice, astfel de pusee putând avea caracter revelator și ducând la investigații care decelează procesul malign.¹ În stadiile avansate ale multor neoplazii trombozele devin mai frecvente și se complică de multe ori cu accidente embolice, de regulă în legătură cu o endocardită trombotică nebacteriană localizată mai ales pe valvele aortice și mitrale.⁴

În practică, peste 60% din pacienții cu neoplasme pot prezenta scurtarea timpilor de tromboplastină activată și neactivată, accelerarea timpului de protombină, a timpului de coagulare sau scurtarea timpului de activare reziduală a serului. Acești parametri au însă doar rol orientativ în declararea "hipercoagulabilității" și nu se corelează cu apariția episoadelor trombotice.⁵ Evaluarea corectă a hipercoagulabilității necesită efectuarea de teste suplimentare pentru evaluarea cantitativă și funcțională a factorilor coagulării, a inhibitorilor coagulării (antitrombina III, proteina C, proteina S, rezistența la proteina C activată), a activatorilor și inhibitorilor fibrinolizei (plasminogen, activatorul tisular al plasminogenului alfa 2 antiplasmina, inhibitorii activatorului plasminogenului).¹

Principalele mecanisme implicate în apariția hipercoagulabilității la pacienții cu neoplazii sunt reprezentate de: trombocitoză, hiper și disfibrinogenemie, coagulare intravasculară diseminată, prezența de anticoagulanți circulanți. Cu frecvență mai redusă pot apărea purpura trombotică trombocitopenică și hemoglobinuria paroxistică nocturnă.²

Diverși factori fiziologici și patologici pot avea la un moment dat rol favorizant / predispozant al instalării hipercoagulabilității și trombozei (Tabelul I).

¹Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Laboratorul Central, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Smaranda Demian, Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Tabelul I. Factori fiziologici și patologici cu rol favorizant / predispozant al hipercoagulabilității și trombozei la pacienții cu neoplazii

Graviditate (în special perioada postpartum),
Anticoncepționale orale
Obezitate
Perioada postoperatorie
Vârsta avansată
Imobilizare, efort excesiv
Hiperlipidemie (creșterea LDL)
Diabet zaharat
Hipervâscozitate, policitemie
Amiloidoză, sindrom nefrotic
Insuficiență cardiacă congestivă
Suprafețe artificiale (valve, by-passuri)
Stări de hipercoagulabilitate congenitale (heterozigoți)
- deficit de antitrombină III
- deficit de cofactor II al heparinei
- deficit de proteină C
- deficit de proteină S
- deficit de factor XII
- disfibrirogenemie
- displasminogenemie

Din punctul de vedere al exprimării clinice a hipercoagulabilității s-a constatat asocierea trombozelor venoase cu tulburări ale coagulării și fibrinolizei și apariția trombozelor arteriale în legătură cu anomalii legate de trombocit și/sau endoteliu.⁶

Creșterea numărului de trombocite este recunoscută ca fenomen paraneoplazic și apare prin creșterea producției plachetare asociate cu un timp de supraviețuire plachetară normal sau scăzut. Stimularea producției de trombocite este datorată în special eliberării, sub acțiunea celulelor neoplazice, a citokinelor de tip interleukinelor 1,2,6 și 11.^{7,8,9} Ea însoțește reacția de tip "fază acută" și se asociază cu creșterea fibrinogenului, a alfa-1 și alfa-2 globulinelor, seromucoizilor, proteinei C reactive, inhibitorului activatorului plasminogenului PA I - 1,^{2,1} a nivelelor factorilor V și VIII.¹⁰ Coexistența anemiei posthemoragice, a anemiei feriprive cronice și mai ales a stării postsplenectomie reprezintă elemente care favorizează apariția trombozelor.⁵

Trombocitoza secundară poate apărea într-un mare număr de boli neoplazice, cu deosebire în carcinoamele pancreatice, pulmonare, ovariene, mamare, ale tractului gastro-intestinal și în limfoamele maligne.¹ Funcțiile plachetare sunt de cele mai multe ori normale iar complicațiile trombotice sunt datorate în principal creșterii numerice sau asocierii altor cauze de hipercoagulabilitate. Anomalii morfologice și

funcționale plachetare, cu creșterea în special a adezivității plachetare, pot fi cauzate de procesul malign propriu-zis sau de activarea plachetară secundară activării coagulării.¹ Examinările de laborator evidențiază un număr de trombocite de obicei sub 10⁶/microlitru, serul pacienților poate conține niveluri ridicate de fosfatază acidă și potasiu iar sângele menținut la temperatura camerei prezintă reducerea PaO₂ prin consum de către trombocite.^{5,11}

Tratamentul trombocitozei secundare este cel al bolii de bază; pot fi utilizate antiagregantele plachetare și în rare cazuri devine necesară trombocitofereza.¹

Trombocitoza și trombocitemia sunt apanajul sindroamelor mieloproliferative cronice; în trombocitemia esențială și policitemia vera, numărul trombocitelor poate atinge valori de 2-15 ori mai mari față de normal iar în metaplasia mieloidă idiopatică valori în jurul a 2-8 ori peste normal. Megacariocitele derivate din clona malignă generează trombocite fără o corelație cu factorii trombopoetici; o producție plachetară sporită nu este întotdeauna însoțită de o creștere a trombocitelor circulante, fapt datorat sechestrării lor în splină și scăderii duratei lor de viață.^{12, 13} Trombocitemia este însoțită de tulburări funcționale plachetare și se poate manifesta clinic sub forma trombozelor arteriale, venoase sau a asocierii hemoragie-tromboză.¹³ Tratamentul este cel al bolii de bază incluzând citostatice, putându-se asocia medicamente antiplachetare în doze mici și rareori fiind necesară trombocitofereza.

Disfuncțiile plachetare apar de regulă în contextul sindroamelor mieloproliferative cronice sau a neoplasmelor plasmocitare. Trombocitele pacienților cu sindrom mieloproliferativ prezintă o activitate procoagulantă scăzută, diminuarea agregării și secreției la stimularea cu epinefrină ADP sau colagen.¹⁴ Funcțiile plachetare pot fi afectate la nivelul metabolismului și secreției metabolitilor acidului arahidonic, răspunsului la stimularea cu tromboxan A₂, secreției plachetare sau afectarea receptorilor agonisti.¹² Timpul de sângerare, studiile in vitro ale funcțiilor plachetare, numărul trombocitelor, testele uzuale de investigare ale coagulării și fibrinolizei nu s-au dovedit de un real folos în aprecierea riscului accidentelor trombotice sau hemoragice la acești pacienți.

Afecțiunile neoplazice cu producerea de paraproteine, cu deosebire mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom, limfoamele maligne, leucemiile limfactice, prezintă o tendință exprimată la accidente de tip trombotic explicate prin mecanisme variate. Imunoglobulinele circulante de tip IgG sau IgM pot fixa complementul, pot induce eliberarea de histamină

cu activarea și agregarea plachetară, creșterea permeabilității vasculare și apariția de microtromboze la nivelul microcirculației. Hipervâscozitatea favorizează staza vasculară, cu ischemie și acidoză consecutivă, lezare endotelială și microtromboze, cu deosebire în vasele mici, frecvent la nivelul venelor retiniene. Vasculita necrotizantă, vasculita asociată crioglobulinelor reprezintă mecanisme adiționale de lezare endotelială în aceste cazuri.¹⁴

Anticoagulanții de tip "lupic", anticorpi IgG sau IgM ce reacționează cu protombina legată de fosfolipide, cu complexe fosfolipide-beta2 glicoproteine, complexe fosfolipide - proteina C sau S, au fost descoperiți în unele cazuri de neoplazie, în special în sindroamele limfoproliferative cronice.⁶ Pacienții prezintă creșterea riscului de tromboze arteriale și venoase, cu tendință la recurențe.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este prezentă la marea majoritate a bolnavilor cu metastaze. Mecanismele prin care are loc declanșarea CID sunt multiple:

- eliberarea de substanțe procoagulante de tipul factorului tisular din celulele neoplazice, monocitele circulante (ca răspuns la interacțiunea cu antigenele tumorale), celulele endoteliale lezate, stimulate de factorul de necroză tumorală sau interleukina 1, celulele endoteliale din vasele de neoformație;

- eliberarea de proteaze cu rol procoagulant din celulele tumorale, cu activarea factorului X;

- activarea tip "contact" a factorului XII la nivelul endoteliului lezat sau a vaselor de neoformație;

- liza eritrocitelor la nivelul vaselor de neoformație sau la nivelul microcapilarelor cu depozite de fibrină, eliberarea de fosfolipide membranare cu rol procoagulant și ADP cu rol în activarea plachetelor și eliberarea factorului plachetar 3.^{1,15,16,17}

Rata și cantitatea influxului de procoagulanți pe de o parte și pe de altă parte intervenția mecanismelor de control, cu participarea endoteliului, a celulelor hepatice, magacariocitelor medulare, monocitelor, vor fi elemente determinate în exprimarea tablourilor clinice și de laborator variate.¹⁶ Eliberarea în circulație a unei cantități mari de procoagulanți sau prezența de procoagulanți cu activitate marcată, ce depășește mecanismele de control, determină instalarea unei CID acute și apariția trombozelor și hemoragiilor. Producții procoagulanți eliberați în cantitate redusă sau intermitent dau posibilitatea compensării factorilor consumați, CID fiind evidențiată doar prin teste de laborator.¹⁷

Tabelul II. Evaluarea cu ajutorul laboratorului a CID cronic și CID acut

	CID cronic	CID acut
Nr. trombocite :	normal sau la limită	scăzut
Fibrinogen:	normal sau crescut	scăzut
Timp de protombină:	normal sau scăzut	prelungit
aPTT:	normal sau scăzut	prelungit
Schizocite pe frotiu:	prezente	prezente
Produși de degradare a fibrinei și fibrinogenului:	crescuți	crescuți
D dimeri:	crescut	crescut
Monomeri de fibrină:	pozitiv	pozitiv
Fibrinopeptid A:	crescut	crescut
Plasminogen:	de obicei scăzut	scăzut
Plasmina:	de obicei prezentă	complexe plasmină-antiplasmină

Tumorile maligne mai frecvent asociate cu declanșarea CID sunt cele cu localizare la nivelul tractului gastro-intestinal, pancreas, prostată, plămân, glanda mamară, ovar, melanomul malign metastazat, leucemiile acute, mielomul multiplu, sindroamele mieloproliferative cronice și limfoamele maligne.² Prezența neoplaziei expune pacientul la situații care pot fi declanșatoare sau agravante ale CID: septicemii, imobilizare, afectarea funcției hepatice, insuficiența medulară.

Terapia secvențială a CID acut și cronic la bolnavii oncologici este prezentă în tabelele III și IV.^{16,17,18}

Tabelul III. Terapia secvențială în CID acut

Tratarea elementelor declanșatoare	- tratare infecție - controlul șocului - controlul volumului circulant - menținerea TA - terapie antineoplazică - corticoterapie
Stoparea coagulării intravasculare	- heparina s.c. - heparina i.v. - agenți antiplachetari - antitrombina III
Terapie substitutivă	- masa trombocitară - hematii spălate - concentrate de AT III - plasma proaspătă înghețată - crioprecipitat (fibrinogen)
Inhibarea fibrinolizei reziduale	- EAC, ac tranxenamic, apronitina

Tabelul IV. Tratamentul secvențial în CID cronic la bolnavii oncologici

Tratarea factorilor declanșatori		terapie antineoplazică
Stoparea coagulării intravasculare		
	heparinoterapie:	subcutan doze mici
		- tromboze arteriale sau venoase - hemoragie evidentă - preoperator - chimioterapie intensivă
	medicamente antiplachetare	
	NU anticoagulante orale	
Tratament substitutiv rareori necesar		
Inhibarea fibrinolizei nu este necesară		

În concluzie, pacientul cu tumoră malignă poate prezenta diverse alterări ale hemostazei, complicațiile trombotice sau hemoragice putând fi cauza decesului. Incidența ridicată a coagulării vasculare diseminate, cu diferite grade de exprimare, la bolnavii oncologici impune o atentă și repetată monitorizare a parametrilor hemostazei, în scopul profilaxiei și tratamentului optimal al complicațiilor trombotice și/sau hemoragice intercurrente.

BIBLIOGRAFIE

- CUCUJANU M sub red - *Hemostaza, Biochimie fiziopatologie clinică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1994:330-331
- BICK R L - *Alterations of hemostasis in malignancy* - in Bick R L (Editor) *Hematology Clinical and Laboratory Practice*, Mosby - Yearbook Inc. 1993:1583-1601
- DICATO M A - *Hemostasis in the cancer patient* (Meeting abstract), 7 th International Symposium of Supportive Care in Cancer, sept. 20-23, 1995
- STEINGART R H - *Hematologic disorders associated with cancer: coagulation disorders associated with neoplastic disease*, *Cancer Treat Res*, 1986, 30:25-39
- BICK R L - *Hypercoagulability and thrombosis* - in Bick R L (Editor) *Hematology Clinical and Laboratory Practice*, Mosby 583. Yearbook Inc, 1993:1555-1583
- BAUER K A - *The hypercoagulable state* - in Williams W J *Hematology*, 5 th Edition, MC GrawHill, 1995:1533-1541
- LOSCALZO J - *Pathogenesis of thrombosis* in Williams W J *Hematology*, 5 th Edition, MC GrawHill, 1995:1525-1528
- STOUTHARD J M et al - *Interleukin - 6 stimulates coagulation, not fibrinolysis in human*, *Thromb Haemost*, 1996, 76:738-742
- HOLLEN W CH, HENTOHORN J et al - *Serum IL 6 Levels in Patients with Thrombocytosis, Leukemia and Lymphoma*, 1992, 8:235-241
- POPA G sub red - *Actualități în hematologie*, Ed Junimea 1995:162-170
- BICK R L - *Quantitative Platelet defects* in Bick RL (Edition) *Hematology Clinical and Laboratory Practice*, Mosby - Yearbook Inc, 1369-1391
- WEHMEIER A, SCHARF R E, FRICKE S et al - *Bleeding and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders. Relation of platelet disorders to clinical aspects of the disease*, *Haemostasis*, 1989, 19:251-259
- HOLME S, MURPHY S - *Platelet abnormalities in myeloproliferative disorders*, *Clin Lab Med*, 1990, 10:873-887
- KEREM D F - *Coagulation disorders in patients with monoclonal gammopathies*, *Hematol Oncol Clin N Amer*, 1993, 7:1153-1159
- ABBASCIANO V et al - *Platelet activation and fibrinolysis in large bowel cancer*, *Oncology*, 1995, 52:381-384
- AMSTUTZ P, MOYO J S - *Disseminated intravascular coagulation*, *Cah Anesthesiol*, 1996, 44:219-228
- ASAKURA H, SAITO M - *Classification and treatment of DIC*, *Winsho Ketsueki (Japan)*, 1995, 35:314-319
- BICK R L - *Disseminated intravascular coagulation and related syndromes*, in Bick R L (Edition) *Hematology Clinical and Laboratory Practice*, Mosby - Yearbook Inc, 1993:1583-1601

Medicația adjuvantă psihotropă în combaterea durerii cronice canceroase

Romanța Lupșa, Csiki Csongor, Radu Demian

Medicația adjuvantă psihotropă potențează eficacitatea opioidelor, ameliorează simptomele exacerbate de durere sau chiar calmează anumite tipuri specifice de durere. Ameliorează confortul bolnavilor cu durere produsă de cancer prin prevenirea sau reducerea efectelor toxice ale opioidelor. Adjuvantele psihotrope utilizate mai frecvent în analgezie sunt: antidepresivele, neurolepticele, anticonvulsivantele, sedato-hipnoticele, psihostimulantele și psiho-dislepticele. Aceste adjuvante, asociate pe oricare treaptă a durerii, s-au dovedit eficace în durerea produsă de metastazele osoase, compresia sau leziunea nervoasă, și distensia viscerală. Antidepresivele triciclice sunt medicamente de primă linie în combaterea durerii neuropatice. În același timp, aceste adjuvante combat depresia și insomnia, permițând reducerea dozelor de opioide. Cunoșcând mecanismele prin care aceste medicamente participă la calmarea durerii, efectele lor secundare și dozele folosite în analgezie, personalul medical le poate utiliza în beneficiul bolnavului suferind de durere produsă de cancer, pentru ameliorarea calității vieții și în același timp pentru confortul familiei acestor bolnavi.

Cuvinte cheie: cancer, durere, adjuvante psihotrope

Adjuvant drug therapy enhances the analgesic efficacy of opioids, treats other symptoms exacerbated by pain and relief specific types of pain by their independent analgesic effects. The early use of adjuvant psychotropic drugs permits reducing dose of opioids and their toxic side effects. The most important categories of this adjuvants are tricyclic antidepressants, neuroleptics, anticonvulsivants, sedato-hypnotics, psychostimulants and psycho-dysleptic drugs. These adjuvants can be used on all of three steps of analgesic ladder (WHO) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or opioids. They are used for pain relief in bone metastasis, nerve damage or compression, and visceral distension. The tricyclic antidepressant drugs are used as the first line adjuvant therapy for neuropathic pain and they also improve depression and insomnia. Using this gridlines, most clinicians should be able to control the pain and improve the quality of life with benefits for cancer patients and their family.

Key Words: cancer, pain, adjuvant psychotropic drugs

Durerea patologică este o experiență umană cu multe elemente afective, deci nu este surprinzător că medicamentele psihotrope reprezintă o componentă importantă a tratamentului acestei suferințe complexe.^{13,14,33,34}

De asemenea există și argumente care indică proprietățile analgetice ale unor psihofarmaconi, independent de efectele lor psihologice.⁸

Cele mai utilizate grupe de psihofarmaconi în domeniul analgeziei sunt: antidepresivele, neurolepticele, anticonvulsivantele, sedato-hipnoticele, psihostimulantele și psihodislepticele.^{12,29,31}

Medicația psihotropă administrată bolnavilor cu cancer:

- asigură succesul terapiei durerii,
- combate simptomele asociate administrării morfinei sau alte simptome ce însoțesc boala canceroasă,

- calmează acele tipuri de dureri (ex. cea neuropatică) ce nu reacționează nici la morfină,
- combat senzația de frică (anxietate), depresia, insomnia, contractura musculaturii striate,
- fac posibilă reducerea dozei de analgetice opioide necesară combaterii durerii, și diminuează efectele lor adverse.

De menționat că aceste medicamente se administrează strict individualizat, după efectuarea unui bilanț al bolii, al durerii și al afecțiunilor asociate. La bolnavii cașectici, vârstnici, se are în vedere efectul deprimant al SNC, de aceea în cazul asocierilor medicamentoase se impune reducerea dozelor.

I. ANTIDEPRESIVELE

Dintre antidepresive, și-au dovedit utilitatea în combaterea durerii, prin studii experimentale și clinice, antidepresivele triciclice (ADTC) și unele antidepresive atipice cu rol în analgezie, celelalte medicamente având prea multe efecte secundare nedorite.^{6,9,17,26,28,32}

Primul ADTC introdus în terapie în anii 1957-1959 a fost IMIPRAMINA, numită și Tofranil. Încă din 1960 a fost implicat și în tratamentul unor stări algice, în ideea combaterii depresiei reactive ce însoțește durerea cronică. Hugues și colaboratorii, în 1963, au inițiat utilizarea Imipraminei în cancerologie și au observat că efectul analgetic al acesteia apare la doze mai mici decât cele care ar induce efectul antidepresiv.¹¹

Un alt argument în favoarea efectului analgetic al ADTC a reieșit din observația lui Monks din 1981,²¹ și anume că efectul antialgic al acestora se instalează mult mai rapid (3-7 zile) în comparație cu efectul antidepresiv care necesită 21 zile.

Al treilea argument a constat în observația că efectul antialgic al ADTC se observă și la pacienții cu durere cronică fără depresie.

Mecanismul de acțiune antialgică al acestor medicamente constă în inhibarea recaptării serotoninei și noradrenalinei la nivelul căilor nervoase descendente inhibitorii ale durerii. Dintre ADTC care acționează preponderent prin inhibarea recaptării serotoninei, având astfel efect sedativ, enumerăm: imipramina, amitriptilina, citalopram, fluvoxamina, clomipramina. Celelalte ADTC cum sunt desipramina, nortriptilina, maprotilina, inhibă în special recaptarea noradrenalinei, având astfel caracter activator. Din punct de vedere clinic, efect analgetic mai puternic au acele ADTC care interferează în special cu recaptarea serotoninei. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, ca Fluoxetina și Paroxetina, deși au mai puține efecte secundare, nu s-au dovedit mai eficiente în analgezie decât Amitriptilina.^{4,25}

Un alt mecanism care explică efectul analgetic al ADTC este cel indirect, prin modificarea concentrației de peptide opioide din nevrax și/sau modificarea densității receptorilor opioizi. Astfel, Hamon a observat creșterea conținutului de enkefaline la nivel medular, hipotalamic și cortical, însoțit de modificarea densității receptorilor mu și delta, după administrarea ADTC. Alți cercetători au observat creșterea nivelului de beta-endorfină și dinorfină la nivel hipotalamic (în urma administrării cronice a ADTC), concomitent cu creșterea sensibilității receptorilor opioizi.^{1,30}

Printr-un astfel de mecanism complex, medicația cu ADTC mărește activitatea sistemului inhibitor al durerii din nevrax, în urma mobilizării de peptide opioide și prin mediație serotoninergică respectiv noradrenergică.

Pe lângă efectele lor analgetice, antidepresive, s-au studiat și interacțiunile cu opioidele, neurolepticele, blocanții canalelor de calciu,¹⁵ β blocanții și α_2 simpatoliticele.^{3,20}

Dintre ADTC, în combaterea durerii se utilizează: IMIPRAMINA (Antideprin), DESIPRAMINA și NORTRIPTILINA.

Acțiunea analgetică, independentă de cea psihică a acestor medicamente, este confirmată în special în durerile neuropatice. Principalele indicații pentru folosirea ADTC în tratamentul durerii sunt:

- durerea cronică la cancerosi, mai ales cea neuropatică,
- nevralgia postherpetică și trigeminală,
- dureri de membru fantomă,
- toate cazurile de durere asociată cu depresie.

Efectele adverse ale ADTC sunt următoarele:

- efecte anticolinergice - uscăciunea gurii, palpitații, scăderea acuității vizuale, constipație, edem - sau mai accentuate - hipotensiune posturală, agravarea glaucomului, retenție urinară și ileus paralytic-
- disfuncții sexuale
- efecte pe fond de hipersensibilizare
- efecte cardiace de tip chinidinic
- efecte central nervoase.

Din fericire, efectele adverse serioase sunt rare dacă se evită asocierile cu medicamente simpatomimetice, chinidină, etc.

DOZAREA

În general, tratamentul trebuie început cu doză relativ scăzută, în special la pacienții vârstnici, care se crește progresiv, la trei zile, până la 75-150 mg/zi.

Asocieri nefavorabile de care trebuie să se țină cont:

- fenitoina
- fenotiazine
- benzodiazepine

Acestea accentuează efectul deprimant central al ADTC.

-efectul beta-blocanților adrenergici antihipertensivi se anulează în urma asocierii cu ADTC.

Alte antidepresive nontricyclice utilizate în analgezie sunt: PAROXETIN, TRAZODON și MAPROTILIN.

II. NEUROLEPTICE

Neurolepticele (NL) - derivații de fenotiazină, azafenotiazină, tioxantenă, butirofenonă - sunt utilizate în medicația antialgică îndeosebi în calitate de adjuvante. Alte efecte benefice ale acestor medicamente pentru bolnavul cu cancer sunt efectul antiemetic și cel sedativ, fiind utile mai ales în calmarea tenesmelor (rectale, vezicale), a durerilor colicative uretrale.

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Efectul antinociceptiv al neurolepticelor nu se produce printr-un singur mecanism de acțiune. Unele NL mobilizează sistemul opioid endogen, altele acționează direct prin modularea neurotransmisiei centrale monoaminergice modificând echilibrul sistemelor catecolaminergice, triptaminergice și colinergice în același sens cu opioidele, dar au și o posibilă acțiune membranstabilizatoare.²⁷

Majoritatea cercetătorilor susțin interacțiunea sinergică-potențializatoare a NL cu analgezicele propriuzise. Astfel NL cresc acțiunea opioidelor, permițând reducerea dozei de opioide și în același timp acționând ca antivomitive. Ele mențin analgezia în condițiile instalării toleranței la morfină.

Substanțele neuroleptice introduse în tratamentul antialgic din 1952 până în zilele noastre: din punct de vedere al intensității acțiunii antialgice, cele mai puternice sunt prometazina, pecazina și metotrimprazina, efect mediu au proclorperazina, trifluoperazina și perfenazina, iar efect slab au trimprazina, clorpromazina și promazina.

În practica medicală curentă, ca medicație antialgică se folosesc mai ales în dureri spastice, colici, dureri neuropatice.

Derivatul ce se remarcă în mod deosebit prin proprietăți antialgice este LEVOMEPRMAZIN (metotrimprazin), un neuroleptic cu proprietăți sedative și anxiolitice. Eficiența sa analgezică a fost dovedită încă din 1961 atât în experiențe pe animale cât și în practica clinică. În durerile cronice, 20 mg levomepromazin injectabil are efect antialgic corespunzător cu 10 mg morfină sau 50 mg petidină (Mialgin). Doza de 100-300 mg este necesară doar pentru obținerea efectului antipsihotic, efect care se instalează mai târziu, dar persistă și după întreruperea tratamentului, deoarece medicamentul se fixează puternic de țesuturi și se elimină lent. Preparatul are și efect antiemetic. Efectele secundare constau în sedare puternică și hipotensiune ortostatică.

HALOPERIDOL (derivat de butirifenonă) este un alt neuroleptic eficient în analgezie. Efectul analgetic este mai slab decât al levomepromazinei, pe când efectul antipsihotic este mai puternic. Acest din urmă fapt dovedește că efectul antialgic al NL are la bază alte mecanisme de acțiune decât cele implicate în efectul antipsihotic (acțiune antidopaminergică, antiadrenergică). Doza este de 10 mg seara, crescându-se treptat până la 20-30 mg/zi. Haloperidolul are efecte sedative și hipotensive slabe, dar are acțiune analgezică proprie,

antiemetică, anxiolitică și antipsihotică. Efectele secundare sunt predominant de tip extrapiramidal, dischinezie tardivă. Pot apare efecte cardiovasculare de tip chinidinic (deprimare), efecte anticolinergice (uscăciunea mucoaselor), creștere ponderală, disfuncție sexuală, fotosensibilizare, leucopenie, icter colestatic. Se administrează cu precauție în asociere cu antihipertensive de tip Dopegyt, anticoagulante orale sau cu alte medicamente deprimante ale SNC.

III. SEDATO-HIPNOTICE

Sedato-hipnoticele nu au efecte analgetice directe, dar potențiază analgezia în asociere cu opioidele, prin acțiunea lor sedativă, anxiolitică, decontracturantă, hipnotică, anticonvulsivantă.¹⁶ Având în vedere boala neoplazică, aceste componente deseori joacă un rol important în durere.

Reprezentanții acestei grupe mai frecvent utilizați în tratamentul durerii sunt benzodiazepinele²³ și hidroxizina. Barbituricele sunt contraindicate în tratamentul durerii, antagonizând efectul opioidelor.

DIAZEPAMUL se poate administra oral sau parenteral. După administrarea orală, concentrația sa în plasmă crește în câteva ore. Timpul de înjumătățire este de 1-2 zile, dar acesta crește odată cu înaintarea în vârstă. La bolnavii cu afecțiuni hepatice, timpul de înjumătățire se dublează, iar clearance-ul plasmatic scade de 2 ori, deci există tendința de acumulare. Se concentrează în țesuturile bogate în lipide (creier). În urma metabolizării, produșii care rezultă sunt de asemenea activi din punct de vedere farmacologic. Desmetildiazepamul, ca metabolit, are timpul de înjumătățire în jur de 200 ore. Aceste proprietăți farmacocinetice fac posibilă administrarea diazepamului o dată pe zi pentru efect anxiolitic. Ca și indicații în tratamentul durerii, Diazepamul se administrează ca adjuvant în durerile însoțite de anxietate sau contracturi musculare. Doza inițială este de 5-10 mg oral, rectal sau parenteral, iar doza de întreținere este de 2-10 mg seara sau 10 mg de 2-3 ori pe zi, individualizat. Ca mecanism de acțiune, acționează asupra neuronilor care secretă acid gama-amino-butaric (care la rândul lui acționează pe receptori specifici situați în creier - receptori GABA). Recent, cercetătorii au pus în evidență interacțiunea sistemului benzodiazepină-GABA cu receptorii opioizi de tip mu, complexul benzodiazepin-receptor GABA având influență modulatorie asupra depresiei respiratorii și atoniei gastrointestinale produse de opioide.

CLORDIAZEPOXID (Napoton) se administrează în doze de 10-100 mg.

ALPRAZOLAM se administrează în doze de 0,75-8 mg.

CLONAZEPAM, ca anticonvulsivant, se folosește în analgezie în doză de 1,5-10 mg, în durerea neuropatică.

În cursul tratamentului de lungă durată cu anxiolitice se impune prudență, fiind posibilă dezvoltarea dependenței și a toleranței. În momentul întreruperii tratamentului pot apărea fenomene de abstenență: neliniște, tulburări de somn, amețală, uneori greață, vomă, hipotensiune ortostatică, febră, halucinații.

HIDROXIZIN - un tranchilizant cu proprietăți sedative, anxiolitice și antihistaminice, manifestă o oarecare acțiune analgezică, un efect aditiv cu morfina, efect antispastic și antiemetic. În clinică se folosesc doze de 25-100 mg. Doza de 100 mg echivalează cu efectul a 8 mg morfina administrată intramuscular. Deși nu are acțiune analgezică proprie, se folosește în doză de 25 mg seara sau 50-100 mg/zi în asociere cu morfina orală, reducând efectele secundare ale morfinei.

Interacțiuni: Asocierea benzodiazepinelor cu ADTC duce la accentuarea efectelor anticolinergice. Cimetidina (Histodil) crește nivelul plasmatic al diazepamului. Alcoolul accentuează efectul deprimant central al diazepamului.

IV. ANTICONVULSIVANTE

Anticonvulsivantele acționează ca membranastabilizatoare prin blocarea canalelor de sodiu, reduc excitabilitatea spontană a celulelor nervoase, de aceea se folosesc cu succes în tratamentul durerilor neuropatice.¹⁸ Se cunoaște eficiența lor în nevralgia trigeminală. La bolnavii neoplazici, anticonvulsivantele sunt foarte utile în durerea de deaferentație, reducând durerea lancinantă. Dintre sindroamele dureroase produse de cancer care se pot atenua cu anticonvulsivante, enumerăm: nevralgia craniană, nevralgia postherpetică, plexopatia brahială sau lombosacrală neoplazică, în special când predomină durerea lancinantă sau paroxistică.

CARBAMAZEPIN (Tegretol) se administrează în doză inițială de 100 mg/zi, care se crește la 3-4 zile până la maximum 500-600 mg/zi. Pentru efectul anticonvulsivant ar fi necesare doze mult mai mari, de până la 800-1200 mg/zi. Efectele secundare sunt: greață, vomă, ataxia, amețeli, confuzie; poate produce leucopenie, respectiv agravează leucopenia produsă de citostatice.

FENITOIN se administrează în doză inițială de 100 mg/zi care se crește treptat cu 25-50 mg/zi până la maximum 300 mg/zi. Concentrația plasmatică constantă și eficiența se obține în 1-2

săptămâni de tratament. Având în vedere efectul toxic asupra măduvei hematopoietice, se administrează cu foarte mare precauție la bolnavii cu cancer.

CLONAZEPAM, derivat benzodiazepinic, este un anticonvulsivant de linia a doua în calmarea durerii neuropatice. Doza inițială este de 0,5 mg seara timp de o săptămână, crescând cu câte 0,5 mg pe săptămână până la 3 mg/zi. Doza mai mare de 2 mg se împarte în două prize. Doza maximă este de 0,1-0,2 mg/kgcorp.

VALPROAT DE SODIU se administrează în doză de 25-30 mg/kgcorp/zi în durerea paroxistică lancinantă.

ACIDUL VALPROIC se poate utiliza în doză de 200-500 mg până la 1-1,5 g/zi.

GABAPENTIN, un analog al GABA, este un anticonvulsivant relativ nou, utilizat în special în durerea neuropatică sau în durerea din disfuncția sistemului simpatic. Este un anticonvulsivant cu puține efecte secundare, cu excepția ataxiei ca efect dependent de doză și a idiosincraziei.¹⁹

V. PSIHOSTIMULANTE

Acțiunea lor antialgică a fost semnalată încă din 1977. Experiențele clinice sugerează că aceste medicamente se folosesc cu mare selectivitate. Mulți pacienți sunt anxioși din cauza deteriorării fizice și a nesiguranței, psihostimulantele putând înrăutăți situația.

Psihostimulantele ca dextroamfetamin, metilfenidat, cafeina,²⁴ joacă rol în tratamentul durerii canceroase prin potențarea efectului analgetic al opioidelor și combaterea efectului sedativ excesiv al acestora, care alterează calitatea vieții.

DEXTROAMFETAMINA, în doză de 2,5-5 mg dimineața și la prânz, până la 15 mg/zi per oral, poate avea efect benefic.

METILFENIDATUL este o amfetamină cu timp de înjumătățire mai scurt, fiind bine tolerat și de vârstnici, în doză de 5-10 mg oral dimineața.²

VI. PSIHODISLEPTICE

Din această grupă fac parte canabinoidele și acidul lisergic.

CANABISUL (marihuana) se folosește cu scop medical în durere, cașexie, glaucom și vomă. Marihuana eliberează peste 60 compuși canabinoizi cu acțiune farmacologică, dintre care D-9-tetrahidrocannabinolul (D-9-THC) este cel mai activ. În SUA, acest compus este în circulație sub formă de capsule cu 2,5 mg (Dronabinol), fiind utilizat pentru creșterea apetitului, ameliorarea dispoziției, combaterea durerii. Astfel, 20 mg D-9-THC produce un efect anal-

getic echivalent cu 60 mg codeină. Un agonist canabinoid, denumit în cercetările experimentale WIN 55.212-2 mesylat, eficient în durerea neuropatică, se pare că are efect antialgic prin blocarea receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat), mecanism prin care acționează și ketamina.⁷

ACIDUL LISERGIC (LSD) este un psihodisleptic puternic. Efectul analgetic al LSD este rezultatul acțiunii psihoterapeutice și nu s-a stabilit o relație între doză și efectul antialgic.

BIBLIOGRAFIE

1. BARLADI M, POGGIOLI R, SANTI H ET AL - *Antidepressants and opiates interaction: pharmacological and biochemical evidences*, Pharmac Res Commun, 1983, 15:843-857
2. BRUERA E, BRENNEIS C, PATERSON AH, MACDONALD RN - *Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer*, J Pain Symptom Manage 1989, 4:3-6
3. CONTRERAS E, TAMAYO L, QUIJADA L - *Effects of tricyclic compounds and other drugs having a membrane stabilizing action on analgesia, tolerance and dependence on morphine*, Arch Int Pharmacodyn, 1977, 228:293-299
4. DAVIES PS, REISNER-KELLER L, ROWBOTHAM MC - *Randomized, double-blind comparison of fluoxetine, desipramine and amitriptyline in postherpetic neuralgia*, 8th World Congr on Pain, 1996, Abstracts, 276
5. EISELE JH JR, GRIGSBY EJ, DEA G - *Clonazepam treatment of myoclonic contractions associated with high-dose opioids: case report*, Pain 1992, 49:231-2
6. FEINMANN C - *Pain relief by antidepressants: possible modes of action*, Pain, 1985, 23, 1-8
7. FELSBY S, NIELSEN J, ARENDT-NIELSEN L, JENSEN TS - *NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride*. Pain 1996, 64:283-291
8. FESZT G, LUPȘA R - *Cercetări experimentale privind acțiunea antinociceptivă a unor substanțe și asocieri neuro-psihofarmacologice*, Bull Acad Științe Med, 1987, 1-2:44-45
9. GHEORGHE MD - *Antidepressivele și durerea*, Durerea acută și cronică, 1993, 1:49-50
10. GOFF DC, BALDESSARINI RJ - *Drug interactions with antipsychotic agents*, J Clin Psychopharmacol, 1993, 13:57-67
11. HUGUES A, CHANVERSGUE J, LISSILOUR T ET AL - *L'imipramine utilisée comme antalgique majeur en carcinologie*. Etude de 118 cas, Presse Med, 1963, 71:1073-1074
12. JACOX A, CARR DB, PAYNE R - *Special report: new clinical practice guidelines for the management of pain in patient with cancer*, N Engl J Med 1994, 330:651-655
13. LENCZ L - *A fájdalom és csillapítása*, Medicina, 1996, Budapest
14. LEVY MH - *Pharmacologic treatment of cancer pain*, New Engl J Med 1996, 335:1124-1132
15. LUPȘA R, FESZT G, TURDEAN M - *Interacțiunea antidepressivelor triciclice cu un blocant al canalelor calciului în analgezie*, Rev Med Farm, 1997, (sub tipar)
16. MANTEGAZZA P, PARENTI M, TAMMISO R ET AL - *Modification of the antinociception effect of morphine by centrally administered diazepam and midazolam*, Br J Pharmac, 1982, 75:569-572
17. MASHKOVSKI M, ANDREYEVA N, IGNATOV Y ET AL - *Hypoalgesic effect of some antidepressants and their influence on the action of analgetics*, Farmakol I Toksikol, 1990, 53/2:20-22
18. MCQUAI HJ, CARROL D, JADAD AR, WIFFEN P, MOORE A - *Anticonvulsivants for the management of pain - a systematic review*, Brit Med J, 1995, 311:1047-1052
19. MELLECIK LB, MELLICK GA, MELLICY LB - *Gabapentin in the treatment of reflex sympathetic dystrophy*, J Pain Symptom Manage 1995, 10:256-266
20. MIZUTANI A, YOSHITAKE S, KUNISAKI Y ET AL - *The analgesic effect with the drugs imipramine, amitriptyline, propranolol and clonidine through the iontophoresis*, 7th World Congr, on Pain, 1993, Abstracts, 1290
21. MONKS R, MERSKEY M - *Psychotropic drugs*, In *Textbook of pain*, 2nd edn (Wall P D, Melzack R eds), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989:702-723
22. NOYÉS R, BRUNK SF, AVERY DAH, CANCEYER AC - *The analgesic properties of delta-9-tetrahydro-cannabinol and codeine*, Clin Pharmacol Ther 1975, 18:84-89
23. REDDY S, PATT RB, *The benzodiazepines as adjuvant analgesics*, J Pain Symptom Manage 1994, 9:510-4
24. SAWINOK J, YAKSH TL - *Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action*, Pharmacol Rev, 1993, 45:43-85
25. SCHREIBER S, BACKER MM, PICK CG - *The possible role of fluvoxamine in the management of pain*, 8th World Congr on Pain, 1996, Abstracts, 126-127
26. SIERRALTA F, PINARDI G, MENDEZ M, MIRANDA HF - *Interactions of opioids with antidepressant-induced antinociception*, Psychopharmacology, 1995, 122:374-378
27. SOMOZA E - *Influence of neuroleptics on the binding of met-enkephalin, morphine and dihydromorphine to synaptosome-enriched fractions of rat brain*, Neuropharmacology, 1978, 17:577-581
28. TURA B, TURA SM - *The analgesic effect of tricyclic antidepressants*, Brain Res, 1990, 518:19-22
29. TWYXCROSS RG - *Pain relief in advanced cancer*, Churchill Livingstone, London-Edinburgh, 1994
30. VENTAFRIDDA V, RIPAMONTI C, DE CONNO F ET AL - *Antidepressants increase bioavailability of morphine in cancer patients*, Lancet, 1978, 1:1204
31. WALL PD, MELZACK R - *Textbook of Pain*, 3rd ed Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994
32. WATSON CPN - *Antidepressant drugs as adjuvant analgesics*, J Pain Symptom Manage 1994, 9:392-405
33. WHO - *Cancer Pain Relief*, Geneva: World Health Organisation, 1996
34. WHO - *Collaborating centre for palliative cancer care*. Looking forward to cancer pain relief for all, Oxford, 1997, 9-42

Sindroamele mielodisplazice

Galaftion Oltean

Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt afecțiuni clonale ale celulelor precursora hematopoietice caracterizate printr-o mielopoieză ineficientă responsabilă de apariția unor citopenii în sângele periferic. SMD pot fi primare (observate îndeosebi după vârsta de 50 de ani, în urma unor mutații genetice) sau secundare (apărând la orice vârstă, după chimioterapie citostatică asociată sau nu radioterapiei, după expunere profesională sau accidentală la agenți fizici sau chimici leucemogeni sau în afecțiuni maligne precum boala Hodgkin, limfoamele ne Hodgkiniene, tumori solide). Studiul mielogramei și al sângelui periferic pot clasifica SMD în cinci subtipuri (proapse de grupul FAB). În unele cazuri (evoluând cu mielofibroză) este necesară efectuarea biopsiei medulare. Studiul culturilor celulelor medulare și analiza citogenetică sunt importante pentru precizarea diagnosticului. La copil, SMD sunt heterogene, adesea greu de diagnosticat și îmbracă unele forme particulare. Evoluția și prognosticul sunt severe, mai ales în formele secundare. Transformarea SMD într-o leucemie acută este frecventă. În tratamentul SMD se pot utiliza chimioterapia citostatică, factori de creștere, citokine (interferon), dar numai transplantul medular sau autogrefarea de celule stem periferice pot duce la creșterea supraviețuirii.

Cuvinte cheie: mielodisplazie, anemie refractară, pancitopenie, clonalitate, tratament

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal disorders of hemopoietic precursors characterized by a defective myelopoiesis responsible for peripheral cytopenias. MDS could be primary (mainly observed in patients older than 50, with cytogenetical mutations) and secondary (may occur at any age, related to chemotherapy and/or radiotherapy, following professional or accidental exposures to chemical or physical agents known to involve leukaemogenesis, or in oncological diseases as Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, some solid tumours). Peripheral blood and bone marrow aspirates data classify MDS in five categories proposed by the FAB Group. In cases with myelofibrosis or hypoplasia diagnosis requires a bone marrow biopsy. Bone marrow cultures and cytogenetics are important for diagnosis. The childhood MDS are characterised by heterogeneity, are often misdiagnosed, and have some particularities. The evolution and prognosis are unfavorable, especially in secondary types, most of them being transformed to acute leukaemia in less than one year. The treatment of MDS consist of chemotherapy, G-CSF and GM-CSF, citokines (interferon), but only autologous bone marrow or peripheral stem cell transplantation, performed after complete remission achievement, is currently being tested to reduce the incidence of relapse. In elderly patients the treatment is symptomatic.

Key words: myelodysplasia, refractory anemia, cytopenia, clonality, treatment

Sindroamele mielodisplazice (SMD) reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate printr-o *perturbare clonală a celulelor stem hematopoietice*, în care alterarea celulară este responsabilă de producerea unor tulburări ale maturăției și diferențierii uneia sau mai multor linii mieloidă. Apare astfel o *hematopoieză ineficientă* cu instalarea morții unor celule în măduva osoasă și constituirea *uni-, bi- sau pancitopeniei periferice* progresive și refractare, în prezența unei *măduve osoase hipercelulare* în care sunt prezente semne morfologice (genetice, fenotipice) și funcționale de *dismielopoieză* (în

celulele sanguine și în precursorii lor).^{1,2,3} Riscul crescut de transformare într-o leucemie acută (LA) a justificat inițial etichetarea acestor sindroame ca "stări prelucemice". Chiar în lipsa acestei transformări, SMD sunt hemopatii incurabile, în care decesul survine ca urmare a infecțiilor severe sau a hemoragiilor.^{4,5}

În 1982, grupul cooperativ franco-american-britanic (FAB) a sistematizat SMD în 5 subtipuri individualizate:²

-anemia refractară (AR) sau citopenia refractară (CR);

-anemia refractară cu sideroblaști inelari (ARSI) sau anemia sideroblastică dobândită idiopatică (ASDI);

-anemia refractară cu exces de blaști (AREB);

-anemia refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-t);

-leucemia mielomonocitară cronică (LMMC).

Aceste subtipuri reflectă etape diferite ale leucemogenezei, AREB și AREB-t având un risc foarte crescut de transformare într-o LA. Uneori, SMD sunt dificil de clasificat din cauza unei mielofibroze sau a unei hipoplazii medulare. Citogenetica a contribuit foarte mult la progresia cunoștințelor despre SMD, ea devenind un important parametru diagnostic și prognostic al acestor suferințe.⁶ Ea stă la baza progreselor remarcabile înregistrate în analiza alterărilor moleculare ale AND-ului celulelor afectate. SMD pot fi *primare* sau *secundare* (chimioterapiei asociate sau nu radioterapiei).

ETIOPATOGENIE

SMD primare apar îndeosebi la persoane în vârstă de peste 50 de ani, iar incidența lor (superioară celei a LA mieloides) crește odată cu vârsta. Sunt mai frecvente la bărbați și foarte rare la copii. Etiopatogenia lor cunoaște următoarele aspecte:¹

a). *Apariția uneia sau mai multor mutații* (prin derepresie de oncogene) într-un precursor tânăr al unei celule hematopoietice:

-în AR este interesată o regiune a genei angajate în diferențierea a două sau trei linii celulare (fenotipic apare anemie, frecvent leucopenie și/sau trombocitopenie);

-în ARSI este interesată o regiune a genei care controlează sinteza hemului (cu apariția de sideroblaști inelari);

-în LMMC este afectată o regiune a genei responsabile de diferențierea seriilor mielomonocitară și megacariocitară.

Studiul cariotipului și analizele de biologie moleculară au demonstrat natura clonală a SMD. Genele cele mai afectate, de către procesul mutagen sunt genele din familia RAS și într-o măsură mai redusă gena supresoare p53.⁷

b). *Sunt incriminați factori de mediu și/sau iatrogeni* (similari celor din LA), factori de creștere celulară, pronunțate disfuncții imunitare, precum și modificări ale micromediului din măduva osoasă.

DIAGNOSTICUL SMD

Diagnosticul SMD se face pe baza simptomatologiei și a aspectelor dismielopoietice caracteristice. La acestea se adaugă unele elemente importante oferite de culturile de celule din măduva osoasă, de modificările cromozomiale și de alte modificări paraclinice.

1. Simptomatologia este rezultatul insuficienței medulare. Ea se traduce printr-un sindrom anemic instalat progresiv la care se asociază frecvent un sindrom infecțios și, mai rar, un sindrom hemoragiar. Examenul fizic constată prezența unei splenomegalii în cazul LMMC.

Precizarea diagnosticului se face pe baza examenului atent al frotiului de sânge și de măduvă osoasă. Biopsia măduvei osoase este necesară în cazurile în care la puncția medulară se constată o măduvă săracă și se pune problema unei hipoplazii sau a unei mielofibroze. Hematologic este prezentă *hematopoieza inefficientă* caracterizată prin pancitopenie în sângele periferic, cu elemente sanguine mature disfuncționale, și printr-o măduvă osoasă hipercelulară. Anemia este normocromă, normo- sau macrocitară, neregenerativă. Adesea, debutul bolii poate fi caracterizat de o macrocitoză izolată persistentă, fără o etiologie evidentă. Leucopenia evoluează cu neutropenie. Trombocitopenia se asociază frecvent; uneori (în ARSI) este prezentă hiperplachetoză.² Procentul blaștilor este întotdeauna sub 30% (depășirea acestei limite încadrează boala într-o LA). În LMMC numărul leucocitelor poate atinge valori leucemice. Criteriile de diagnostic al SMD sunt prezentate în tabelul I.

2. Aspectele mielodisplazice. Modificările dismielopoietice, definitorii pentru SMD, sunt prezentate în tabelul II.^{2,8,9}

3. Studiul culturilor celulare din măduva osoasă. Celulele stem pluripotente din măduva osoasă au capacitatea de a produce, în culturi pe medii semi-solide și în prezența de factori de creștere, colonii de celule (în mod normal 100-120 de colonii la 100000 de celule medulare). În

Tabelul I. Criteriile de diagnostic ale subtipurilor de SMD

Subtipul SMD	Sânge periferic	Măduva osoasă
AR sau CR	Blaști absenți sau < 1%	<5% blaști nediferențiați (tip I) sau mieloblaști (tip II)
ARSI	Blaști absenți sau < 1%	< 5% blaști tip I și II > 15% sideroblaști inelari
AREB AREB-t	Blaști absenți sau < 5% > 5% blaști	5-20% blaști tip I și II 20-30% blaști tip I și II ± corpi Auer
LMMC	< 5% blaști > 1 x 10 ⁹ /L monocite	Variabilă, adesea blaști tip I și II (< 20%)

Tabelul II. Aspecte dismielopoietice ale SMD

Seria celulară	Anomalii morfologice		Anomalii stromale
	Sânge periferic	Măduvă osoasă	(măduva osoasă)
ERITRO-CITARE	Macroцитозă Anizocитозă Poikilocитозă Policromazie	Hiperplazie eritroidă Megaloblaști Multinuclearitate Vacuole citoplasmaticе	Arii de edem Sinusuri ectaziate
LEUCOCITARE	Reticulocitopenie Neutrofile hipo- sau agranulare Nucleu hiposegmentat (pseudo-Pelger) Neutrofile hipersegmentate Granulații bazofile Monocitoză	Sideroblaști inelari Celule hipo- sau agranulate Corpi Dohle Granulații azurofile voluminoase în promielocite Anomalii nucleare (pseudo-Pelger, apendice nuclear) Blaști cu citoplasmă agranulată sau cu granulații azurofile puține	Hematopoeiză intravasculară Fibroză perivasculară Inflamație și plasmocite pericapilare și periarteriolare Agregate de limfocite Macrofage încărcate cu fier
MEGACARICITARE	Plachete agranulare Plachete gigante Fragmente de megacariocite	Micromegacariocite Megacariocite mononucleare Megacariocite cu nuclei multipli Megacarioblaști	Densificarea rețelei de reticulină (rareori, mielofibroză)

SMD, în care există la nivelul celulelor stem un dezechilibru între proliferare și diferențiere, responsabil de hematopoeiza ineficientă, capacitatea de formare a coloniilor de celule este fie absentă, fie foarte redusă. Administrarea de factori de creștere este urmată de un răspuns slab din partea celulelor stem; pe de altă parte, factorii de creștere celulară produși de micromediul medular sunt în cantitate scăzută, dovedind existența unor anomalii ale acestui micromediu.^{10,11} În SMD, cultivarea celulelor stem medulare pe medii de cultură va evidenția producerea unui număr sub 50 de colonii la 100000 de celule medulare.¹ Această metodă este una dintre cele mai importante pentru afirmarea diagnosticului de SMD.

4. Modificările cromozomiale. Analiza citogenetică a SMD a evidențiat anomalii cromozomiale în peste 60% din cazuri, element deosebit de important pentru afirmarea diagnosticului. Sunt descrise mai multe tipuri citogenetice, bine individualizate. Cu excepția trisomiei 8, majoritatea anomaliilor se caracterizează prin pierdere de material cromozomial (deleția 5q, monosomia 7 totală sau parțială, delețiile 11p, 12p, 20p). Mai rar sunt descrise translocații reciproce, precum t(3;3) (q26;q21), t(3;21) (q26;q22), t(5;12) (q31;p12), dar niciodată translocațiile specifice dintr-o LA.¹² Modificările cromosomiale pot fi asociate și se pot corela cu manifestări clinice, evoluție și prognostic specifice.

5. Alte modificări paraclinice. Perturbările deosebit de complexe din SMD, efect al hematopoeziei

ineficiente, sunt exprimate prin constatarea unor diverse modificări paraclinice. Pe lângă valorile serice crescute ale lacticodehidrogenazei și bilirubinei, a fierului blocat în macrofagele medulare, sunt prezente modificări în strânsă relație cu seriile celulare afectate (Tabelul III).^{13,14,15}

TIPURI DE SMD

1. SMD primare.

a). AR și CR reprezintă cele mai frecvente forme de SMD (30-40% din cazuri). Debutază cu o anemie moderată normocromă, normocitară sau macrocitară, la care se poate asocia leucopenie și/sau trombocitopenie. Confirmarea diagnosticului se face odată cu instalarea semnelor de mielodisplazie sau prin studiul culturilor de celule medulare și prin examene citogenetice.^{14,2}

b). ARSI reprezintă 10-20% din SMD. Evidențierea sideroblaștilor inelari la colorația Pearls (în > 15% dintre eritroblaști) orientează înspre diagnosticul subtipului de mielodisplazie.¹⁵

c). AREB și AREB-t sunt adesea forme evolutive ale AR. Anemia este moderată sau severă, frecvent este asociată leucopenia și trombocitopenia. Dismielpoeiza este marcată și evoluția severă. Frecvent se pune problema unui diagnostic diferențial cu o LA.

d). LMMC cuprinde 10-20% dintre SMD primare. Clinic evoluează cu splenomegalie (progresivă în timp), iar hematologic cu cifre leucocitare adesea leucemice (20000 - 150000/mm³). Elementul caracteristic este monocitoza sanguină (> 1 x 10⁹/L).¹⁶

Tabelul III. Modificări paraclinice în SMD în relație cu afectarea funcționalității celulare¹³

ERITROCITE	GRANULOCITE	LIMFOCITE ȘI TROMBOCITE
Scăderea duratei de viață	Afectarea proprietăților chemotactice, de adezivitate, fagocitare și bactericide	Inversarea raportului T_H/T_S
Prezența sideroblaști inelari		Deficit al celulelor NK
Eritropoieză inefficientă	Exprimarea deficitară a antigenelor membranare	Gamapatiie policlonală
Creșterea nivelului Hb F		Hiper- gamaglobulinemie
Activitate scăzută a PK	Scăderea activității mieloperoxidazei	
Activitate crescută a hexokinazei și G6-PD	Creșterea activității NAE	
Exprimare crescută antigen "I"	Scăderea scorului Fal	Prelungirea TS
Diminuarea exprimării antigene A și B de grup sanguin	Valori crescute ale lizozimului seric în cazul LMDC	Scăderea activității de agregare plachetară.

HbF=hemoglobină fetală; PK=piruvatkinază; G6-PD=glucozo-6-fosfatdehidrogenază; NAE=naftil-acetat-esterază; FAL=fosfatază alcalină leucocitară; NK=celule "natural killer"; TS=timp sângere

e). *Forme particulare de SMD.* Unele tipuri de SMD sunt individualizate prin anumite anomalii citogenetice specifice, ceea ce face ca să nu se suprapună întru totul subgrupului din clasificarea FAB. Sunt astfel descrise:²

- *sindromul 5q*: caracterizat prin predominanța la femei, printr-o anemie macrocitară, hiperplachetoză în 50% din cazuri și rareori asocierea leucopeniei și trombocitopeniei. Măduva este bogată, frecvent cu hipoplazie eritroblastică, diseritropoietică, cu megacariocite de talie mare, cu citoplasmă abundentă și nucleu mic, hipolobat și excentric. Se transformă rar în LA, supraviețuirea fiind în jur de 5 ani.

- *sindromul 17p*: apare în 5% dintre SMD; evoluează cu disgranulopoieză importantă, cu polinucleare hiposegmentate și numeroase vacuole citoplasmice. Prognosticul este nefavorabil, supraviețuirea medie fiind de 6-12 luni.

- *monosomia 7*: este cea mai frecventă anomalie a SMD la copil; la adult frecvența sa este identică cu cea a LA.⁶

Caracteristicile a două forme particulare ale SMD sunt prezentate în tabelul IV.

2. SMD secundare.

Apar (ca și leucemiile secundare) după anumite tratamente (medicamente citostatice și radiații ionizante), sau după expunerea (profesională sau accidentală) la diverși factori de mediu cancerigeni.¹⁷ Adesea, modificările mielodisplazice apărute în aceste condiții reprezintă o fază premergătoare apariției unei LA. Majoritatea SMD secundare sunt încadrate în AREB sau AREB-t, la granița cu o LA. SMD secundare apar în medie după 3-4 ani de la expunerea la factorii etiologici, intervalul depinzând de agresivitatea chimioterapiei, de natura și durata de acțiune a substanțelor incriminate. Incidența SMD

Tabelul IV. Caracteristici ale unor forme particulare de SMD⁶

SINDROMUL 5q ⁻		MONOSOMIA 7	
Anemie refractară	Anemie macrocitară	Copil	Adult
La femei	Megacariocite mici cu nucleu unic, rotund	SMD	SMD sau LAM
Vârsta > 60 ani	del(5) (q13; q33)	Cea mai frecventă	Mai puțin frecventă
		iso 7q, -7, del 7q	del 7q, der (7)par,t(1;7), -7
<i>Prognostic bun</i>		<i>Prognostic nefavorabil</i>	

secundare, mai frecvente la bărbați, este în creștere în ultimele decenii, iar prognosticul lor este mai nefavorabil decât cel al formelor primare (evoluție spre LA în 60-80% din cazuri).

Factorii etiologici incriminați în producerea SMD secundare sunt:³

a. *agenți terapeutici*: medicamentele citostatice (îndeosebi cele cu acțiune alkilantă și epipodofilotoxinele); radioterapia (mai ales asociată chimioterapiei).

b. *expunerea profesională sau accidentală la diverse toxice din mediul înconjurător*; dintre agenții chimici, benzenul, toluenul, ierbicidele și insecticidele pot cauza SMD sau o LA după aproximativ 4-10 ani de expunere. Persoanele lucrând în locuri cu expunere la radiații ionizante au un risc crescut pentru SMD.

c. *tumorile solide* (cancerul ovarian, bronhopulmonar, mamar, rabdomiosarcoame) și *hematologice* (boala Hodgkin, limfoamele ne Hodgkiniene, mielomul multiplu, policitemia vera tratată cu fosfor radioactiv).

Modificările hematologice nu diferă de cele din formele primare de SMD. Apariția unei macrocitoze, în prezența condițiilor etiologice de mai sus, poate reprezenta prima manifestare a debutului unui SMD secundar.

3. SMD greu clasificabile.

În unele cazuri, diagnosticul de SMD este mai greu de afirmat, iar încadrarea într-unul din subtipurile FAB mai dificilă, datorită faptului că frotiurile de măduvă osoasă sunt mai sărace.² Acest lucru poate apare în următoarele situații care reprezintă, de fapt, subtipuri aparte de SMD:

a). *SMD cu mielofibroză*; pe lângă puținele semne de dismielopoieză, sunt prezente: hiperplazia megacariocitară (cu variate anomalii), prezența a 10-20% blaști și o mielofibroză importantă. Se prezintă sub 2 forme histopatologice: una cu măduvă hipercelulară și cu mielofibroză importantă, dar nemutilantă, și o altă formă în care mielofibroza este masivă, măduva fiind înlocuită cu fibre de collagen. Prognosticul acestor SMD este nefavorabil, cu o supraviețuire în jur de un an de zile.^{2,18}

b). *SMD hipoplazice*; numai prezența semnelor de dismielopoieză poate face o diferențiere certă de cazurile cu aplazie medulară (în care este prezentă și infiltrarea cu țesut gras a măduvei).^{2,19}

4. SMD la copil.

La copil, SMD sunt mult mai rare, dar se constată o creștere a incidenței formelor de SMD secundare chimioterapiei ± radioterapiei

(pentru tumori solide, boală Hodgkin sau limfoame ne Hodgkiniene). Agenții alkilanți și VP-16 sunt întotdeauna implicați.²⁰

SMD prezintă la copil mai multe particularități clinice, biologice și evolutive: asocierea cu anomalii constituționale care predispun la o LA sau la malformații congenitale; existența unor forme familiale; apariția unor forme în urma expunerii la radiații X în viața intrauterină; forme cu hipoplazie sau aplazie medulară, dismegacariocitoză izolată; evoluția înspre stabilizarea sau regresia anomaliilor hematologice.²¹

Din punct de vedere clinic, la copil, mielodisplazia este aproape întotdeauna simptomatică, în funcție de intensitatea citopeniei, de importanța proliferării clonale și de alterarea funcțiilor celulare. Cel mai adesea, anemia domină tabloul clinic. În LMMC juvenilă și în monosomia 7 (două entități clinice individualizate la copil, dar la limita dintre SMD și sindroamele mieloproliferative), splenomegalia (frecvent asociată unei hepatomegalii și/sau unei poliadenopatii) este constantă. Pot apare infecții recurente grave, cu infiltrații pulmonare interstițiale și leziuni cutanate specifice (maculopapuloase, xantomatoase, rash-uri exematiforme etc.). Pot fi prezente semnele clinice ale malformațiilor congenitale asociate SMD: nanism, dismorfism cranio-facial, retardare psiho-motorie etc.^{20,21}

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

SMD pun multiple și dificile probleme de diagnostic diferențial:

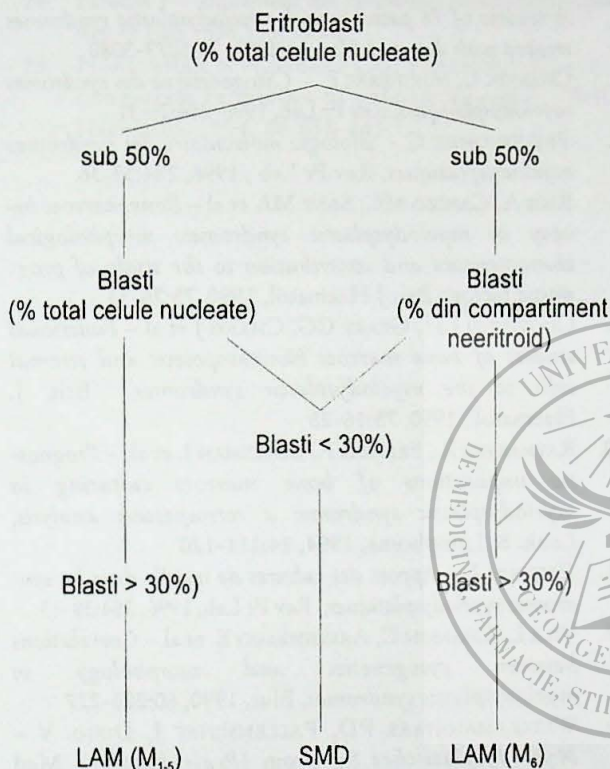
- diferențierea unui SMD primar de un SMD secundar (Tabelul V);¹
- leucemiile acute (Figura 1)^{1,22} și reacțiile leucemice;
- anemiile megaloblastice;
- anemiile congenitale diseritropoietice;
- anemiile sideroblastice secundare (intoxicații, neoplazii, boli autoimune);
- intoxicația alcoolică (produce modificări îndeosebi pe seria roșie);
- regenerările medulare după chimioterapie;
- limfoamele maligne;
- hipersplenismul;
- boli autoimune.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția este în funcție de formele de SMD. Cei mai mulți bolnavi sfârșesc ca urmare a *insuficienței medulare* (infecții sau hemoragii), iar o parte dintre ei în urma *transformării SMD într-o LAM* (Tabelul VI).

Tabelul V. Aspecte ale SMD primare și secundare

SMD PRIMARE	SMD SECUNDARE
Apariție la vârsta de > 60 de ani Anamneză fără indicii de factori mutageni	Apariție < vârsta de 40 de ani În antecedente chimio- sau radioterapie
Anomaliile cromosomiale în 60% din cazuri, adesea cu caracter clonal Măduvă osoasă hipercelulară Evoluție mai blândă, cu număr relativ scăzut de blaști Evoluție spre LAM (25% din cazuri), cu supraviețuire medie de 1,5-3 ani.	Anomaliile cromosomiale prezente în 90% din cazuri, cu caractere variate (policlonale) Măduvă osoasă cu tendință la fibrozare Evoluție rapidă, cu procent ridicat de blaști 50-75% din cazuri cu evoluție spre LAM, cu supraviețuire medie de 6 luni.

Figura 1. Algoritm al diferențierii SMD de LAM (după Goasguen J.E.)²²

Modelele evolutive ale SMD sunt:¹

a. o creștere gradată a procentului de blaști în măduva osoasă, asociată cu accentuarea pancitopeniei; într-un număr de cazuri se ajunge la transformarea în LA.

b. apariția în scurt timp a unei LA, după o evoluție relativ stabilă a bolii. LA poate să apară oricând după diagnosticarea SMD.

c. evoluție blândă, stabilă, fără creșterea procentului de blaști în măduvă; aceasta se întâmplă în AR, ARSI, în unele forme de LMMC.

Prognosticul depinde de tipul de SMD (primar sau secundar, subtipul FAB) și de modelul evolutiv al acestuia. La copii, aproape toate SMD primitive (inclusiv AR) au un prog-

Tabelul VI. Progresia în LAM și supraviețuirea medie în SMUD

SUBTIPUL DE SMD	PROGRESIA ÎN LAM (%)	SUPRAVIEȚUIREA MEDIE (luni)
ARSI	10	70
AR	15	65
LMMC	30	10
AREB	40	10
AREB-t	60	5

nostic nefavorabil, transformarea în LA producându-se rapid (între 6-18 luni de la debut), după cum, tot la copii, au fost înregistrate și remisiuni spontane ale SMD.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt următorii:

- pancitopenia severă (Hb < 10 g/dl, neutrofile < 2500/mm³, plachete sanguine < 100000/mm³);³

- procentul peste 5% al blaștilor medulari;
- modificările cariotipului cresc riscul LA la 30-50% (anomaliile simple au prognostic mai bun decât cele multiple sau decât cele adăugate pe parcursul bolii);

- în LMMC, factorilor amintiți li se adaugă: valori peste 2500/mm³ ale monocitelor, leucocitoza pronunțată, splenomegalia voluminoasă și vârsta tânără.²³ Asocierea acestor factori conferă LMMC o evoluție asemănătoare cu cea a AREB.

TRATAMENT

Mijloacele terapeutice utilizate în tratamentul SMD sunt numeroase, dar majoritatea dintre ele decepționante sub aspectul rezultatelor. În prezent, transplantul de măduvă osoasă pare a fi singurul care poate duce la o "vindecare" a bolii.²⁴ Diagnosticarea precoce a unui SMD și constatarea unor forme cu citopenie moderată vor permite amânarea instituirii tratamentului. Când acesta este necesar, se va recurge la variate mijloace terapeutice.²⁵

1. Tratament simptomatic: corectarea sindromului anemic (sânge, masă eritrocitară); combaterea neutropeniei și infecțiilor (adesea septicemice și mortale în câteva ore) prin

antibioterapie cu spectru larg, combinată, iar în caz de infecții recurente, prin administrarea și de factori de creștere a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau granulocito-monocitare (GM-CSF), de tipul Leucomax, Neupogen etc. Corectarea trombocitopeniei și a sindromului hemoragiar se face prin concentrate plachetare.^{24,26}

2. Chimioterapie citostatică. Se poate recurge la:^{27,28}

a. *chimioterapie intensivă* (asemănătoare cu cea aplicată în LA) cu utilizarea combinației de antracicline (Farmorubicin, Idarubicin) și citosin-arabinozidă (Cytosar, Alexan, Aracetyne); este însă mai puțin eficientă decât în LA, grevată de efecte toxice mai numeroase și cu aplazie de lungă durată.

b. *chimioterapie în doze mici*, utilizând citosin-arabinozidă în doze de 10 mg/m²/12 ore timp de 15-21 de zile. Pot fi obținute remisii complete și parțiale în 30-40% din cazuri. Mecanismul de acțiune este unul citotoxic și tratamentul este urmat frecvent de aplazii prelungite.

c. *monochimioterapie* este utilizată în LMMC (în formele cu hiperleucocitoză și sindrom tumoral); medicamentul cu cea mai bună eficiență este hidroxiureea (1-3 g/zi).^{23,24}

3. Inductori ai diferențierii celulare: *tratament reversor cu acid retinoic* (efect tranzitor și modest) sau doze mici de citosin-arabinozidă. *Androgenii*, îndeosebi Danazolul, pot corecta (30-40% din cazuri) trombocitopenia în cazurile evoluând fără un exces pronunțat de plăști. În AR au fost obținute rezultate favorabile prin administrarea de *doze mari de metil-prednisolon* (1000 mg/zi, 3 zile consecutiv, lunar).²⁹

4. Modificatori ai reactivității biologice:

Citokine. Interferonul α (Intron, Roferon) induce diferențierea celulelor imature, activează direct macrofagele, celulele NK și limfocitele citolitice, ameliorează diferite funcții plachetare și crește numărul plachetelor. Activitatea sa este limitată, ameliorând citopenia în unele cazuri, dar frecvent agravând-o în altele.^{1,30,31}

Factori de creștere granulocitară (G-CSF, GM-CSF), eritropoietică (eritropoietina) și megacariocito-plachetară (interleukinele 1,6 sau 11) pot fi utili încă de la începutul tratamentului; se pot asocia chimioterapiei citostatice.

5. Transplantul allogen de măduvă osoasă sau autogrefarea de celule stem din sângele periferic (recoltate după chimioterapie și administrarea de factori de creștere granulocitară) reprezintă actualmente măsuri terapeutice eficiente în SMD, vizând obținerea vindecării bolii și crescând speranța de viață a bolnavilor.^{24,28,31}

BIBLIOGRAFIE

1. OLTEAN G - *Sindroamele mielodisplazice*, în "Aspecte diagnostice și terapeutice în bolile hematologice", Ed Tipomur, Târgu-Mureș, 1996:120-125
2. IMBERT M - *Diagnostic et classification des syndromes myelodysplasiques*, Rev Fr Lab, 1996, 284:19-25
3. MANEL AM, TREILLE-RITOUET D - *Syndromes myelodysplasiques secondaires: facteurs etiologiques domes cliniques et cytologiques*, Rev Fr Lab, 1996, 284:89-92
4. POMEROY C, OKEN MM, RYDELL R et al - *Infection in the Myelodysplastic Syndromes*, Am J Med, 1991, 90:338-344
5. CHABANNON C, MOLINA L, PEGOURIE-BANDELIER B et al - *A review of 76 patients with myelodysplastic syndromes treated with danazol*, Cancer, 1994, 73:3073-3080
6. CHARRIN C, MUGNERET F - *Cytogenetique des syndromes myelodysplasiques*, Rev Fr Lab, 1996, 284:26-31
7. PREUDHOMME C - *Biologie moleculaire des syndromes myelodysplasiques*, Rev Fr Lab, 1996, 284:33-36
8. RIOS A, CANIZO MC, SANZ MA et al - *Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors*, Brit J Haematol, 1990, 75:26-33
9. COUTINHO LH, GEARY CG, CHANG J et al - *Functional studies of bone marrow haematopoietic and stromal cells in the myelodysplastic syndromes*, Brit. J. Haematol, 1990, 75:16-25
10. RAYMAKERS R., PREIJERS F., BOEZEMAN J. et al. - *Prognostic implications of bone marrow culturing in myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis*, Leuk. & Lymphoma, 1994, 14:111-120
11. ZITOUN J - *Apport des cultures de moelle dans les syndromes myelodysplasiques*, Rev Fr Lab, 1996, 284:39-43
12. VILA L, CHARRIN C, ARCHIMBAUD E et al - *Correlations between cytogenetics and morphology in myelodysplastic syndromes*, Blut, 1990, 60:223-227
13. WICKRAMANAYAKE PD, PALLENSCHAT J, DIEHL V - *Myelodysplastisches Syndrom (Præleukämie)*, Med Klin, 1991, 86:157-163
14. FELZMANN TH, GISSILINGER H, LUDWIG H - *Immunological findings in patients with myelodysplastic syndrome*, Leuk & Lymphoma, 1994, 15:201-208
15. FENAU P, ESTIENNE MH, LAI JL et al - *Les anémies sideroblastiques acquises idiopathiques. A propos de 39 cases*, Rev Med Interne, 1989, 10:323-329
16. TEFFERI A, HOAGLAND HC, THERNEAU TM et al - *Chronic myelomonocytic Leukemia: natural history and prognostic determinants*, Mayo Clin Proc, 1989, 64:1246-1254
17. KANTARJIAN HM, KEATING MJ - *Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome*, Semin Oncol, 1987, 14:435-443
18. PAGLIUCA A, LAYTON DM, MANOHARAN A et al - *Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a clinico-morphological study of 10 cases*, Brit J Haematol, 1989, 71:499-504
19. CRAIG A, GEARY CG, LOVA E et al - *Red cell hypoplasia, thrombocytosis, and leucocytosis: myelodysplastic and proliferative syndrome*, J Clin Pathol, 1988, 41:1168-1170

20. HASLE H - *Myelodysplastic syndromes in childhood - classification, Epidemiology, and Treatment*, Leuk & Lymphoma, 1994, 13:11-26
21. MIELOT F, FENNETEAU O - *Syndromes myelodysplasiques de l'enfant*, Rev Fr Lab, 1996, 284:45-48
22. GOASGUEN JE, BENNET JM - *Classification of acute myeloid leukemia*, Clin Lab Med, 1990, 10:661-681
23. WORSLEY A, OSCIER DG, STEVENS J et al - *Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival*, Brit J Haematol, 1988, 68:17-21
24. FENAUX P - *Traitement des syndromes myelodysplasiques*, Rev Fr Lab, 1996, 284:93-96
25. NARAYANAN MN, GEARY CG, FREEMONT AJ et al - *Long-term follow-up of aplastic anaemia*, Brit J Haematol, 1994, 86:837-843
26. NOEL P - *Management of patients with myelodysplastic syndromes*, Mayo Clin Proc, 1991, 66:485-497
27. RICHARD C, IRIONDO A, GARIJO J et al - *Therapy of advanced myelodysplastic syndrome with aggressive chemotherapy*, Oncology, 1989, 46:6-9
28. DE WITTE T - *New treatment approaches for myelodysplastic syndrome and secondary leukaemias*, Ann Oncol, 1994, 5:401-408
29. MOTOJI T, TERAMURA M, TAKHASHI M et al - *Successful treatment of refractory anemia with high-dose methylprednisolone*, Am J Hematol, 1990, 33:8-12
30. GISSLINGER H, CHOTT A, LINKESCH W et al - *Long-term alpha-interferon therapy in myelodysplastic syndromes*, Leukemia, 1990, 4:91-94
31. ZWIERZINA H, MUFTI GJ, SCHMALZL F - *Therapy of myelodysplastic syndromes: advances and perspectives*, Leukemia, 1991, 5:166-185



Factori exogeni cu posibil rol în producerea proceselor neoplazice umane

Mariana Tilincă¹, Galafteon Oltean², Ramona Ureche³

Etiologia cancerului continuă și în etapa actuală a dezvoltării științelor medicale să ridice numeroase semne de întrebare, care suscită în permanență interesul cercetătorilor în acest domeniu. Rezultatele studiilor întreprinse până în prezent au arătat rolul pe care îl joacă factorii exogeni în producerea proceselor neoplazice. Referatul prezintă succint factorii considerați oncogeni și cu posibil rol oncogen, clasificați în trei categorii: fizici, chimici și biologici. Importanța acestor factori constă în cunoașterea modului în care aceștia se răsfrâng asupra organismului uman și a modului în care pot fi influențați în scop sanogen.

Cuvinte cheie: cancer, substanțe chimice, radiații, virusuri.

The etiology of cancer continues to rise many question marks that challenge permanently the interest of researchers in this field, as well as in the present stage of medical science. The results of the studies undertaken so far, have shown the role that the environmental factors play in the produce of neoplasical processes. The paper presents concisely the factors considered oncogenic and with a possible oncogenic role, which are being classified into three categories: physical, chemical and biological factors. The importance of these factors consists in the knowledge of the way they are reflected on human body and in the way they can be influenced in beneficial purpose.

Key words: cancer, chemical substances, radiations, viruses.

Procesele neoplazice reprezintă boli a căror etiologie este încă neclară, însă cercetările recente tind să orienteze asupra caracterului lor plurifactorial în care intervin atât factori exogeni cât și endogeni. Dezechilibrul de multiplicare celulară și de creștere tisulară, care determină apariția tumorii, își are originea în intimitatea structurii moleculare a acizilor nucleici, ca urmare a interacțiunii concomitente sau succesive la acest nivel a mai multor agenți ai mediului și a unor condiții ale organismului într-o mare varietate de circumstanțe și combinații calitative și cantitative.¹

Studiile privind etiologia cancerului în general au arătat că aproximativ 80 – 90 % din cancerele umane sunt consecința acțiunii unor factori din mediul extern.

Din punct de vedere al importanței oncologice, factorii exogeni se clasifică în trei categorii: agenți fizici, chimici și biologici (Tabelul I).

Tabelul I. Factori exogeni cu posibil rol în inducerea proceselor neoplazice umane

AGENȚI FIZICI	AGENȚI CHIMICI	AGENȚI BIOLOGICI
- radiațiile ionizante	- substanțe chimice	- paraziți
- radiațiile neionizante	- substanțe medicamentoase	- virusuri
- microtraumatismele	- fumatul	
- corpii străini	- alcoolul	
	- alimentația	

AGENȚI FIZICI

a) *Radiațiile ionizante* constituie principalii agenți fizici implicați în producerea cancerelor umane. Radiațiile ionizante provin fie din iradierea naturală reprezentată de radiația cosmică, radiațiile terestre și cele emise de radionuclizi, fie din iradierea artificială rezultată în urma utilizării de către om a radiațiilor ionizante, fie din iradierea produsă de deșeurile radioactive (Figura 1).

Efectul cancerigen al radiațiilor a fost remarcat încă din perioada de debut a studiului radioactivității, când mulți pionieri din acest domeniu, ca Marie Curie, au plătit cu viața ignoranța lor asupra efectelor biologice tardive ale iradierii. Extinderea aplicării radiațiilor în medicină, biologie sau industrie, ca și diverse evenimente sau accidente nucleare au adus noi date asupra potențialului cancerigen al radiațiilor.²

¹Disciplina Biologie celulară și moleculară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina Igienă, Uuniversitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Tilincă Mariana, Disciplina Biologie celulară și moleculară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300 Târgu-Mureș

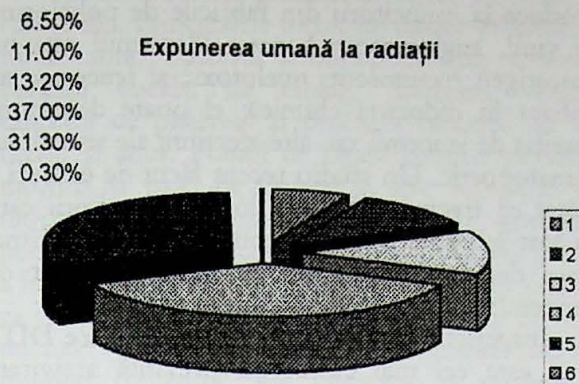


Figura 1. Expunerea umană la radiații

Iradierie naturală:

1. radionuclizii din organismul uman 6,5%
2. radiațiile cosmice 11%
3. radiațiile telurice 13,2%
4. radonul 37%

Iradierie artificială:

5. medicală 31,3%
6. altele (reziduuri industriale) 0,3%

Efectele somatice stocastice sunt în principal efecte carcinogene, cu rol în inducerea cancerului, inclusiv a hemopatiilor maligne, îndeosebi leucemii și boală Hodgkin.³

Iradieria induce leucemie acută și cronică mieloidă, precum și leucemie acută limfoblastică, dar nu induce leucemie limfatică cronică. Prin observația îndelungată a grupurilor mari de persoane expuse profesional la radiații ionizante, prin studii epidemiologice asupra pacienților iradiați în scop terapeutic pentru alte afecțiuni neoplazice și asupra supraviețuitorilor bombardamentelor atomice, s-a demonstrat în mod evident că iradierea este leucemigenă pentru om.

Creșterea incidenței cancerelor după iradiere a fost evidențiată de studiile efectuate la medicii radiologi, la persoanele contaminate intern, la care s-au încorporat și depus în schelet săruri de raniu, ca urmare a activității profesionale, a injectărilor de clorură de raniu ori a ingestiei de ape radifere, după iradiere medicală, cât și la supraviețuitorii bombardamentelor atomice.⁴

La pacienții care au efectuat radioterapie pentru spondilită anchilopoetică, numărul de cancere apărute în zonele iradiate depășește semnificativ numărul de leucemii observate la aceiași pacienți, leucemii care apar la 4 – 5 ani după iradiere.

Supraviețuitorii bombardamentelor atomice de la Hiroșima și Nagasaki, precum și locuitorii din regiunile învecinate exploziilor nucleare au prezentat o incidență crescută a leucemiilor și tumorilor solide, în special cancer de tiroidă și mai puțin cancer de sân și pulmonar.

Iradieria medicală rămâne sursa principală de expunere la radiații ionizante în lume și deci și în România, în ciuda faptului că accidentul de la centrala atomică de la Cernobil a demonstrat cum iresponsabilitatea tehnologică poate conduce la situații extrem de periculoase pentru sănătatea publică. Acest accident s-a soldat cu multiple cazuri de leucemii care au apărut la personalul de intervenție. Consecințele iradierii medicale se estimează printr-o incidență crescută a neoplaziilor maligne ale pulmonului, stomacului, vezicii urinare, colonului, ovarului, sânului, leucemiilor, etc.

O semnificație deloc de neglijat o constituie iradierea naturală la care este expusă populația umană.⁵ Mineritul uranifer este recunoscut ca determinând un exces de cancer bronhopulmonar datorat radonului și descendenților săi cu viață scurtă. Faptul a fost evidențiat în minele din zona Suceava, deși interferența cu fumatul nu a putut fi evaluată corespunzător. Substanțele radioactive ca radonul și toronul, produse de unele materiale radioactive utilizate în construcția de locuințe sunt considerate surse de radiații cu posibil rol cancerigen. Printre radionuclizii evidențiați și în țara noastră după accidentul de la Cernobil din 1986, care se mai găsesc și în prezent în mediu, se află Cesium 137. Studii efectuate înainte de 1995 în nord-estul țării au identificat contaminări importante ale solului cu Cesium 137 și a fost sugerată corelarea cu o creștere a incidenței unor tipuri de leucemii la copii.^{6,7}

Radiațiile ionizante s-au presupus a fi cauza apariției leucemiilor precum și a limfoamelor non-hodgkiniene la copii proveniți din părinți expuși la radiații înainte de concepție. Investigațiile efectuate nu au demonstrat acest lucru, însă s-a observat că aceste forme de cancer sunt rezultatul asocierii expunerii la iradiere cu alți agenți, probabil infecțioși.⁸

b) *Radiațiile neionizante* cuprind: câmpurile electrice și magnetice de foarte joasă frecvență, radiofrecvențele inclusiv microundele, infraroșii, spectrul vizibil și ultravioletele. Mediată și controversată este implicarea acestor radiații în cancerogenează; dovezi epidemiologice și experimentale pledează pentru creșterea incidenței unor forme de cancer și leucemii, posibil prin scăderea potențialului oncostatic al melatoninei.⁹

Radiațiile ultraviolete sunt incriminate în producerea cancerelor cutanate. Expunerea prelungită și repetată la radiații ultraviolete este recunoscută ca factor etiologic în producerea epitelioanelor cutanate bazo și spinocelulare frecvent întâlnite la marinari, agricultori, în diverse zone geografice de pe glob. Investigații

recente au arătat faptul că radiațiile ultraviolete inițiază în piele carcinogeneza, prin detectarea la acest nivel a unor celule cu mutații ale genei p 53 în situsurile dipirimidinei.¹⁰ Expunerea excesivă la radiații ultraviolete poate contribui la apariția melanomului malign, gena p 53 jucând un rol decisiv și în acest caz. Există o corelație între gradul de pigmentare a pielii și incidența cancerului de piele. Frecvența crescută a cancerului cutanat la bolnavii cu xeroderma pigmentosum, afecțiune ereditară caracterizată prin deficiența reparării leziunilor ADN induse de radiația ultravioletă, demonstrează clinic efectul oncogen al acestora.¹¹

Prin urmare, radiațiile ionizante și ultraviolete produc leziuni specifice ale ADN care, atunci când nu sunt letale, pot iniția procesul de cancerogeneza. Aceste leziuni constau din rupturi și translocații cromozomiale, mutații punctiforme sau erori de reparare, care toate modifică transmiterea informației genetice, favorizând transformarea celulelor.

c) *Microtraumatismele* repetate, prin iritația cronică pe care o produc determină displazii, ce se pot transforma în leziuni tumorale : tumori osoase, mamare sau testiculare.

d) *Corpii străini*: iritația cronică produsă de diverse substanțe sau corpi străini organismului poate declanșa dezvoltarea unui proces tumoral. Fibrele de azbest sau de sticlă inhalate în cursul diverselor procese tehnologice, favorizează apariția cancerelor pulmonare, mezoteliale sau intestinale, fiind expuși în special muncitorii din industria navală, unde se folosesc astfel de materiale.

AGENȚII CHIMICI

a) *Substanțe chimice*. Numărul substanțelor chimice cu efect cancerigen cert sau potențial este în permanentă creștere, un număr important din aceste substanțe putând fi găsite și în rândul poluanților atmosferici. Principalele grupe de substanțe chimice cancerigene sunt : hidrocarburile policiclice aromatice, aminele aromatice, nitrozaminele, agenții alchilanți, alfatoxinele.

Dintre hidrocarburile policiclice aromatice, benzo-a-pirenul este incriminat în apariția cancerului bronhopulmonar, efectul cancerigen fiind determinat de formarea unor cataboliți agresivi de tipul benzo-a-pirendiolului. Hidrocarburile policiclice aromatice pot induce singure apariția enzimelor care duc la formarea metaboliților cancerigeni. Dintre aminele aromatice, alfanafetilamina este responsabilă de apariția cancerului vezical la muncitorii din industria coloranților de anilină. Clorura de vinil poate

produce la muncitorii din fabricile de policlorură de vinil, angiosarcom hepatic. Benzenul este un cancerigen recunoscut, mielotoxic și leucemogen, utilizat în industria chimică; el poate determina apariția de leucemii sau alte afecțiuni ale sistemului hematopoetic. Un studiu recent făcut de chinezi a arătat că frecvența leucemiilor la muncitorii care au fost în contact cu benzenul este de 7,5 ori mai mare decât la muncitorii care nu au lucrat cu benzen.¹²

Insecticidele policlorurate, dintre care DDT – ul este cel mai cunoscut, prezintă activitate cancerigenă dovedită. Arsenul și derivații săi și – au confirmat rolul cancerigen la muncitorii expuși, determinând apariția cancerelor cutanate, pulmonare și de natură hematopoetică. Azbestul este un silicat de magneziu, poate produce o formă caracteristică de cancer a seroaselor: mezoteliomul pleural sau peritoneal. Azbestul potențează efectul cancerigen al substanțelor rezultate din fumul de țigară, determinând creșterea frecvenței cancerului bronhopulmonar. Pulberile metalice de crom, nichel și cadmiu, provenite în special din poluări industriale induc apariția de leziuni degenerative care pot evolua spre cancer bronhopulmonar, laringian sau al foselor nazale. Praful de rumeguș este incriminat în cancerul rinofaringelui și al foselor nazale, la muncitorii din industria lemnului. Petrolul și produsele petrolifere sunt de asemenea implicați în etiologia leucemiilor.

b) *Substanțe medicamentoase*. Medicația imunosupresivă, prin reducerea rezistenței organismului favorizează apariția tumorilor maligne. S-a constatat o incidență crescută a limfoamelor maligne la bolnavii cu transplant renal supuși unui tratament imunosupresiv. Mielosupresia indusă de medicamentele citotoxice ca de exemplu clorambucil, endoxan poate uneori să preceadă apariția leucemiei. Tratamentul cu diferiți agenți antitumorali, cum ar fi procarbazona, melphalanul, thio-TEPA, clorambucilul sau leukeranul și ciclofosfamida sunt asociate cu un risc crescut al leucemiei.¹³ Medicația citostatică poate duce în timp la dezvoltarea unui al doilea cancer. Amfetaminele pot produce diverse limfoame maligne. Dintre preparatele hormonale, compușii estrogenici par a fi implicați în apariția cancerului mamar, endometrial sau vaginal. Efectul cancerigen al dietilstilbestrolului se poate manifesta și la a doua generație. Astfel fetițele ale căror mame au făcut tratamente cu estrogen înainte sau în cursul sarcinii, au prezentat frecvent cancere de vagin sau de col uterin la o vârstă neobișnuită pentru aceste localizări.¹⁴

c) *Fumatul* este principalul factor etiologic al cancerului. Principalele forme de cancer produse de fumat sunt: cancerul bronhopulmonar, cancerul cavității bucale, de esofag, laringian, vezical, cancerul de pancreas și probabil cancerul de col uterin și anus. Fumul de țigară conține pe lângă nicotină și oxid de carbon și alte substanțe ca: nitrozamine, hidrazine și hidrocarburi aromatice policiclice cu efect cancerigen cert. Inhalarea pasivă a fumului de țigară prezintă un risc la fel de crescut ca și inhalarea activă, după cum și fumatul de pipă nu este lipsit de nocivitate. La persoanele expuse fumului de tutun s-a constatat o creștere a incidenței atât a cancerului bronhopulmonar cât și a celui mamar. În India este foarte frecvent întâlnit cancerul cavității bucale, ca urmare a obiceiului de a mesteca tutunul. Riscul cancerigen al fumatului depinde de vârsta la care a debutat, intensitatea acestuia, durata, precum și cantitatea țigărilor consumate zilnic și calitatea tutunului, știut fiind faptul că din frunzele de tutun uscate în aer liber rezultă extracte cancerigene mai active decât frunzele uscate prin alte metode. Creșterea morbidității și mortalității prin cancer pulmonar este mai accentuată la sexul masculin decât la cel feminin.

d) *Alcoolul*. Este întâlnit în aproximativ 3 % din cancerele umane, acțiunea sa fiind elocventă în asociere cu fumatul. Pericolul apariției cancerelor oronazale și esofagiene crește la marii consumatori de băuturi în special alcooluri tari și se accentuează vizibil la alcoolicii care fumează. Există băuturi alcoolice care conțin în ele substanțe cancerigene de tipul nitrozaminelor. Acțiunea locală a alcoolului se datorează proprietăților sale toxice și de solvent asupra sistemelor enzimatice din epitelii. Recent a fost incriminat și în apariția cancerului mamar.

e) *Alimentația*. Cercetările întreprinse în ultima vreme au arătat rolul alimentației în cancerogeneză, care se extinde și la alte localizări în afara celor strict digestive, cum sunt cele mamare, vezicale, de prostată sau de corp uterin.¹⁵ Cei mai mulți și mai importanți din cancerigenii alimentari se formează în procesul de preparare a hranei, în special prin prăjire. În urma acestui proces lipidele conduc la formarea de hidrocarburi policiclice sau gudroane, cel mai nociv fiind benzpirenul, iar proteinele determină formarea unor compuși a căror activitate cancerigenă este de sute de ori mai puternică. Alimentele sărate, uscate sau afumate, produsele lactate, peștele și berea sunt bogate în nitrați și nitriți, substanțe cancerigene al căror consum este corelat cu riscul cancerelor gastrice și esofagiene. De asemenea acizii biliari și colesterolul sunt implicați în oncogenegă, respectiv în cancerul mamar și de endometru.

AGENȚI BIOLOGICI

În apariția cancerului la om sunt incriminați parazitul *Schistosoma haematobium* și anumite virusuri.

a) *Parazitul* *Schistosoma haematobium* induce apariția unor leziuni iritative la nivelul vezicii urinare, leziuni care determină metaplazii epiteliale cu evoluție malignă. Astfel acest parazit este corelat în mod cert cu producerea cancerului vezical.

b) *Virusuri* aparținând la patru familii virale (retro-, hepadna-, papiloma și herpes viridae) sunt etiologic asociate cu diverse forme de cancer la om. În contrast cu carcinogenii chimici și fizici care alterează informația genetică celulară, virusurile introduc un spor de informație genetică în celula gazdă. Prezența secvențelor genomice virale este pecetea celulelor tumorale viral transformate. Proliferarea acestor celule în condițiile unei citolize virale reduse permite acumularea de mutații, apariția și expansiunea unor variante celulare tumorigene. Apariția tumorilor este rezultatul unor alterări genetice conjugat cu acțiunea unor factori exogeni între care virusurile sunt carcinogeni comuni.¹⁶

Virusurile oncogene se clasifică în două grupe: virusuri cu ADN (oncodnavirusuri) și cu ARN (oncornavirusuri sau retrovirusuri oncogene). Dintre virusurile ADN, virusul hepatitei epidemice (HBV) este recent confirmat ca principal factor cancerigen în apariția cancerului hepatic primitiv, 75 - 90 % dintre aceste cancere având etiologie virală certă. Papilomavirusurile umane (HPV) determină producerea de tumori benigne și maligne în regiunile anogenitale. Până în prezent s-au identificat 38 tipuri de HPV, tipul 16 fiind cel mai agresiv și direct implicat în inducerea cancerului de col uterin, cancerului penian și vulvar. Herpesvirusurile sunt implicate clar în etiologia unor cancere la om. Virusul Epstein-Barr la adolescenți și la tineri constituie agentul causal al mononucleozei infecțioase. În prezent s-a constatat că se asociază în mod cert cu limfomul african Burkitt și cu carcinomul nazofaringian, fiind incriminat totodată și în favorizarea apariției bolii Hodgkin. La persoanele imunodeprimate este considerat ca un factor favorizant pentru dezvoltarea de limfoame sporadice cu celule B și a leucoplaziei orale păroase.^{17,18} Virusul herpes simplex are două tipuri: tipul 1 (HSV-1) produce herpesurile orale, labiale și tipul 2 (HSV-2) produce herpesurile genitale, respectiv cancerul de col uterin. Virusul citomegalic este asociat etiologic cu sarcomul Kaposi.

Retrovirusurile oncogene se clasifică în trei categorii: tipul B, C și D. Unele date din literatură sugerează rolul oncornavirusurilor de tip B în

etiologia cancerului mamar uman. Oncornavirusurile tip C au fost găsite în leucemiile umane precum și într-un mare număr de limfoame, boala Hodgkin, limfosarcoame, sarcoame, uneori asociate cu herpesvirusuri. Rolul lor în oncogeneză nu este pe deplin elucidat. Cele mai studiate sunt însă retrovirusurile de tip D, sau virusurile limfotrope umane (HTLV). Astfel: HTLV I este prezent în leucemii și limfoame cu celule T; HTLV II în leucemia cu celule păroase; HTLV III sau HIV (virusul imunodeficienței umane), agentul etiologic al sindromului de imunodeficiență dobândită – SIDA. Aceste virusuri atacă limfocitele T helper, dar în timp ce HTLV I și II induc proliferarea lor exagerată, HIV provoacă liza lor sau induc o stare de infecție cronică și imunodepresie.

În procesul cancerizării sunt implicate fenomene biologice complexe care necesită timp și derulează în mai multe etape succesive. Pentru declanșarea procesului malign sunt necesare atât transformarea celulei cât și intervenția unor factori ca : vârsta, sex, carcinogeni chimici, factori imunologici, genetici, hormonal, etc., care acționează sinergic în inducerea, menținerea și proliferarea malignității.¹⁹

CONCLUZIE

În epoca actuală, când încă nu se cunoaște esența genezei cancerului, investigațiile epidemiologice, clinice și experimentale demonstrează într-o măsură substanțială faptul că, în apariția acestui proces complex, care este procesul neoplazic, sunt implicate evenimente a căror factori etiologici sunt foarte variați și se găsesc într-o continuă și permanentă interrelație; în funcție de conjunctura creată, aceștia pot iniția la un moment dat cancerogeneza, începând cu nivelul molecular din structura ADN-ului. Prin urmare acest lucru, subliniază importanța studierii aprofundate a factorilor de mediu cu potențial rol oncogen, care se răsfrâng asupra organismului uman în mod direct sau indirect, și a modului în care aceștia pot fi influențați în scop sanogen.

BIBLIOGRAFIE

1. MĂNESCU S - *Tratat de igienă*, vol 1, Ed Medicală, București, 1984:236
2. GHILEZAN N - *Oncologie generală*, Ed Medicală, București, 1992:32-33
3. FRANCOISE MORNEX, LARTIGAU E, COSSET J M - *Radiotherapie*, Rev Prat, (Paris), 1997, 47:1123-1128
4. SARAGEA M - *Tratat de fiziopatologie*, vol 1, Ed Academiei RSR, 1985-372
5. DUTRILLAUX B - *Peut-on savoir si un cancer est du a la radioactivite ?*, La recherche, 1998, 308:68-77
6. RACOVEANU N T - *Igiena radiațiilor - 40 ani de activitate*, Viața medicală, 1998, 19:1-5
7. CHIOSILĂ I, ADRIANA POP, GEORGETA MODORAN - *Kalium - 40 and Cesium - 137 contents in some species of mushrooms from several regions in Transilvania*, in 1995, Jurnal de medicină preventivă, 1997, 5:77-82
8. DRAPER GJ, LITTLE MP, SORAHAN T, et al - *Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study*, BMJ, 1987, 315:1181-1186
9. GOICEANU C, DĂNULESCU R - *Strategia de elaborare a standardelor de protecție în expunerea la radiații electromagnetice neionizante*, Jurnal de medicină preventivă, 1997, 5:22-30
10. GREENBLATT MS, BENNETT WP, HOLLSTEIN M, et al - *Mutations in the p 53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis*, Cancer Research, 1994, 54:4855-4878
11. MĂNESCU S, TANĂSESCU G, DUMITRACHE S, et al - *Igiena*, Ed Medicală, București, 1996:185
12. BERNARD J - *L'epidemiologie des leucemies (passe present, futur)*, Nouv Rev Fr Hematol, 1989, 31 : 103-109
13. DELIA MUT POPESCU - *Hematologie clinică*, Ed Medicală, București, 1994:118
14. HERBST AL, ROBBOY SI, SCULLEY RE, et al - *Clear - cell adenocarcinoma of the vagin in girls: analysis of 170 registry cases*, Am J Obstet Ginecol, 1974, 119:712-724
15. WILLIAMS GM, WEISBURGHER IH - *Food and cancer: cause and effect?*, Surg Clin North Am, 1986, 66:873-889
16. CERNESCU C - *Virusologie medicală*, Ed Medicală, București, 1995:212
17. STEPHANIE FANCHON, CYRIL COLAS, MAMAN L, et al - *Le virus Epstein Barr dans les affections cervico-faciales*, Actualites Odonto-Stomatologiques, 1997, 200:749 -764
18. OLTEAN G, SIMU G - *Limfoamele maligne*, Ed Veritas, Tg.Mureș, 1997:31
19. CHIRICUȚA I - *Cancerul și mediul ambiant*, vol 5, Cluj Napoca, 1980:414

Cancerul mamar în județul Mureș: date epidemiologice și tratamentul multidisciplinar în stadiul avansat locoregional

Radu Demian, Romanța Lupșa, Csiki Csongor

Autorii au analizat mortalitatea și morbiditatea prin cancer mamar în județul Mureș, în ultimii 3 ani (1996-1998) și importanța tratamentului multidisciplinar al cancerului mamar avansat locoregional. Morbiditatea prin cancer mamar a crescut în județul Mureș în ultimii 9 ani, în timp ce mortalitatea a rămas relativ constantă. Dinamica repartiției pe stadii clinice ilustrează o creștere a cazurilor diagnosticate în stadiul I și II (43,41% în 1998), iar în cadrul stadiului III se observă o creștere a procentului bolnavelor aflate în stadiul III_A. Tratamentul chirurgical ca prim act terapeutic s-a efectuat în 68% din cazuri, adresându-se bolnavelor aflate în stadiul III_A. Se observă o modificare a concepției terapeutice în sensul creșterii procentului de bolnave tratate cu chimioterapie preoperatorie. În județul Mureș, procentul bolnavelor cu cancer mamar în stadiu avansat locoregional este încă ridicat, fapt care subliniază importanța intensificării acțiunilor de profilaxie primară și secundară a acestui tip de cancer. **Cuvinte cheie:** cancer mamar, epidemiologie, stadiu avansat locoregional, tratament multidisciplinar.

Authors studied the epidemiological aspects of breast cancer in Mures district in the last 3 years (1996-1998). They also studied the importance of multimodality management of locally advanced breast cancer on the patients admitted in Oncology Department Târgu Mureș. The incidence of breast cancer is in continuous increase in Mureș district in the last 9 years. In the same time, the mortality remains almost constant. The staging distribution by years shows an increase of the percentage of stage I and II cases (43,41% in 1998). Considering stage III cases, there is an increase of the percentage of stage III_A cases. Surgery was done as a first therapy in 68% of cases. We can remark a modification of conception about the therapy of locally advanced breast cancer. There is an increase of the number of patients treated with neoadjuvant chemotherapy. The percentage of locally advanced breast cancer is still high in Mureș district. From this reason is necessary to intensificate the public health education for the primary and secondary prevention. **Key words:** breast cancer, epidemiology, locally advanced, multimodal therapy.

Autorii au analizat mortalitatea și morbiditatea prin cancer mamar în ultimii 3 ani în județul Mureș, insistând asupra adresabilității bolnavelor față de cabinetul de oncologie și Clinica de Oncologie-Radioterapie Târgu-Mureș, urmărind diverse corelații legate de distribuția pe medii, grupe de vârstă și tratamentul multidisciplinar al cancerului mamar în stadii avansate loco-regional (III_A și III_B).⁹

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv pe ultimii 3 ani a bolnavelor cu cancer mamar din județul Mureș, pe baza fișelor de evidență din cabinetul oncologic și a foilor de observație din Clinica Oncologie Târgu-

Mureș. S-au analizat 564 de fișe de evidență care reprezintă numărul cazurilor noi de cancer mamar înregistrate la cabinetul oncologic în perioada 1996-1998 și 303 foi de observație, reprezentând numărul de bolnave cu cancer mamar internate pentru tratament în Clinica Oncologie-Radioterapie în aceeași perioadă.

Pe baza fișelor de evidență s-au făcut calcule de mortalitate și morbiditate specifică prin cancer de sân, corelate cu mortalitatea și morbiditatea generală prin cancer în județul Mureș.

Pe baza foilor de observație s-a urmărit repartiția pe stadii de boală a bolnavelor cu cancer mamar, internate în Clinica Oncologie-Radioterapie Târgu-Mureș.

În cazul bolnavelor aflate în stadiul III de boală s-a urmărit distribuția pe grupe de vârstă, medii de proveniență și tratamentul multidisciplinar.

Deoarece studiul s-a referit la ultimii 3 ani, calculul supraviețuirii nu ar fi fost relevant.

REZULTATE

Mortalitatea prin cancer mamar în România a fost în creștere în ultimii ani, tendință care se observă și în județul Mureș. Astfel, în ultimii 3 ani s-au înregistrat 232 decese prin cancer mamar, ceea ce reprezintă 6,07 din mortalitatea generală, variind între 5,37% în 1997 și 6,69 în 1998 (Tabelul I).

Tabelul I. Dinamica mortalității prin cancer mamar în anii 1996-1998

Anul	Număr total de decese prin cancer	Decese prin cancer de sân	
		cifre absolute	procente
1996	1264	77	6,1%
1997	1229	66	5,37%
1998	1330	89	6,69%
total	3823	232	6,07%

Incidența cancerului mamar în județul Mureș prezintă o tendință la creștere în acești 3 ani, paralel cu creșterea morbidității generale prin cancer, comparativ cu datele cifrice ale anului 1990 (27,29 % femei). Cea mai mare incidență (70,48 % femei) s-a înregistrat în anul 1996 (Tabelul II).

Tabelul II. Morbiditatea generată prin cancer și incidența cancerului de sân în perioada 1996-1998

Anul	Morbiditatea prin cancer		Incidența cancerului mamar		% din morbidit. generală
	cifre absolute	la 100.000 loc.	cifre absolute	la 100.000 femei	
1996	1730	286,29‰	217	70,48‰	12,54%
1997	1621	268,98‰	174	56,37‰	10,73%
1998	1615	267,95‰	173	56,35‰	10,71%

Din studiul foilor de observație a reieșit că de la an la an, un procent tot mai mare din bolnavele luate în evidență s-a prezentat pentru tratament la clinica noastră (Figura 1), ajungând la 74,56% în 1998 (Tabelul III). Procentul cazurilor noi de cancer mamar internate în clinica noastră, raportat la numărul total de internări, nu a variat semnificativ (Tabelul IV).

Tabelul III. Numărul de bolnave cu cancer mamar tratate în Clinica Oncologie-Radiologie Târgu-Mureș, raportat la numărul de bolnave luate în evidență în cabinetul oncologic

Anul	Bolnave luate în evidență	bolnave tratate în Cl. Oncologie-Radioterapie Tg. Mureș	
		cifre absolute	procente
1996	217	76	35%
1997	174	98	56,32%
1998	173	129	74,56%

Tabelul IV. Procentul cazurilor noi de cancer care s-au prezentat pentru tratament în clinica noastră, față de totalul internărilor, în anii 1996-1998

Anul	Număr internări în clinică	Internări cazuri noi de cancer mamar	
		cifre absolute	procente
1996	442	76	17,19%
1997	497	98	19,71%
1998	678	129	19,02%

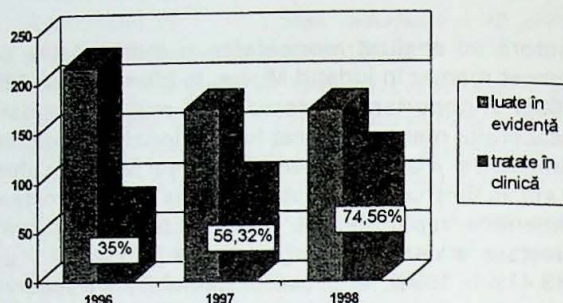


Figura 1. Numărul de bolnave tratate în clinică raportat la numărul de bolnave luate în evidență

Din studiul repartitiei pe stadii de boală a bolnavelor care s-au prezentat la tratament în clinica noastră a reieșit că dacă în anii 1996 și 1997 au predominat cazurile aflate în stadiul III, în 1998 cele mai multe cazuri s-au aflat în stadiul II de boală (Tabelul V). Procentul bolnavelor aflate în stadiile III și IV a scăzut de la 67,1% în 1996, la 55,8% în anul 1998, iar procentul bolnavelor aflate în stadiile I și II a crescut de la 29,72% în 1996, la 43,41% în 1998 (Figura 2).

Tabelul V. Repartiția pe stadii clinice a cazurilor noi de cancer mamar, internate în anii 1996-1998

Anul	Număr de bolnave					
	stadiul I	stadiul II	stadiul III _A	stadiul III _B	stadiul IV	Nesta-dializate
	1996	2	20	8	20	23
1997	2	29	26	17	20	4
1998	3	53	25	25	22	1

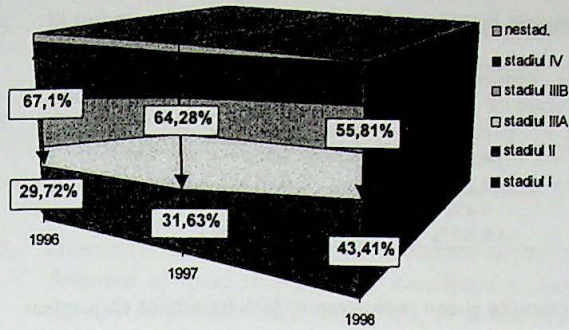


Figura 2. Dinamica repartiției pe stadii clinice a cazurilor noi de cancer mamar, internate

În cadrul stadiului III, procentul persoanelor depistate în stadiul III_A a crescut de la 28,57% la 50% (Tabelul VI).

Tabelul VI. Repartiția pe substadii a bolnavelor cu cancer mamar în stadiul III

Anul	Stadiul III _A		Stadiul III _B	
	cifre absolute	procente	cifre absolute	procente
1996	8	28,57%	20	71,43%
1997	26	60,46%	17	39,54%
1998	25	50%	25	50%

Studiul repartiției pe grupe de vârstă (Tabelul VII) arată că cele mai multe bolnave cu cancer mamar în stadiul III aveau vârsta cuprinsă între 61-70 ani.

Repartiția pe medii a cazurilor de cancer mamar în stadiul III nu arată diferențe semnificative între mediul urban și cel rural (Tabelul VIII).

Tratamentul celor 121 bolnave cu cancer mamar aflate în stadiu avansat locoregional a fost multidisciplinar, incluzând tratamentul chirurgical, chimioterapia, radioterapia și hormonoterapia. Pe primul loc s-a situat, ca și frecvență, tratamentul chirurgical ca prim act terapeutic (completat de chimioterapie și/sau radioterapie) -68,59%-, urmat de chimioterapia preoperatorie -15,7%-, apoi de chimioterapia exclusivă -8,26%- și radioterapia exclusivă -4,95%-. A fost un caz care a beneficiat de radioterapie preoperatorie, din cauza vârstei înaintate a bolnavei (Tabelele IX, X și XI).

Toate bolnavele aflate în menopauză, cu boala în stadiul III, au beneficiat de hormonoterapie antiestrogenică. Bolnavele aflate în premenopauză au beneficiat de inhibiție ovariană.

Tabelul VII. Repartiția pe grupe de vârstă a bolnavelor noi cu cancer mamar în stadiul III, internate pentru tratament în clinica noastră, în anii 1996-1998

Grupe de vârstă	Numărul bolnavelor aflate în stadiul III				
	Internate în 1996	internate în 1997	internate în 1998	total pe cei 3 ani	
20-40 ani	2	2	3	7	5,78%
41-50 ani	1	8	8	17	14%
51-60 ani	7	8	17	32	26,44%
61-70 ani	14	20	17	51	42,14%
peste 70 ani	4	5	5	14	11,57%

Tabelul VIII. Repartiția pe medii a bolnavelor cu cancer mamar în stadiul III, internate pentru tratament în clinica noastră în anii 1996-1998

Anul	Total	Din mediul urban		Din mediul rural	
		cifre absolute	procente	cifre absolute	procente
1996	28	12	42,87%	16	57,13%
1997	43	19	44,18%	24	55,82%
1998	50	29	58%	21	42%
total	121	60	49,58%	61	50,42%

Tabelul IX. Tratamentul chirurgical ca prim act terapeutic la bolnavele cu cancer mamar în stadiul III

Anul	Nr. bolnave tratate	Nr. bolnave tratate chirurgical în prim timp	
		cifre absolute	procente
1996	28	17	60,71%
1997	43	28	65,11%
1998	50	38	76%
total	121	83	68,59%

Tabelul X. Tratamentul neoadjuvant chimioterapeutic și radioterapeutic la bolnavele cu cancer mamar în stadiul III

Anul	Nr. bolnavelor tratate	Nr. bolnave cu chimioterapie preoperatorie		Nr. bolnave cu radioterapie
		cifre absolute	procente	preoperatorie
1996	28	4	14,28%	0
1997	43	9	20,93%	0
1998	50	7	14%	1
total	121	20	16,52%	1 (0,82%)

Tabelul XI. Bolnave cu cancer mamar stadiul III tratate cu chimioterapie și-sau radioterapie, fără tratament chirurgical

Anul	Total bolnave	Chimioterapie exclusivă sau urmată de radioterapie		Radioterapie	
		cifre absolute	procente	cifre absolute	procente
1996	28	3	10,71%	4	14,28%
1997	43	5	11,62%	1	2,32%
1998	50	3	6%	1	2%
total	121	11	9,09%	6	4,95%

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Mortalitatea prin cancer mamar în județul Mureș a fost relativ constantă în cei trei ani studiați, în timp ce incidența a prezentat un vârf în 1996, după care s-a stabilizat. Față de 1990, mortalitatea în acești ani a rămas relativ neschimbată, însă incidența a crescut accentuat.¹ Aceasta sugerează o creștere a supraviețuirii bolnavelor cu cancer mamar, date care se corelează cu cele din literatură.¹⁴

Urmărind în dinamică numărul de bolnave cu cancer mamar internate pentru tratament, comparativ cu incidența bolii, se observă o creștere marcată a procentului acestora, ceea ce denotă depistarea bolnavelor în stadii curabile și acceptarea tratamentului oncologic multidisciplinar.

Numărul bolnavelor cu cancer mamar internate în clinică a crescut proporțional cu numărul total de internări în acești ani.

Dinamica repartiției pe stadii clinice (1996-1998) ilustrează o creștere a numărului de cazuri aflate în stadiul I și II (43,41% în 1998), ceea ce asigură o supraviețuire de durată. În cadrul stadiului III se observă o creștere a procentului de bolnave depistate în stadiul IIIA (50% în 1998).

În cadrul stadiului III de boală, cea mai reprezentată grupă de vârstă a fost cea între 61-70 ani, ceea ce impune intensificarea educației sanitare și a screeningului la această categorie, fiind grupa de vârstă cu cel mai ridicat risc de îmbolnăvire. Vârsta înaintată a multor bolnave a limitat rolul chimioterapiei în tratamentul multidisciplinar.

Repartiția pe medii de proveniență a bolnavelor nu arată deosebiri semnificative între mediul rural și cel urban, cancerul mamar neavând factori de risc legați de mediul de proveniență.^{2,11}

Tratamentul chirurgical ca prim act terapeutic s-a efectuat în 68% din cazuri, adresându-se în principal bolnavelor aflate în stadiul III.⁴ Din literatura studiată reiese că în cancerul mamar din stadiul III se preferă chimioterapia preoperatorie.⁶

Chimioterapia preoperatorie s-a efectuat la 15,7% a cazurilor, adresându-se cu preponderență stadiului III_A și bolnavelor cu indice de performanță favorabil.^{10,12} 9,09% din cazuri nu s-au reconvertit la operabilitate după chimioterapie sau asociere cu radioterapie.¹³

4,95% din cazuri au beneficiat numai de radioterapie datorită vârstei înaintate.⁵

Tratamentul hormonal s-a efectuat la toate bolnavele conform protocoalelor standard.^{8,9}

Concluzionăm că în județul Mureș, procentul bolnavelor cu cancer mamar diagnosticate în stadiu avansat locoregional este încă ridicat, fapt care subliniază importanța intensificării acțiunilor de profilaxie primară și secundară a acestui tip de cancer.

BIBLIOGRAFIE

1. *Anuar de statistică sanitară 1997* - Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală a Ministerului Sănătății, August 1998
2. ASCHENGRAU A, COOGAN PF, QUINN M, CASHINS LJ - *Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis*. Am J Ind Med, 1998, 34:6-14
3. BELLANTONE R, LOMBARDI CP, CEFARO GA, ET ALL - *CMF + radiotherapy in the primary treatment of operable breast cancer: preliminary results of a phase II pilot study*, J Surg Oncol, 1998, 68:48-50
4. BUCHELS HK - *Surgical therapy of primary breast carcinoma—options and perspectives*, Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 1997, 114:1207-1211

5. CHENG SHI, JIAN JJ, CHANKI, ET ALL - *The benefit and risk of postmastectomy radiation therapy in patients with high-risk breast cancer*, Am J Clin Oncol, 1998, 21:12-17
6. COLLEONI M, COATES A, PAGANI O, GOLDBIRSCHE A - *Combined chemo-endocrine adjuvant therapy for patients with operable breast cancer: still a question?* Cancer Treat Rev 1998, 24:15-26
7. DANFORTH DN JR, ZUJEVSKI J, O'SHAUGHNESSY, ET ALL - *Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA, A breast cancer*. Ann Surg Oncol, 1998, 5:150-158
8. DAVIES C, ARRIAGADA A, ZIEGLER A, PERALTA O - *Duration of adjuvant treatment with Tamoxifen in patients with resectable breast cancer*, Rev Med Chil, 1998, 126:210-7
9. DE VITA VT JR, HELLMAN S, ROSENBERG SA - *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, 5th Edition, 1997
10. GRADISHAR WJ - *Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer*, Oncology, 1997, 11:15-18
11. LADEN F, HUNTER DJ - *Environmental risk factors and female breast cancer*, Annu Rev Public Health, 1998, 19:101-123
12. MAKRIS A - *Application of neoadjuvant chemoendocrine therapy for operable breast carcinomas*, Eur J Cancer Care, 1997, 6:16-20
13. SKINNER KA, DUNNINGTON G, SILBERMAN H, ET ALL - *Preoperative 5-Fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer*, Am J Surg, 1997, 176:705-708
14. VITAL REYES VS, PEREZ FONSECA I - *Evolution of breast cancer, A 5-year clinical experience at a city hospital*, Ginecol Obstet Mex, 1998, 66:92-97



Modificări ale unor parametri de coagulare și fibrinoliză la pacienții cu boală Hodgkin

Smaranda Demian¹, Galafteon Oltean¹, Ioan Macarie¹, Zsigmond Eva²

La un lot de 36 de pacienți cu boala Hodgkin s-au urmărit parametrii de coagulare și fibrinoliză (teste globale) prin determinări anterioare instituirii tratamentului: număr de trombocite, timp Howell timp de tromboplastină parțial activată cu reactiv sensibil la anticoagulant lupic, timp de trombină, timp de protrombină, activarea reziduală a serului, determinarea monomerilor de fibrină și a D-dimerilor. Rezultatele obținute au fost corelate cu forma histologică, stadiul și extensia bolii, parametrii biologici de activitate. Testele globale ale coagulării au fost modificate în sensul hipercoagulabilității la 33% dintre pacienți, a hipocoagulabilității la 22% din cazuri. Fenomene de coagulare intravasculară diseminată de tip cronic au fost depistate la 16,66 pacienți și acut la 2 (5,5%) pacienți în corelație pozitivă cu stadiul clinic avansat și agresivitatea histologică ridicată. Urmărirea testelor globale ale coagulării și fibrinolizei poate fi utilă în monitorizarea bolnavilor cu boala Hodgkin, atât în prezența cât și în lipsa manifestărilor hemoragice sau trombotice.

Cuvinte cheie: Boala Hodgkin, coagulare, fibrinoliză

Coagulation and fibrinolysis parameters were measured in 36 patients with Hodgkin's disease before therapy, including platelets count, Howell time, partial activated thromboplastin time, partial activated thromboplastin time activated by reagent sensitive to lupus anticoagulant, thrombin time, prothrombin time, fibrin monomers, D-dimer, residual activation of the serum. The findings were correlated with the histological type, extension of the disease and biological parameters of activity. Hypercoagulability was apparent in 33% cases, hypocoagulability was found in 22% cases as shown by global coagulation tests. Chronic disseminated intravascular coagulation features prevailed in 16,6% patients and disseminated intravascular coagulation with acute features were prominent in 2 (5.5%) patients. In every case correlation was established between modified coagulation and fibrinolysis tests, the clinical stage and aggressive histological type. Follow up of coagulation and fibrinolysis parameters is appropriate in the monitoring of patients with Hodgkin's disease with and without haemorrhagic or thrombotic manifestations.

Key words: Hodgkin's disease, coagulation, fibrinolysis

Trombozele și/sau sindroamele hemoragice pot complica evoluția bolii Hodgkin, lipsa manifestărilor clinice nu exclude însă existența perturbărilor coagulării și/sau fibrinolizei.¹ Factori favorizanți (tratament citostatic, radioterapie, infecții severe, imobilizare, vârste înaintate, insuficiență cardiacă, intervenții chirurgicale, deficite congenitale de inhibitori ai coagulării și fibrinolizei e.t.c.) pot determina exprimarea clinică a perturbărilor latente, complicații asupra evoluției, prognosticului și calității vieții.^{2,3} Prezentul studiu își propune evidențierea unor modificări ale testelor globale de coagulare și fibrinoliză la pacienți cu boala Hodgkin, corelarea acestora cu forma histologică, stadiul clinic, parametrii clinici și biologici de activitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu 36 de pacienți cu boala Hodgkin aflați în evidența și tratamentul Compartimentului Hematologie - Clinica Medicală I Târgu-Mureș la care s-au determinat testele globale ("de rutină") ale coagulării și fibrinolizei, prin determinări anterioare începerii tratamentului, la momentul diagnosticului sau în cazul recăderii de boală. Stadiulizarea s-a efectuat prin mijloace clinice și metode imagistice neinvazive; stadiul IV de boală a fost confirmat și prin examinarea histologică medulară. Repartizarea pacienților în funcție de stadiul clinic și forma histologică este prezentată în tabelul I.

REZULTATE OBȚINUTE

Hipercoagulabilitatea (Tabelul III) a fost apreciată prin urmărirea valorilor fibrinogenemiei, a numărului de trombocite și a timpului de activare reziduală a serului (TARS). Valori ale fibrinogenului peste 400 mg/dl au fost prezente la 23 (63,88%) de pacienți, un număr de trombocite peste 400000/mm³ la 7 (19,44%)

¹Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Laboratorul Central, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Smaranda Demian, Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

Tabelul I. Caracteristicile lotului de pacienți

STADIUL CLINIC	I, II (A, B)				III (A, B)				IV (A, B)		
	PL	CM	SN	DL	PL	CM	SN	DL	CM	SN	DL
Forma histologică											
Număr pacienți	3	6	4	-	2	9	3	1	5	1	2
Procente din total (n=36)	8,33	16,66	11,11	0	5,55	25	8,8	2,77	13,88	2,77	5,55

Legenda: PL = predominanță limfocitară, CM = celularitate mixtă, SN = scleroză nodulară, DL = depleție limfocitară

Tabelul II. Teste globale ale coagulării și fibrinolizei urmărite la pacienții cu boală Hodgkin

- Fibrinogenemie (FBG) n = 150 – 400
- Timp de protrombină (TP) n = 13 – 15 sec., INR < 1,17
- Timp de tromboplastină parțial activată (APTT) n < 40 sec.
- Timp de tromboplastină parțial activată cu reactiv sensibil la anticoagulant lupic (APTT – LS) n < 45 sec.
- Timp de trombină (TT) n = 12 – 18 sec.
- Timp de activare reziduală a serului (TARS) n > 30 sec.
- Monomeri de fibrină (test cu etanol)
- D-dimeri (dozare imunologică) n < 215 ng / ml
- Număr de trombocite – în cameră, după prelevarea prealabilă de sânge pe EDTA

Tabelul III. Modificări ale unor parametri ai coagulării în sensul hipercoagulabilității în funcție de stadiul clinic și forma histologică

Parametru urmărit	Forma histologică	STADIU CLINIC			Total n (% din total)
		I, II	III	IV	
FBG > 400 mg / dl	PL	2	1	-	3 (8,33)
	CM	4	5	3	12 (33,33)
	SN	2	2	1	5 (13,88)
	DL	-	1	2	3 (8,33)
Număr de trombocite >400000/mm ³	CM	2	2	1	5 (13,88)
	SN	1	-	1	2 (5,55)
TARS < 50 sec	CM	1	4	2	7 (19,44)
	SN	-	2	1	3 (8,33)

Legenda: PL = predominanță limfocitară, CM = celularitate mixtă, SN = scleroză nodulară, DL = depleție limfocitară

Tabelul IV. Coagularea intravasculară diseminată în corelație cu stadiul clinic și forma histologică

Parametru urmărit	Forma histologică	STADIU CLINIC		Total n(% din total)
		III	IV	
CID cronic	PL	-	-	-
	CM	1	1	2 (5,55)
	SN	2	1	3 (8,33)
	DL	-	1	1 (2,77)
CID acut	CM	-	1	1 (2,77)
	DL	-	1	1 (2,77)

Tabelul V. Stări de hipocoagulabilitate corelate cu stadiul clinic și forma histologică

Parametru urmărit	Forma histologică	STADIU CLINIC			Total n (% din total)
		I, II	III	IV	
CE + CC	CM	-	1	2	3 (8,33)
CI	CM	-	1	1	2 (5,55)
	DL	-	-	1	1 (2,77)
FBG sub 150 mg / dl	PL	1	-	-	1 (2,77)
	CM	-	1	2	3 (8,33)
disFBG	PL	2	-	-	2 (5,55)
	SN	-	-	1	1 (2,77)

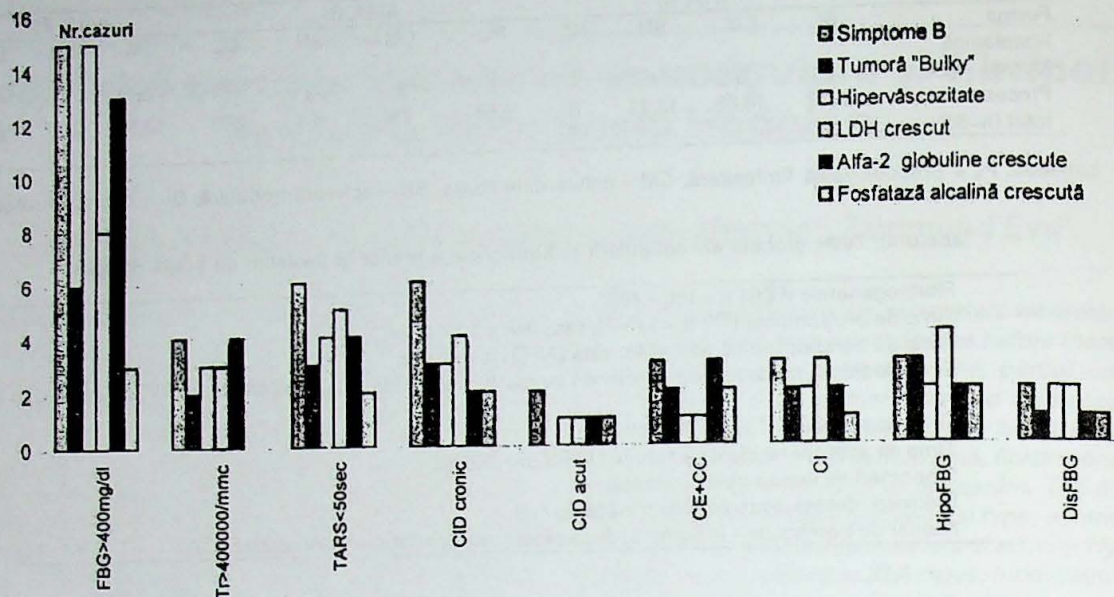


Figura 1. Modificări ale unor parametrii de hemostază în funcție de prezența simptomatologiei de tip B, a unei mase tumorale voluminoase ("Bulky"), a hipervâscozității și a valorilor crescute a lactat dehidrogenazei serice, a alfa-2 globulinelor și fosfatazei alcaline serice

cazuri, valori mai mici de 50 secunde a TARS au fost depistate în 10 (27,77%) cazuri. Considerăm că incidența stărilor de hipercoagulabilitate a fost subevaluată prin nedeterminarea cantitativă și funcțională a inhibitorilor coagulării (antitrombina III, proteina C, proteina S, rezistența la proteina C activată) precum și a activatorilor și inhibitorilor fibrinolizei (plasminogen, activator tisular al plasminogenului, inhibitorul activatorului plasminogenului PAI-1, alfa-2 antiplasmină). Anticoagulant lupic de tip fosfolipidic (APTT peste 40 sec, APTT-LS peste 45 sec) a fost depistat la un singur pacient cu boală Hodgkin tip histologic predominantă limfocitară, în stadiul clinic IIIB.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) a fost prezentă la 8 (22,22%) pacienți având aspect de tip cronic (compensat) – APTT normal sau scăzut, TT normal, TP normal, PDF+, D-dimeri crescut, număr trombocite normal sau ușor scăzut, FBG normal – în 6 (16,6%) cazuri și CID acute – APTT prelungit, TT prelungit, TP – prelungit, PDF++, D-dimeri mult crescut, trombocitopenie, FBG scăzut – la 2 (5,5%) pacienți. Hiperfibrinoliza primară (test PDF pozitiv și D-dimeri – negativi) a fost evidențiată într-un singur caz de boală

Hodgkin celularitate mixtă stadiul clinic IV B dar care avea și o a doua neoplazie reprezentată de un carcinom al vezicii urinare.

Stări de hipocoagulabilitate prin perturbarea activității factorilor căilor extrinseci și comune (CE + CC), evidențiate prin prelungirea TP și TT normal au fost prezente în 8,33% cazuri; activitatea deficitară a factorilor căii intrinseci (CI) evidențiată prin APTT și timp Howell prelungite alături de valori normale ale TP, TT a apărut la alți 8,33 dintre pacienți. Disfibrinogenemia (disFBG) (APTT, TP normale, TT prelungit) s-a prefigurat în 3 cazuri iar valori ale fibrinogenului plasmatic inferioare cifrei de 150 mg/dl au fost constatate la 11,11% dintre pacienți. Tabelul V prezintă corelarea aspectelor mai sus menționate cu stadiul clinic și forma histologică.

Modificările testelor globale ale coagulării și fibrinolizei au fost de asemenea corelate și cu unele elemente clinice și biologice utilizate pentru urmărirea evolutivității bolii. Graficul următor prezintă aceste modificări în funcție de prezența simptomatologiei de tip B, masei tumorale "bulky", a unei vâscozități serice crescute, valori ridicate a LDH seric, fosfatazei alcalinice serice, alfa-2 globulinelor.

DISCUȚII

Alterări cu caracter sistemic ale coagulării și fibrinolizei survin relativ frecvent la bolnavii cu boala Hodgkin, sunt complexe, multifactoriale iar unele dintre mecanismele implicate în generarea acestora sunt încă incomplet elucidate.^{3,4,5} Apariția hemoragiei sau a trombozelor la acești pacienți reprezintă expresia de moment a modificărilor sistemului hemostatic. Tratamentul citostatic agresiv și radioterapia pot agrava la rândul lor perturbările preexistente ale coagulării și/sau fibrinolizei. Bolnavul cu limfom malign necesită o atentă și repetată urmărire clinică și a examinărilor de laborator care evidențiază modificări în hemostază, scopul final fiind instituirea unui tratament precoce și optimal.^{6,7}

Hipercoagulabilitatea reprezintă principala tulburare a coagulării întâlnită la bolnavii cu boală Hodgkin. În practica curentă peste 50% din bolnavi pot prezenta scurtarea timpilor de traomboplastină, accelerarea timpului de coagulare, accelerarea timpului de protrombină sau scurtarea TARS. Acești parametri au însă doar rol orientativ în declararea "hipercoagulabilității" și nu se corelează cu apariția episoadelor trombotice.^{3,5,8} Trombocitoza este recunoscută ca fenomen paraneoplazic, apare prin creșterea producției și asociază un timp de supraviețuire normal sau scăzut și funcții plachetare de regulă normale. Creșterea numărului de trombocite însoțește reacția de tip "fază acută" și este frecvent asociată cu niveluri ridicate ale fibrinogenului, alfa-1 și alfa-2 globuline, seromucoizilor, proteinei C reactive ca și a inhibitorului activatorului plasminogenului PAI-1.⁵ Evaluarea corectă a hipercoagulabilității necesită teste de evaluare cantitativă și funcțională a factorilor coagulării, activatorilor și inhibitorilor fibrinolizei.^{2,4,5,6} În prezentul studiu principalii parametri considerați ca oglindind o stare de hipercoagulabilitate au fost reprezentați de trombocitoză, hiperfibrinogenemie, diminuarea TARS; Cazurile de boală Hodgkin ce asociază hipercoagulabilitate au fost predominant de tip histologic cu celularitate mixtă și stadiu clinic avansat (III-IV).

Coagularea intravasculară diseminată care apare la unele cazuri de boală Hodgkin poate avea mecanisme de declanșare multiple, tabloul clinic și de laborator variind în funcție de cantitatea de procoagulant eliberată și eficiența mecanismelor de compensare. Prezența neoplaziei însăși expune pacientul la situații care pot fi declanșatoare ale CID sau

pot agrava manifestări hemoragice și sau trombotice (septicemie, imobilizare, afectarea funcției hepatice, afectarea producției trombocitare).^{9,10} Pacienții din prezentul studiu la care a apărut tabloul clinic și paraclinic al CID acut au avut drept factori declanșatori/favorizanți infecții severe sistemice. Hiperfibrinoliza primară este o situație mai rar asociată cu boala Hodgkin; Pacientul la care, în studiul nostru, s-a conturat hiperfibrinoliza primară prezenta însă pe lângă boală Hodgkin și un alt neoplasm, cu potențial de declanșare primitivă a fibrinolizei.

Deficitul de sinteză a factorilor coagulării poate fi datorat, la bolnavii cu boala Hodgkin, invaziei tumorale hepatice sau coexistenței unei alte boli cronice hepatice (hepatită, ciroză).^{7,8,9} Testele globale ale coagulării au evidențiat doar deficite grosiere ale factorilor coagulării exprimate prin hipo-fibrinogenemie, disfibrinogenemie, perturbări ale factorilor căii extrinseci, comune sau intrinseci; pacienții prezentând aceste deficite au fost încadrați în stadii clinice avansate (IV), au avut forme histologice de boală Hodgkin cu agresivitate ridicată sau afectarea hepatică nu a avut legătură directă cu limfomul malign fiind de etiologie virală sau alcoolică.

CONCLUZII

- Testele globale ale coagulării și fibrinolizei au fost modificate în sensul hipercoagulabilității la 33% și hipocoagulabilității la 22,22% din cazurile boală Hodgkin investigate. Fenomene de coagulare intravasculară diseminată de tipul CID cronic au fost depistate la 16,6% dintre pacienți iar CID acut a fost prezent la 5,5% din cazurile studiate.

- Investigarea corectă a stărilor de hipo și hipercoagulabilitate (în special evitarea subevaluării hipercoagulabilității) necesită efectuarea de teste cantitative și funcționale pentru evaluarea factorilor coagulării (antitrombina III, proteina C, proteina S, rezistența la PCA) a activatorilor și inhibitorilor fibrinolizei (plasminogen, PAI-1, alfa-2 antiplasmină).

BIBLIOGRAFIE

1. ZURBORN KH, BRUHN HD - *Paraneoplastische Haemostasesstorungen*, Der Internist, Springer Verlag, 1990, 31:526-531
2. BICK RL - *Alteration of hemostasis in malignancy*, in Bick RL, Hematology - Clinical and Laboratory Practice, Mosby - Yearbook Inc, 1994:1555-1583
3. CUCUIANU M, sub red - *Hemostaza*, Biochimie, fiziopatologie, clinică, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1994:330
4. KANDICE KOTTKE-MACHANT - *Laboratory diagnosis of hemorrhagic and thrombotic disorders*, Hematology, Oncology Clinics of North America, 1994, 8:809-844
5. BAUER CA - *The hipercoagulable state*, Williams WJ, Hematology, 5th edition, MacGraw Hill, 1995:1533-1541
6. KONDI V - *Laboratorul clinic*, Hematologie, Editura Medicală București, 1981:366
7. ZAWILSKA K, PSUJA P, KOMARNIKI M ET AL - *Plasma hemostasis disturbances in patients with Hodgkins disease and non Hodgkins lymphoma*, Pol Arch Med Wewn, 1981, 66:123-131
8. STEINGARD RH - *Hematologic disorders associated with cancer, coagulation disorders associated with neoplastic disease*, Cancer Treat Res, 1986, 30:25-39
9. GLASSMAN AB, JONES EVELYNE - *Thrombosis and coagulation abnormality associated with cancer*, Annals of Clinical and Laboratory Science, 1994, 24:1-5
10. BELL WR - *The fibrinolytic system in neoplasia*, Semin Throm Hemost, 1996, 22:459-478



Sindroame hemoragice la pacienți cu mielom multiplu: aspecte clinice și de laborator

Smaranda Demian¹, Galafteon Oltean¹, Zsigmond Eva², Ana Stan², Ioan Macarie¹

Sindroamele hemoragice reprezintă complicații cu frecvență relativ redusă la pacienții cu mielom multiplu. La un lot de 56 de pacienți cu mielom multiplu autorii raportează apariția manifestărilor hemoragice în 19,64% din cazuri. Localizarea predominantă a sângerărilor a fost la nivel cutanat și mucos, în general asociate cu valori ridicate ale plasmocitozei medulare și a componentului monoclonal plasmatic. Principalele anomalii ale hemostazei au fost evidențiate de testele pentru investigarea hemostazei primare: prelungirea timpului de sângerare (72,72%), pozitivarea testului garoului (54,54%), trombocitopenia (63,63%), alterarea funcțiilor trombocitare (27,27%)

Cuvinte cheie: mielom multiplu, sindrom hemoragice

Haemorrhagic manifestations are relatively rare complications in myeloma multiple patients with in a group of 56 patients with myeloma multiple we found haemorrhagic manifestations 19,64% of them. The predominant localisation of haemorrhagia was cutaneous and mucosal, generally, associated with high values of bone plasmocytosis and of the plasmatic monoclonal compound. The main disorders were of primary haemostasis: prolongation of bleeding time (72,72%), positive results of Rumpel-Leede test (54,54%), thrombocytopenia (63,63%), thrombopathias (27,27%).

Key words: myeloma multiplex, haemorrhagic manifestations

Sindroamele hemoragice reprezintă complicații cu frecvență relativ redusă la pacienții cu mielom multiplu, fiind apanajul stadiilor avansate ale bolii. Mecanismul de producere este complex și severitatea lor moderată; ele reprezintă rareori un real element de prognostic negativ al bolii.^{1,2} Lucrarea își propune analiza aspectelor clinice și de laborator decelate la pacienții cu mielom multiplu la care au apărut manifestări hemoragice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul este retrospectiv și cuprinde 56 de pacienți care au fost diagnosticați și tratați, între 1990 - martie 1999, cu diagnosticul de mielom multiplu în Clinica Medicală I Târgu - Mureș. Au fost notate aspectele clinice ale sindroamelor hemoragice, valorile plasmocitozei medulare, ale componentului monoclonal precum și datele obținute prin explorarea hemostazei cu urmărirea timpului de sângerare (TS), a testului de fragilitate capilară (cu manșeta tensiometrului), a numărului de trombocite, timpului de protombină (TP), timpului Howell (TH), timpului parțial de tromboplastină (PTT) și timpului de trombină (TT).

REZULTATE

Din lotul de 56 de pacienți, la 44 (78,57%) mielomul a fost de tip IgG, la 10 cazuri componentul monoclonal a fost de tip IgA (17,86%), iar 2 cazuri au fost mieloame micromoleculare. Manifestări hemoragice au apărut în evoluția bolii la 11 (19,64%) pacienți, 7 mieloame IgG și 4 mieloame IgA.

Stadiul bolii, după Salmon și Durie,² a fost, la momentul hemoragiei, II în două cazuri (18,18%) și III la restul de 9 (81,81%) pacienți.

Aspectele clinice ale sindroamelor hemoragice apărute la pacienții cu mielom multiplu luați în studiu sunt prezentate în tabelul I. Se remarcă localizarea predominantă la nivelul mucoaselor și/sau tegumentelor; în toate cazurile sângerările au avut grade de severitate reduse/moderate.

Tabelul I. Manifestări hemoragice la pacienți cu mielom multiplu

Manifestare clinică	Nr. pacienți	% (din total, N=56)
gingivoragii	8	14,28
epistaxis	6	10,71
purpură	4	7,14
echimoze, hematoame	6	10,71
hematurii	5	8,93

¹Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Laboratorul Central, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Demian Smaranda, Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gh. Marinescu nr.38

Valorile procentuale ale plasmocitozei medulare (în grunj strivit) și mărimea componentului monoclonal sunt evidențiate în figurile 1 și 2. Plasmocitoza medulară marcată și valorile ridicate ale componentului monoclonal au fost apanajul cazurilor de mielom care au prezentat și manifestări hemoragipare.

Modificările parametrilor hemostazei la pacienții cu sângerare sunt prezentate în tabelul II. Principalele anomalii au fost evidențiate de teste pentru evidențierea hemostazei primare (TS, numărul trombocitelor, testul garoului), deficitul funcțional trombocitar fiind bănuț și prin prezența unui TH prelungit alături de PTT și TT normale, la valori trombocitare normale.

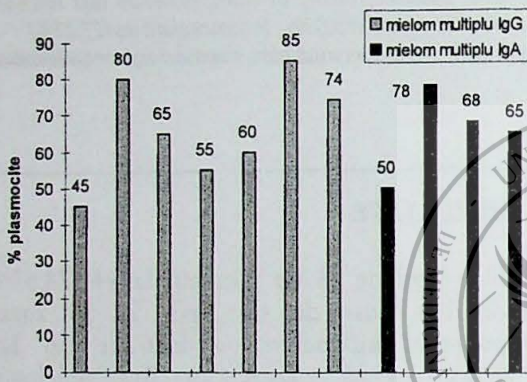


Figura 1. Procentajul plasmocitelor medulare (în grunj strivit) la bolnavii cu mielom multiplu care au prezentat manifestări hemoragipare

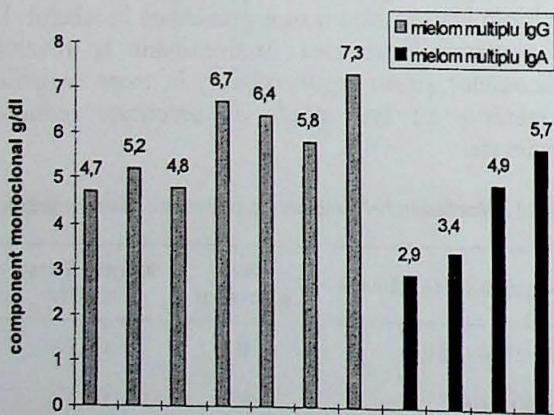


Figura 2. Valoarea componentului monoclonal plasmatic la bolnavii cu mielom multiplu care au prezentat manifestări hemoragipare

Tabelul II. Modificări ale unor teste de hemostază la pacienți cu mielom multiplu ce prezintă sindrom hemoragipar

Test	Nr. pacienți (N=11)	%
TS prelungit	8	72,72
Testul garoului pozitiv	6	54,54
Nr. trombocite 50000 - 100000 / microlitri	5	45,45
Nr. trombocite < 50000 / microlitri	2	18,18
TH prelungit, PTT și TT normale	2	18,18
TP prelungit, PTT normal	2	18,18
PTT, TP normale, TT prelungit	3	27,27

DISCUȚII

Sindroamele hemoragipare pot complica evoluția mielomului multiplu și cu mecanisme de producere polimorfe.¹ Trombocitopenia are drept cauză principală insuficiența medulară, secundară infiltratului plasmocitar masiv sau efectelor mielotoxice și mielodisplazice ale tratamentului citostatic; în rare cazuri distrucția extramedulară, mediată imun, este cauza trombocitopeniei.^{2,3} Componentul monoclonal, paraproteic, generează tulburări ale adeziunii și agregării trombocitare prin interacțiuni la nivelul suprafeței trombocitare. Apariția insuficienței renale, prezența în circulație a produșilor de degradare ai fibrinei/fibrinogenului agravează disfuncțiile plachetare.^{2,4}

Hiperpermeabilitatea vasculară apare, la bolnavii cu mielom multiplu, secundar hipervâscozității (cu stază, ischemie și acidoză) și lezării endoteliale prin fixarea complementului, eliberarea de histamină, chemotactism pozitiv leucocitar, activarea și agregarea plachetară.⁵ Apariția amiloidozei agravează vasculopatia prin depuneri amiloidotice arteriolare și venulare. Absorbția pe fibrilele de amiloid a factorilor IX și X^{2,6} pot reprezenta mecanisme adiacente de întreținere a sângerării.

Anticorpii circulanți antitrombină, antifactor VIII, X, VII, disfuncțiile factorilor IX, X, VII datorate paraproteinelor pot reprezenta în evoluția mielomului multiplu^{5,6,7} elemente de declanșare sau agravare a unui sindrom hemoragipar. Imunoglobulinele monoclonale, în special când sunt prezente în doze mari, leagă monomerii de fibrină cu influențarea negativă a polimerizării.^{2,8} În cazuri rare lezarea endoteliului poate fi la originea unui proces de coagulare intravasculară

diseminată sau unei hiperfibrinolize primare;^{5,6} inhibarea alfa-2 antiplasminei de către paraproteine poate determina la rândul ei hiperfibrinoliză.

În contrast cu polimorfismul patogenetic, manifestările hemoragipare sunt rare la pacienții cu mielom multiplu. Predispoziția la sângerare trebuie avută în vedere însă dacă se administrează medicamente cu efect antiagregant plachetar sau dacă pacientul va fi supus unei manevre chirurgicale ori endoscopice.²

Tulburarea activității factorilor căii extrinseci și comune a fost reliefată de evidențierea TP prelungit cu PTT normal, iar anomaliile legate de fibrinoformare au determinat alungirea TT în paralel cu valori normale ale PTT și TP.

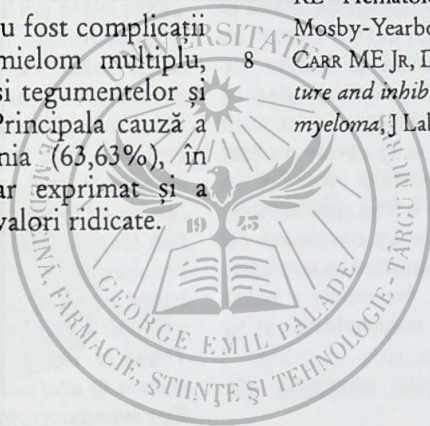
De remarcat trombocitopenia ca mecanism principal în generarea manifestărilor hemoragipare (63,63%).

CONCLUZII

Manifestările hemoragipare au fost complicații rare (19,64%) la pacienții cu mielom multiplu, localizate la nivelul mucoaselor și tegumentelor și având severitate ușoară/medie. Principala cauză a sângerării a fost trombocitopenia (63,63%), în prezența infiltratului plasmocitar exprimat și a unui component monoclonal cu valori ridicate.

BIBLIOGRAFIA

- 1 OLTEAN G, SMARANDA DEMIAN - *Particularitățile clinico-evolutive ale mielomului multiplu*, Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1998, 44: 125-128
- 2 BADEA M, MARIANA BONDARI, DANIELA BADEA - *Mielomul multiplu*, Ed SITECM, Craiova, 1998:143-148
- 3 GEORGE JN - *Thrombocytopenia due to diminished or defective platelet production in Williams*, WJ Hematology - 5 th Edition, MC Grawhill, 1995:1285-1287
- 4 SHATTL SJ, BENNETT JS - *Acquired qualitative platelet disorders due to diseases, drugs and foods*, Williams, WJ Hematology, 5-th Edition, McGraw Hill, 1995:1386
- 5 BICK RL - *Alternations of hemostasis in malignancy* - in Bick R.L. Hematology, Clinical and Laboratory Practice, Mosby - Yearbook Inc, 1993:1583-1601
6. GLASPY JA - *Hemostatic abnormalities in multiple myeloma and related disorders*, Hematol Oncol Clin North Am, 1992; 6:1301-1314
- 7 MAMMEN EF - *Acquired coagulation protein defects*, Bick RL Hematology, Clinical and Laboratory Practice, Mosby-Yearbook Inc, 1993:1449-1463
- 8 CARR ME JR, DENT RM, CARR SL - *Abnormal fibrin structure and inhibition of fibrinolysis in patients with multiple myeloma*, J Lab Clin Med, 1996, 128:83-88



Aspecte diagnostice și terapeutice ale sindromului de hipervâscozitate din mielomul multiplu

Ioan Macarie, Galaftion Oltean, Smaranda Demian

Studiind sindromul de hipervâscozitate la 66 bolnavi cu mielom multiplu (MM), s-a urmărit corelația indicelui de vâscozitate cu manifestările clinice, valoarea imunoglobulinelor (Ig) și proteinelor serice și repercursiunile asupra evoluției bolii. 21,21% din bolnavii luați în studiu au fost cu MM IgA, 69,69% cu MM IgG și 9,09% cu MM cu lanțuri ușoare. La 8 bolnavi au fost prezente semne clinice ale sindromului de hipervâscozitate: 3 cazuri cu dilatarea venelor retiniene la examenul fundului de ochi, 5 cazuri cu cefalee, 2 cu vertij și nistagmus, un caz cu insuficiență cardiacă și unul cu infarct miocardic acut. 7 din cele 8 cazuri cu sindrom de hipervâscozitate au avut și indice de vâscozitate crescut, evoluând favorabil la plasmafereză (4 cazuri). În 5 din cele 8 cazuri valorile Ig au fost mult crescute; în alte 11 cazuri proteinele și Ig serice au fost mult crescute, cu indice de vâscozitate normal. În cazurile cu hipervâscozitate evoluția a fost mai severă. Sindromul clinic de hipervâscozitate se corelează cu indicii de vâscozitate crescut și influențează evoluția, necesitând adaptarea tratamentului. Nu există o bună corelație între nivelul gradientului monoclonal al Ig serice și indicii de vâscozitate.

Cuvinte cheie: mielom multiplu, sindrom de hipervâscozitate

In order to study the hyperviscosity in 66 patients with multiple myeloma (MM) we analysed the correlation between clinical features the levels of immunoglobulins (Ig) and serum viscosity and their consequences on the outcome. 21,21% were patients with IgA myeloma, 69,69% were with IgG myeloma and 9,09% were with light chains myeloma. The clinical features of hyperviscosity were present in 8 patients: in 3 cases the dilatation of retineal veins was present on funduscopy, in 5 cases gingivorhagia was present, 4 cases were with hypochromic anemia, 5 with cefaleea, 2 with vertigo (both cases with nistagmus too), one case with cardiac failure and one with acute myocardial infarction. In 7 of 8 cases with clinical criteria for hyperviscosity the serum viscosity was increased, and they responded well to plasmapheresis (4 cases). In 5 of the 8 cases with hyperviscosity the levels of Ig were highly increased; in other 11 cases the levels of serum proteins and Ig were highly increased with normal serum viscosity. The clinical features of hyperviscosity correlates well with serum viscosity and have important influences on evolution. There is not a good correlation between the level of serum Ig and serum viscosity.

Key words: multiple myeloma, hyperviscosity

Mielomul multiplu se caracterizează prin transformarea malignă a limfocitelor B în plasmocite mielomatoase (neoplazice) care sintetizează cantități anormale de imunoglobuline sau fragmente de imunoglobuline.¹ Imunoglobulinele monoclonale sunt responsabile de unele manifestări clinice, dintre care sindromul de hipervâscozitate este cea mai comună, fiind prezent la aproximativ 10% din bolnavii cu mielom.^{2,3} În general există o corelație între simptomele clinice și vâscozitatea relativă a serului. Bolnavii cu mielom IgA secretor au mai frecvent sindrom de hipervâscozitate decât cei cu mielom IgG secretor datorită tendinței mai mari de a forma polimeri a moleculelor de IgA.^{4,5}

Scopul lucrării este de a urmări corelația indicelui de vâscozitate cu manifestările clinice, valoarea imunoglobulinelor și a proteinelor serice. La bolnavii simptomatici cu indice de vâscozitate crescut am urmărit și evoluția după plasmafereză.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 66 de bolnavi cu mielom multiplu internați în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale I între 1989-1998. Caracteristicile lotului studiat sunt prezentate în figurile 1 și 2.

În figura 3 sunt prezentate tipurile de mielom multiplu. Prin examenul clinic s-a urmărit identificarea manifestărilor oculare, hematologice, neurologice și cardiovasculare ale sindromului de hipervâscozitate. La bolnavii

simptomatici, precum și la un mare număr de alți bolnavi (mai ales la cei cu valori crescute al componentului monoclonal), s-a determinat indicele de vâscozitate, în cp (centipoises).

REZULTATE

1. Din totalul cazurilor de mielom multiplu, manifestările clinice ale sindromului de hipervâscozitate au fost prezente la 8 bolnavi (12,12% din cazuri). Din cele 14 cazuri de mielom IgA, sindromul de hipervâscozitate a fost prezent în 5 cazuri (55,71%) și în numai 3 cazuri din cele 48 cu mielom IgG (6,52%) (Figura 4).

După vârstă

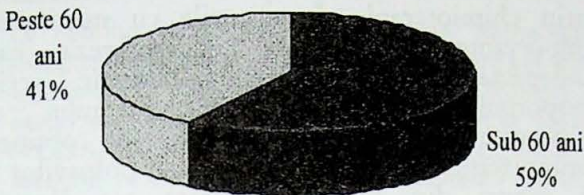


Figura 1. Caracteristicile lotului studiat în funcție de vârstă

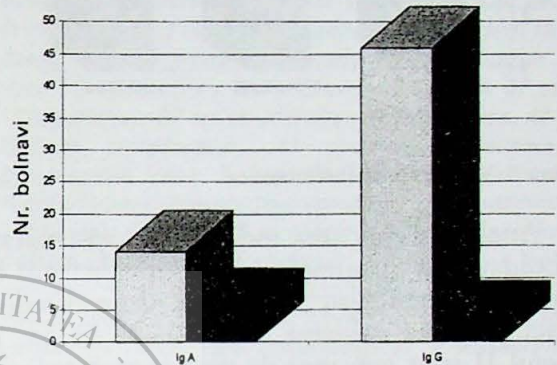


Figura 4. Incidența sindromului de hipervâscozitate în funcție de tipul imunoglobulinelor monoclonale

După vârstă

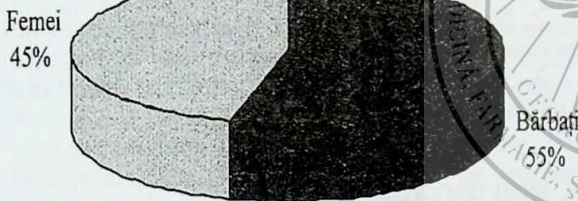


Figura 2. Caracteristicile lotului studiat în funcție de sex

2. Caracteristicile clinice ale sindromului de hipervâscozitate la bolnavii studiați sunt prezentate în tabelul I.

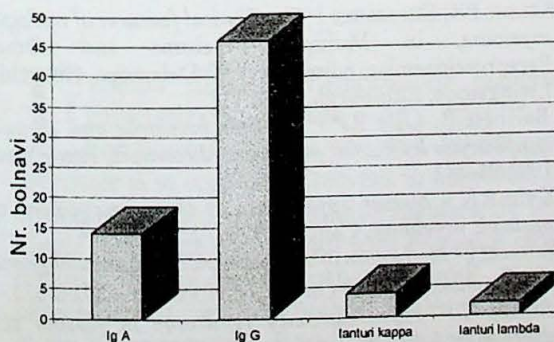


Figura 3. Tipul de mielom multiplu

Tabelul I. Caracteristicile clinice ale sindromului de hipervâscozitate

Manifestarea clinică	Nr.
Cefalee	5
Gingivoragii	5
Anemie hipocromă	4
Dilatarea venelor retiniene	3
Vertij	2
Insuficiență cardiacă	1
Infarct miocardic acut	1

Prin electroforeză s-a determinat valoarea proteinelor și a imunoglobulinelor serice.

3. În figura 5 sunt prezentate valorile proteinelor serice în cadrul lotului studiat.

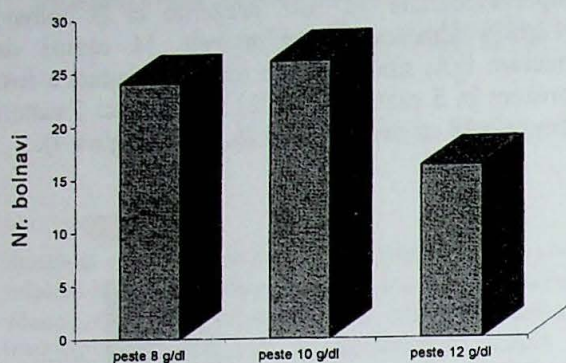


Figura 5. Valorile proteinelor serice

Analizând valoarea indicelui de vâscozitate la bolnavii cu manifestări clinice de sindrom de hipervâscozitate s-au obținut în general valori crescute, peste valoarea normală de 25 cp; în tabelul II sunt cuprinse de asemenea și valorile imunoglobulinelor serice în cazurile indicate.

Tabelul II. Valorile indicelui de vâscozitate

Nr. crt.	Ig	g/l	Indicele de vâscozitate VN sub 25 cp
1		47,2	52
2		22,3	35
3	Ig A	38,7	57
4		21,0	42
5		18,5	38
6		40,4	47
7	Ig G	50,4	53
8		45,6	26

5. Plasmafereza s-a efectuat la 4 bolnavi, cu evoluție favorabilă în 3 cazuri.

DISCUȚII

Din tabelul II reiese faptul că în majoritatea cazurilor manifestările clinice ale sindromului de hipervâscozitate se corelează cu un indice de hipervâscozitate crescut, existând un singur caz din cele 8 în care indicele de vâscozitate a fost la valoarea superioară a normalului, fapt ce se corelează cu datele din literatură.^{6,7} În general

trebuie să existe două condiții pentru apariția sindromului de hipervâscozitate: existența unei concentrații înalte a imunoglobulinelor monoclonale sau, dacă aceasta nu este prezentă, aceste imunoglobuline să aibă capacitatea de a polimeriza și de a forma agregate cu greutate moleculară mare (mai frecvent în tipul IgA). În fapt nu există o bună corelație între nivelul seric al imunoglobulinelor și indicele de vâscozitate.⁸

Manifestările oculare, neurologice și hematologice regresează odată cu reducerea masei tumorale și a componentului monoclonal prin chimioterapie. În cazurile cu manifestări importante se impune plasmafereza care îndepărtează rapid imunoglobulinele serice responsabile de apariția sindromului de hipervâscozitate.⁹ Am reușit să obținem îmbunătățiri spectaculoase ale stării bolnavilor în 3 cazuri din cele 4 în care s-a efectuat plasmafereza. Manifestările cardiace însă pun probleme serioase, insuficiența cardiacă agravată de hipervâscozitate apărând la bolnavi vârstnici, cu status cardiovascular precar, de multe ori și cu hipercalemie și insuficiență renală.¹⁰

CONCLUZII

1. Indicele de vâscozitate crescut se corelează bine cu manifestările clinice ale sindromului de hipervâscozitate.
2. Nu există o bună corelație între indicele de vâscozitate și nivelul imunoglobulinelor serice.
3. Sindromul de hipervâscozitate are evoluție bună după plasmafereza.

BIBLIOGRAFIE

1. RIEDEL DA, POTTER LM - *The epidemiology of multiple myeloma*, Hematol Oncol Clin North Am, 1992;6:225
2. ALEAMIAN R, DIMOPOULOS MA - *Management of multiple myeloma*, Semin Hematol, 1995, 32:20-30
3. OLTEAN G - *Mielomul multiplu*, în Aspecte diagnostice și terapeutice în bolile hematologice, Ed Tipomur, 1996:167-178
4. KELSEY PR, DELAMORE I W - *Clinical features of multiple myeloma*, in Multiple Myeloma and Other Paraproteinaemias, edited by I W Delamore, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986:117
5. Barlogie B, Gale RP - *Multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia: parallels and contrast*, Am J Med, 1992;93:443
6. Kyle RA - *Newer approaches to the management of multiple myeloma*, Cancer, 1993, 72:3489-3494
7. BUBAUM J - *Mechanism of disease: monoclonal immunoglobulin deposition*, Hematol Oncol Clin North Am, 1992;6:323
8. SOMER T - *Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias*, Adv Microcirculation, 1975:6-1
9. DIMOPOULOS M, MOLOPOULOS A, SMITH T, et al - *Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma*. Am J Med, 1993,94 : 57
10. HIND CRK, GIBSON DG, LAVENDER JP, PEPYS MB - *Non-invasive demonstration of cardiac involvement on acquired forms of systemic amyloidosis*, Lancet, 1984;1:1417

Aspecte diagnostice și terapeutice ale unor situații critice apărute în evoluția hemopatiilor maligne

Galaftion Oltean, Smaranda Demian, Ioan Macarie

La debutul și pe parcursul evoluției hemopatiilor maligne pot să apară variate complicații care necesită o intervenție terapeutică de urgență. Au fost studiate 306 cazuri cu hemopatii maligne; la 128 dintre acestea (41,83%) (67 leucemii acute și cronice, 42 limfoame maligne, 14 mielome multiple, 4 policitemii vera și un caz cu trombocitemie esențială) au fost prezente încă în momentul diagnosticului sau au apărut în cursul evoluției, complicații severe. În majoritatea cazurilor, măsuri terapeutice energice sunt necesare în momentul internării, când se constată existența unor manifestări hemoragice (38 cazuri), a unei anemii severe (49 cazuri) sau a sindromului infecțios (88 cazuri). În 17 cazuri a fost necesară intervenția de urgență pentru înlăturarea unor manifestări neurologice majore (leucostază cerebrală, sindrom de hipervâscozitate) sau a unor complicații renale. În evoluție, cele mai frecvente complicații au fost insuficiența medulară (71 cazuri), aplazia medulară secundară tratamentului citostatic (64 cazuri) sau sindromul de liză tumorală (26 cazuri). Intervenția medicală rapidă prin tratament substitutiv, antibioticoterapie, corticoterapie, dublată în cazuri severe de tratament intensiv (menținerea funcțiilor renale, leucaferază, plasmaferază) sau chiar de intervenția chirurgicală (în caz de compresii nervoase sau prăbușiri vertebrale) duce la înlăturarea pericolului vital și permite instituirea chimioterapiei citostatice specifice, cu îmbunătățirea prognosticului.

Cuvinte cheie: leucemie, limfom malign, mielom multiplu, complicații

At onset and in evolution of the neoplastic diseases of the blood may be present various critical events (complications) that make necessary an urgent therapeutic intervention. In a study on 306 patients, severe complications were found in 41,83% of cases (128 patients: 67 acute and chronic leukemias, 42 malignant lymphomas, 14 multiple myeloma, 4 polycythemia vera, 1 essential thrombocytopenia). In most of cases, prompt therapeutical interventions are necessary even since at diagnosis, when are found hemorrhagic manifestations (38 cases), a severe anemia (49 cases) or infections (88 cases). An emergency intervention must have been applied in 17 cases for important neurological manifestations (leucostasis, hyperviscosity) or for acute renal failure. In evolution, the most frequent severe complications were bone marrow insufficiency (71 cases), postcitostatic aplasia (64 cases) or tumor lysis syndrome (26 cases). Medical therapy by substitution, antibiotics, cortison, an intensive therapy (preserving renal functions, leucapheresis, plasmapheresis) or a surgical intervention (nerve root compression, collapse of a vertebra), remove the fatal risk and allow the chemotherapy application with a prognostic improving.

Key words: leukemia, malignant lymphoma, multiple myeloma, complications

Evoluția clinică a hemopatiilor maligne este caracterizată adesea de apariția unor complicații. Acestea pot avea diferite grade de severitate și se constituie frecvent în adevărate situații critice necesitând intervenția terapeutică de urgență. Unele din aceste complicații sunt prezente încă de la debutul hemopatiilor maligne, fiind manifestări clinice pentru care unii bolnavi apelează la medic,^{1,2,3} la alți bolnavi, aceste complicații survin pe parcursul evoluției bolii, agravând-o și constituindu-se în importanți factori de prognostic.^{4,5}

Dintre hemopatiile maligne, leucemiile acute (LA) reprezintă de departe afecțiunile în care aceste complicații apar cu o frecvență crescută și adesea sunt răspunzătoare de deces după o evoluție de scurtă durată.⁶ În leucemiile cronice,² în limfoamele maligne (LM)⁷ și în mielomul multiplu (MM)⁴ sunt constatate, cu o frecvență variabilă, diverse manifestări clinice care pot îmbrăca o formă evolutivă severă și impun (la fel ca în LA) recurgerea la mijloace terapeutice speciale.

Prezentul studiu își propune analiza celor mai importante situații critice (complicații) apărute în principalele hemopatii maligne, precum și evidențierea mijloacelor terapeutice la care este nevoie a se recurge pentru înlăturarea acestor complicații și ameliorarea evoluției bolii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luate în studiu un număr de 306 cazuri cu hemopatii maligne internate și tratate în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale 1 din Târgu-Mureș în perioada 1989-1998. Lotul de bolnavi este prezentat în tabelul I.

Tabelul I. Lotul de bolnavi luați în studiu

HEMOPATIA MALIGNĂ	NR. CAZURI
Limfoame maligne nehodgkiniene (LMNH)	88
Boală Hodgkin (BH)	36
Sindroame mieloproliferative cronice (LGC,PV,TH)	50
Leucemii limfatice cronice (LLC, HCL)	61
Leucemii acute (LA)	31
Mielom multiplu (MM)	33
TOTAL	306

Datele clinice și paraclinice au fost culese de la bolnavi și din documentele medicale existente (examinări ambulatorii, bilete de externare), precum și din examinările efectuate în condiții de urgență, la apariția complicațiilor majore.

Au fost studiați următorii parametri:

- incidența complicațiilor în principalele hemopatii maligne;
- natura și momentul apariției complicațiilor în hemopatii maligne;
- mijloacele terapeutice utilizate și eficiența acestora;
- valoarea prognostică a complicațiilor survenite în hemopatii maligne.

Datele au fost prelucrate statistic.

REZULTATE

1.În tabelul II este prezentată incidența complicațiilor în principalele hemopatii maligne. Aceste complicații au fost întâlnite la 128 (41,83%) din cei 306 bolnavi. Se constată prezența unor asemenea situații critice în toate cazurile de LA, o incidență crescută fiind constatată în limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) și în MM.

Tabelul II. Incidența complicațiilor în hemopatii maligne

HEMOPATIA MALIGNĂ (Nr.)	COMPLICAȚII	
	Nr.	%
LMNH (N=88)	34	38,63
BH (N=36)	8	22,22
LGC (N=41)	12	29,26
PV (N=8)	4	50,00
TH (N=1)	1	
LLC (N=61)	24	39,34
LA (N=31)	31	100,00
MM (N=33)	14	42,42
TOTAL (N=306)	128	41,83

2.Studiind natura și momentul apariției complicațiilor majore în hemopatii maligne, se constată că în momentul apelării bolnavilor la medic (Tabelul III) sunt prezente manifestări severe importante care pun în pericol viața acestora. Spectrul acestor complicații este dominat de infecțiile severe, uneori cu caracter septicemic, de sindroamele anemic și hemoragiar sau de o serie de complicații neurologice, renale, osoase sau cardiovasculare, cu alură severă. LA, MM, policitemia vera (PV)

Tabelul III. Complicații prezente în momentul internării (N=306)

TIPUL COMPLICAȚIEI	NR. CAZURI (%)	HEMOPATIA (NR. ȘI % DIN LOTUL TOTAL)	
1. Infecții	88 (28,75)	LA:	28 90,32
		LLC:	20 32,78
		LMNH:	23 26,13
		MM:	10 30,30
		LGC:	7 17,07
2. S. anemic (moderat/sever)	49 (16,01)	LA:	29 93,54
		LMNH:	8 9,09
		LGC:	3 7,31
		LLC:	6 9,83
		MM:	4 12,12
3. Manifestări hemoragice	38 (12,41)	LA:	30 96,77
		MM:	6 18,18
		TH:	1
		LGC:	1 2,43
4. Manifestări neurologice severe (leucostază cerebrală, hipervâscozitate)	17 (5,55)	LGC:	12 19,67
		MM:	5 15,15
5. Complicații renale (I.RN.Ac.)	3 (0,98)	MM:	3 9,09
6. Fracturi osoase și fenomene compresive	11 (3,59)	MM:	5 15,15
		LMNH+BH	6 4,83
7. Accidente cardiace sau vasculare	12 (3,92)	PV:	4 50,00
		MM:	6 18,18
		LGC:	2 4,87

și unele forme severe de leucemie limfatică cronică (LLC) sau de LM reprezintă condiția etiologică a acestor complicații majore.

Pe parcursul evoluției hemopatiilor maligne (Tabelul IV) insuficiența medulară (prin invadare de boală) și aplazia medulară (postcitostatică) explică instalarea unor tablouri clinice adesea dramatice printr-o evoluție imprevizibilă. De aceeași gravitate este marcat și sindromul de liză tumorală (SLT) (frecvent în evoluția LA și a LMNH), ca și fracturile osoase multiple sau insuficiența renală acută din MM.

3. La apariția de situații critice în evoluția clinică a hemopatiilor maligne se impune intervenția terapeutică promptă pentru înlăturarea lor (Tabelul V).

Tabelul IV. Complicații apărute în evoluția hemopatiilor maligne (N=306)

COMPLICAȚIA	NR. CAZURI (%)	HEMOPATIA (NR. ȘI % DIN LOTUL TOTAL)
1. Insuficiență medulară	71 (23,20)	LA: 24 77,41
		MM: 12 36,36
		LGC: 11 26,82
		LLC: 24 39,34
2. Aplazie medulară postcitostatică	64 (20,91)	LA: 30 96,77
		LMNH: 19 21,59
		BH: 5 13,88
		MM: 10 30,30
3. Sindrom de liză tumorală	26 (8,49)	LA: 12 38,70
		LMNH: 10 11,36
		LGC: 2 4,87
		MM: 2 6,06
4. Fracturi osoase multiple	4 (1,30)	MM: 4 12,12
5. Complicații renale (l. Rn., amiloidoză)	3 (0,98)	MM: 3 9,09

Deși pentru fiecare complicație și în mod specific fiecărei afecțiuni hematologice descrise atitudinea terapeutică trebuie individualizată, menținerea funcțiilor vitale și prevenirea agravării stării inițiale sunt cerințe generale. De menționat că în lotul studiat, în 17 cazuri a fost necesară intervenția de urgență pentru înlăturarea unor modificări neurologice majore (leucostază cerebrală, sindrom de hipervâscozitate) sau a unor complicații renale (insuficiență renală acută).

SLT necesită o intervenție promptă prin administrarea de lichide perfuzabile în cantitate mare, uricozurice, manitol, antiacide pe bază de aluminiu, diuretice sau stimularea creșterii perfuziei renale cu dopamină. La lotul de bolnavi cu LA și LMNH (Tabelul VI) acest sindrom a

avut, sub tratament, o evoluție caracterizată printr-o rată relativ crescută a cazurilor care au decedat sau au fost nereceptive (45,45%), îndeosebi la bolnavii cu LA.

Tabelul V. Intervenția terapeutică pentru complicații majore în hemopatiile maligne

MIJLOACE TERAPEUTICE	SITUAȚII CRITICE (COMPLICAȚII) NECESITANTE
Tratament substitutiv	Anemie severă Trombocitopenie severă
Antibioterapie susținută	Infecții
Corticoterapie	Sindrom hemoragipar Insuficiență/aplazier medulară
Menținerea funcțiilor renale	Sindrom de liză tumorală
Leucafereză	Leucostază
Plasmafereză	Sindrom de hipervâscozitate
Intervenție chirurgicală	Prăbușiri vertebrale Fracturi patologice Compresii nervoase

Tabelul VI. Evoluția bolnavilor cu sindrom de liză tumorală

	LA (N=12)	LMNH (N=10)	TOTAL (N=22)
Remisie completă	5 (41,66%)	4 (40%)	9 (40,90%)
Remisie parțială	2 (16,66%)	1 (10%)	3 (13,63%)
Lipsă răspuns	1 (8,33%)	2 (20%)	3 (13,63%)
Deces	4 (33,33%)	3 (30%)	7 (31,81%)

4. Studiind valoarea prognostică a complicațiilor survenite în hemopatiile maligne (Tabelul VII) se constată existența unor diferențe semnificative referitoare la obținerea de remisiuni complete precum și în durata de supraviețuire între lotul de bolnavi la care erau prezente complicații majore frecvente și cel la care aceste situații critice nu au fost constatate. Valorile semnificative statistic sunt înregistrate în cazul LM, al MM și al LLC, precum și atunci când sunt comparate loturile reprezentând numărul total al bolnavilor.

Tabelul VII. Valoarea prognostică a complicațiilor survenite în hemopatii maligne

AFECȚIUNEA	REMISIUNI COMPLETE (NR.)			SUPRAVIETUIRE (NR.)		
	LC	PC	p (X ²)	LC	PC	p (X ²)
LA (N=31)	---	19/31	----	---	>12 luni 14/31	----
LMNH (N=88)	40/54	25/34	NS (X ² =0,005)	16/54	> 5 ani 5/34	NS (X ² =3,138)
BH (N=36)	26/28	2/8	p<0,001 (X ² =124,96)	21/28	> 5 ani 1/8	p<0,001 (X ² =20,17)
SMC (LGC,PV,TH) (N=50)	31/33	13/17	p<0,05 (X ² =6,03)	12/33	>3,5 ani 4/17	NS (X ² =5,182)
LLC (N=61)	29/37	19/24	NS (X ² =0,01)	19/37	>5 ani (st.I-III); 2 ani (st.III-IV) 14/24	NS (X ² =0,52)
MM (N=33)	15/19	4/14	p<0,001 (X ² =16,495)	16/19	>5 ani 2/14	p<0,001 (X ² =31,31)
TOTAL (N=306)	141/178	82/128	p<0,001 (X ² =17,26)	84/178	40/128	p<0,001 (X ² =15,675)

DISCUȚII

Hemopatiile maligne, ca afecțiuni neoplazice, au o evoluție adesea imprezvizibilă. Încă din momentul diagnosticului ele se pot manifesta prin aspecte clinice legate de complicații mai mult sau mai puțin specifice.

Cel mai adesea, LA sunt cele în care sindroamele ținând de insuficiența medulară domină tabloul clinic al bolii. Infecțiile severe, sindromul hemoragipar și cel anemic sunt cvasiconstante. Aceste sindroame (mai ales cel infecțios) pot fi prezente însă și în debutul LM (îndeosebi LMNH), al LLC sau al MM.^{8,9} Este un fapt cunoscut că multe cazuri de MM ajung a fi diagnosticate în urma producerii unor fracturi osoase spontane sau a căutării etiologiei unei insuficiențe renale acute instalate intempestiv.

De asemenea, apariția unor manifestări neurologice în cadrul unui sindrom de hipervâscozitate (sommolență, obnubilare, dezorientare temporo-spațială, cefalee, amețeli, vertij, hipoacuzie, nistagmus) pot reprezenta complicații existente într-un MM încă în momentul diagnosticului. Leucostaza cerebrală poate fi răspunzătoare de apariția unor acuze și manifestări neurologice în cazurile de leucemie granulocitară cronică evoluând cu un număr foarte crescut al leucocitelor (peste 30000/mm³). În

studiul nostru incidența leucostazei cerebrale (19,67%) și a sindromului de hipervâscozitate (15,15%) este mai crescută decât cea relatată în alte lucrări de specialitate; studii pe loturi mai mari de bolnavi ar putea duce la o ajustare a acestor procente.

Apariția unor accidente cardiace (instalarea unui infarct miocardic acut, agravarea unei angine pectorale sau a unei insuficiențe cardiace) sau vasculare (ocluzii arteriale acute) este relatată relativ frecvent în legătură cu modificările hemoreologice cauzate de hiperproteinemie (MM) sau de creșterea pronunțată a numărului leucocitar și limfocitar (leucemii cronice granulocitare sau limfocitare),^{10,11,12,13} precum și în PV. În cazuistica noastră, la două cazuri cu PV și la 2 bolnavi cu MM au fost înregistrate infarcte miocardice acute a căror evoluție a fost favorabilă în urma aplicării atât a terapiei specifice infarctului cât și a celei specifice hemopatiei maligne. Aceeași evoluție favorabilă a fost obținută și în 5 cazuri de insuficiență cardiacă congestivă, aparent ireductibilă, în urma asocierii și a tratamentului citostatic.

Infiltrarea structurilor nervoase sau a *vasa nervorum* cu celule maligne, afectarea acestora de către amiloidul dezvoltat în evoluția prelungită a unor cazuri de MM, ca și fracturile osoase multiple și invalidante pot reprezenta, la un moment

dat, complicații importante; compresiile nervoase și situațiile dramatice reprezentate de prăbușirile vertebrale caracterizează stări critice care influențează direct prognosticul bolii.

Hemopatiile maligne evoluând cu rată accelerată de proliferare celulară și invadare (sufocare) medulară (LA, MM, unele forme de leucemii cronice) se însoțesc adesea de manifestări severe de insuficiență medulară; aceleași aspecte sunt întâlnite și în urma aplicării polichimioterapiei citostatice agresive cu aplazie medulară secundară. În această ultimă categorie, distrugerea pronunțată de celule tumorale poate duce la un SLT, cu evoluție severă. Acest sindrom este frecvent asociat cu perturbări electrolitice importante (hiperpotasemie, hiperuricemie, hiperfosfatemie și hipercalcemie) și este cel mai adesea descris în LA și LM. Riscul pentru apariția SLT a crescut în paralel cu intensificarea polichimioterapiei citostatice. Incidența acestui sindrom este diferit relatată; în studiul nostru el este constatat la 38,70% din cazurile cu LA și la 11,36% dintre bolnavii cu LMNH (îndeosebi după tratamentul aplicat pentru recăderile de boală).^{14,15,16,17}

Complicațiile majore apărute în orice moment al evoluției hemopatiilor maligne impun recurgerea la mijloace terapeutice susținute (Tabelul VI). Frecvent este necesară adoptarea unei atitudini de terapie intensivă hematologică și multidisciplinară, în încercarea (adesea disperată) de a înlătura manifestări clinice severe și de a obține supraviețuirea bolnavului.^{18,19,20,21,22} Cu toate eforturile depuse, mortalitatea se menține ridicată, îndeosebi în cazurile la care apar complicații hemoragice (mai ales cerebrale), insuficiență renală acută sau SLT.^{23,24}

CONCLUZII

1. În evoluția hemopatiilor maligne apar frecvent (41,83% din cazuri) complicații majore care pot reprezenta situații critice și influențează nefavorabil evoluția și prognosticul acestor afecțiuni.

2. Aceste complicații pot fi prezente încă din momentul diagnosticului (îndeosebi infecțiile, anemia severă și manifestările hemoragice) sau să apară pe parcursul evoluției bolii (insuficiența/aplazia medulară, SLT, complicații renale severe, fracturi osoase multiple).

3. În majoritatea cazurilor, măsuri terapeutice energice sunt necesare atât în momentul internării, cât și în oricare alt moment al evoluției hemopatiei. Intervenția medicală rapidă prin tratament substitutiv, antibioterapie susținută, terapie intensivă (menținerea funcției

renale, leucafereză, plasmafereză) sau chiar intervenția chirurgicală (pentru compresiile nervoase sau prăbușiri vertebrale) duce la înlăturarea pericolului vital și permite instituirea chimioterapiei citostatice.

4. Complicațiile survenite în hemopatiile maligne se constituie în factori cu valoare prognostică pentru obținerea remisiunilor complete și supraviețuirea bolnavilor.

BIBLIOGRAFIE

1. MAUCH PM, KALISH LA, KADIN M et al - *Pattern of presentation of Hodgkin's disease*, Cancer, 1993, 71: 2062-2071
2. Robertson TI - *Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients*, Aust NZ J Med, 1990, 20:44-50
3. RAZIS E, ARLIN AZ, AHMED T et al - *Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia*, Acta Haematol, 1994, 91: 171-174
4. ALEXANIAN R, DIMOPOULOS MA - *Management of multiple myeloma*, Semin Haematol, 1995, 32: 20-30
5. WAHLIN A, HORNSTEN P, JONSSON H - *Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: Impact of selection and chemotherapy*, Eur J Haematol, 1991, 46: 240-247
6. HAROUSSEAU JL, PIGNON B, WITZ F et al - *Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults. The GOELAM experience*, Hematol Cell Ther, 1996, 38:381-391
7. LAURENCET FM, ZULIAN GB, DIETRICH PY et al - *Traitement des lymphomes non hodgkiniens agressifs: experience d'un hopital general*, Bull Cancer, 1996, 83: 864-869
8. KEREN DF - *Coagulation disorders in patients with monoclonal gammopathies*, Hematol/Oncol Clin N Amer, 1993, 7:1153-1159
9. ERLANSON M, OSTERMAN B, JONSSON H et al - *Chronic lymphocytic leukemia: A retrospective study of 122 cases*, Eur J Haematol, 1994, 52:108-114
10. WEHMEIER A, FRICKE S, SCHARF RE et al - *A prospective study of hemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders*, Eur J Haematol, 1990, 45:191-197
11. WOLDAG K, SCHWARZER A - *Chronische myeloische Leukämie - eine seltene ursache für den labyrinthoplex*, Laryngorhinootologie (Germany), 1996, 75:247-249
12. TEFFERI A, HOAGLAND HC - *Issues in the diagnosis and management of essential thrombocythemia*, Mayo Clin Proc, 1994, 69:651-655
13. REDDY VB, KOWAL - VERN A, HOPPENSTEAD DA et al - *Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia*, Am J Clin Pathol, 1990, 94:397-403
14. OLTEAN G, DEMIAN SMARANDA, DUDEA C - *Sindromul de liză tumorală la bolnavii cu leucemii acute și limfoame maligne nehodgkiniene*, Rev Med Farm (Târgu-Mures), 1995:41-48
15. LEGRAND O, MARIE JP, CADIOU M et al - *Early cytorreduction: a major prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia*, Leuk & Lymphoma, 1994, 15:433-438

16. WILLEMZE R, PETERS WG, COLLY LP - "Short-term intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma", Eur J Haematol, 1988, 41:489-495
17. BRICE P, BASTION Y, DIVINE M et al - "Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients", Cancer, 1996, 78:1293-1299
18. GOLDBERG MA, GINSBURG D, MAYER RJ - "Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia?", Blood, 1987, 69:187-191
19. OLTEAN G, DEMIAN SMARANDA, BAȚAGĂ SIMONA - "Aspecte clinice și terapeutice în limfoamele maligne mediastinale", Rev Med Farm (Târgu-Mureș), 1995, 41: 32-36
20. MAUCH PM, KALISH LA, MARCUS K CH et al - "Long-term survival in Hodgkin's disease, relative impact of mortality, second tumors, infections, and cardiovascular disease", Cancer J Sci Am, 1995, 1:33-42
21. YUEN AR, HORNING SJ - "Recent advances in the treatment of Hodgkin's disease", Curr Opin Hematol, 1997, 4:286-290
22. BISHOP JF - "The treatment of adult acute myeloid leukemia", Semin Oncol, 1997, 24:57-69
23. ESTEY E, THALL P, DAVID C - "Design and analysis of trials of salvage therapy in acute myelogenous leukemia", Canc Chemother Pharmac, 1997, 40:9-12
24. DALTON WS - "Anemia in multiple myeloma and its management", Cancer Control: JMCC, 1998, 5:46-50



Sindromul de liză tumorală la bolnavii cu leucemii acute și limfoame maligne nehodgkiniene

Galafteon Oltean, Smaranda Demian, Ioan Macarie

Sindromul de liză tumorală este o complicație ce apare la bolnavii cu hemopatii maligne fiind produs de liza celulelor tumorale după polichimioterapia intensivă citostatică. Frecvent se asociază perturbări electrolitice (hiperkaliemie, hiperuricemie, hiperfosfatemie și hipocalcemie). La 53 de bolnavi cu leucemii acute (17 cazuri) și limfoame maligne nehodgkiniene (36 cazuri), au fost constatate 23 cazuri cu grade variate de SLT: gradul I - 18 bolnavi, gradul II - 4 bolnavi, gradul III - 1 bolnav. Incidența SLT este semnificativ mai crescută în LA (îndeosebi în cazurile cu hiperleucocitoză) față de LMNH, în formele mieloblastice comparativ cu cele limfoblastice ale LA și în cazul LMNH de malignitate crescută (66,66%) comparativ cu celelalte grade de malignitate (25,92%). Bolnavii au fost tratați cu soluții intravenoase (ser fiziologic, manitol, bicarbonat de sodiu, aminoacizi), antiacide pe bază de aluminiu, allopurinol și diuretice, evitându-se apariția unor complicații majore. Se concluzionează asupra incidenței crescute a SLT la bolnavii cu LA și LMNH supuși polichimioterapiei citostatice intensive și asupra necesității aplicării unui tratament preventiv adecvat, îndeosebi în cazurile evoluând cu prezența unui număr leucocitar crescut sau cu masă tumorală mare.

Cuvinte cheie: liză tumorală, leucemii acute, limfoame nehodgkiniene.

Tumor lysis syndrome (TLS) is a complication of hematological malignancies that is observed in patients who are receiving intense doses of chemotherapy. Often, TLS is associated with electrolyte abnormalities (hyperkalemia, hyperuricemia, hyperphosphatemia and hypocalcemia). In 53 patients with acute leukemia (AL) (17 cases) and non-Hodgkin's lymphoma (NHML) (36 cases), the incidence of TLS was observed in 23 cases: grade I - 18 patients, grade II - 4 patients and grade III - 1 patient. The incidence of TLS was higher in AL (especially in cases with hyperleucocytosis) than in NHML, in myeloblastic than in lymphoblastic type of AL, in NHML with high-grade malignancy (66,66%) than in other types of NHML (25,92%). The patients were treated with intravenous fluids (normal saline, mannitol, sodium bicarbonate, aminoacids), aluminium-based antacids, allopurinol and diuretics, with a good prevention of severe complications. The study showed a high incidence of TLS in patients with AL and NHML. Treatment of TLS prior to intensive chemotherapy reduced morbidity and mortality associated with high-dose chemotherapy in cases with hyperleucocytosis and voluminous tumoral adenopathies.

Key words: tumor lysis, acute leukemia, non-Hodgkin's lymphoma.

Sindromul de liză tumorală (SLT) este o complicație ce apare la bolnavii cu hemopatii maligne și este produs ca urmare a lizei masei crescute de celule tumorale. Frecvent, SLT este asociat cu perturbări electrolitice (hiperkaliemie, hiperuricemie, hiperfosfatemie și hipocalcemie) ce apar după polichimioterapia citostatică intensivă în leucemii acute (LA) și limfoame maligne.^{1,2} Intensitatea lizei tumorale este descrisă a fi în corelație directă cu dozele de citostatice administrate,³ cu agresivitatea drogurilor utilizate⁴ și cu masa de celule tumorale prezente în organism.⁵ SLT reprezintă un factor de risc important pentru evoluția bolnavilor cu LA și limfoame maligne nehodgkiniene

(LMNH), prezența și intensitatea acestui sindrom influențând semnificativ funcția renală și reprezentând, alături de hemoragii și infecții, una dintre cauzele de deces ale acestor bolnavi.^{6,7} Datele din literatură^{8,9,10} pledează pentru necesitatea unui tratament preventiv al SLT care să conserve funcția renală și să mențină un status normal al electroliților. Acest lucru poate fi realizat prin aplicarea unor mijloace de echilibrare hidroelectrolitică, îndeosebi la cazurile de LA cu număr leucocitar crescut și în LMNH cu masă tumorală voluminoasă, precum și prin întârzierea aplicării tratamentului citostatic până în momentul normalizării parametrilor hidro-electrolitici.^{11,12}

Prezentul studiu își propune evaluarea incidenței și tratamentului SLT la bolnavii cu LA și LMNH în funcție de stadiul evolutiv al bolii și de agresivitatea polichimioterapiei citostatice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un număr de 53 de bolnavi, 17 dintre ei cu LA (12 cazuri cu LA mieloblastice - LAM, 5 cazuri cu LA limfoblastice - LAL) și 36 de bolnavi cu LMNH. Repartiția după tipul LA, gradul de malignitate al LMNH (conform clasificării *Working Formulation*) și pe grupe de vârstă este prezentată în tabelul I.

Tabelul I. Repartiția loturilor de bolnavi luate în studiu

AFEȚIUNEA	SUBTIPUL		<30 ani	30-50 ani	50-70 ani	>70 ani
LA (17 cazuri)	LAM: 12 cazuri		5	3	2	2
	LAL: 5 cazuri		2	1	2	0
LMNH (36 cazuri)	MC: 9 cazuri		3	1	4	1
	MI: 21 cazuri		5	6	7	3
	MS: 6 cazuri		0	1	1	4
TOTAL (56 cazuri)			15	12	16	10

MC=malignitate crescută; MI=malignitate intermediară; MS=malignitate scăzută.

Parametrii hematologici urmăriți au fost numărul leucocitar, procentul de blaști în sângele periferic și în măduva osoasă, iar pentru SLT au fost monitorizați potasiul seric, acidul uric, calcemia, creatininemia și lacticodehidrogenaza (LDH) serică. În cazul LMNH a fost apreciată masa tumorală ganglionară, prin înregistrarea diametrului celor mai voluminoși ganglioni periferici și, acolo unde a fost prezentă o masă tumorală mediastinală, s-a notat volumul (diametrul) acesteia. Parametrii SLT au fost monitorizați în conformitate cu sistemul de gradare raportat în literatură,¹ după cum este reprezentat în tabelul II.

Pentru prevenirea SLT, toți bolnavii au primit ser fiziologic sau soluție Ringer (2-3 l în 24 de ore); au mai fost administrate soluții de bicarbonat de sodiu pentru alcalinizarea urinei (la 9 bolnavi), precum și Allopurinol (400-600 mg/zi) din prima până în ultima zi de polichimioterapie. În 8 cazuri au fost administrate diuretice (Furosemid) datorită apariției încărcării pulmonare, iar la 7 bolnavi soluții de aminoacizi.

Tabelul II. Parametrii și gradarea SLT

PARAMETRUL	GR. I	GR. II	GR. III
Creatinină (mg/dl) (N=0,5-1,4)	Peste 2xN	2-5xN	peste 5xN
K ⁺ (mEq/l) (N=3,5-5,3)	5-5,5	5,5-6,5	peste 6,5
PO ₄ (mg/dl) (N=2,7-4,5)	4,5-7,5	7,5-10	peste 10
Acid uric (mg/dl) (N=2,5-7)	7-10	10-13	peste 13

Gr. I. = Creatinină (Cr) + electroliți normale sau Cr. N. + 2 sau 3 electroliți gr. I.; Gr. II. = Cr + electroliți N sau gr. I. sau Cr. N. sau gr. I + 2-3 electroliți gr. II; Gr. III. = Cr + electroliți gr. I sau II sau Cr. gr. I-II + 2-3 electroliți gr. III

REZULTATE OBTINUTE

1. *Cazurile de LA* se aflau fie în perioada clarificării diagnosticului (9 cazuri), fie erau la prima recădere (5 cazuri) sau după recăderi multiple (2 cazuri) sau inițial refractare la tratament (Tabelul III).

Tabelul III. Stadiile evolutive ale bolnavilor cu LA (Nr. cazuri)

CARACTERISTICA L.A.	LAM	LAL	TOTAL
La stabilirea diagnosticului	7	2	9
La prima recădere	2	3	5
Cu recăderi multiple	2	0	2
Inițial refractare	1	0	1
TOTAL	12	5	17

Dintre cazurile de LA, la 6 (35,29%) numărul leucocitar a fost peste 80000/mm³, la 4 cazuri (23,52%) între 20000-50000/mm³, în 3 cazuri (17,64%) valorile numărului leucocitar erau normale, iar la 4 cazuri (23,52%) era prezentă leucopenia.

SLT a fost prezent în 10 din cele 17 cazuri (58,82%), la 8 cazuri de LAM și la 2 cazuri de LAL (Tabelul IV).

Tabelul IV. SLT la bolnavii cu LA

SLT	LAM	LAL	TOTAL
Nr. Cazuri	12	5	17
Cazuri SLT	8 (66,66%)	2 (40%)	10 (58,82%)
Gr. I. 7 cazuri	(70%)	Polichimio-	standard:
Gr. II. 2 cazuri	(20%)	terapie:	3 cazuri
Gr. III. 1 caz	(10%)		agresivă:
			7 cazuri

Dintre aceste cazuri, 7 erau în gradul I de severitate al SLT, 2 cazuri în gradul II și un caz în gradul III. De menționat că din cele 10 cazuri de LA cu SLT prezent, 7 bolnavi au urmat polichimioterapie mai agresivă și numai 3 cazuri au beneficiat de polichimioterapie standard. La 2 cazuri valorile creatininemiei au depășit 1,5 mg/dl, iar în 5 cazuri valorile acidului uric au fost peste 7 mg/dl. La 8 din cele 10 cazuri de LA cu SLT numărul leucocitar era crescut și numai la 2 cazuri leucocitele aveau valori normale sau scăzute.

2. *Lotul bolnavilor cu LMNH* este prezentat în tabelul V. Dintre aceștia, 9 bolnavi se aflau în momentul stabilirii diagnosticului, 13 erau la prima recădere, 11 cazuri după multiple recăderi, iar 3 cazuri erau inițial refractare la tratament.

SLT a fost prezent la 13 din cele 36 de cazuri (36,11%), deci cu o incidență semnificativ mai scăzută decât în cazul LA.

După cum reiese din tabelul VI, 6 din cazurile de LMNH cu SLT prezent erau de malignitate crescută (66,66% din totalul acestora), iar din cele 27 de cazuri cu malignitate intermediară și scăzută, la 7 (25,92%) erau prezente modificări caracteristice SLT.

Tabelul V. Stadiile evolutive și gradul de malignitate al bolnavilor cu LMNH (Nr. cazuri)

CARACTERISTICA LMNH	MC	MI	MS	TOTAL
La stabilirea diagnosticului	3	6	0	9
La prima recădere	3	6	4	13
Cu recăderi multiple	2	7	2	11
Inițial refractare	1	2	0	3
TOTAL	9	21	6	36

Dintre modificările constatate, în 5 cazuri creatininemia era peste 1,5 mg/dl, iar acidul uric avea valori peste 7 mg/dl la 10 din cele 13 cazuri cu SLT. Majoritatea cazurilor (10; 76,92%) cu SLT au beneficiat de polichimioterapie agresivă prin adăugarea și a altor citostatice la schema CHOP. De asemenea, 9 din cele 13 cazuri cu SLT (69,23%) erau LMNH cu masă tumorală mare și diametru ganglionar peste 6 cm (mediastinal sau cel mai ganglion periferic).

Tabelul VI. SLT la bolnavii cu LMNH

SLT - LMNH	MC	MI	MS	TOTAL
Nr. cazuri LMNH	9	21	6	36
Cazuri SLT	6	6	1	13
	(66,66%)	(28,57%)	(16,66%)	

CHOP=ciclofosamidă + antracilină + oncovin + prednison;
PCH=polichimioterapie
[7 = 25,92%]

Gr. I. - 11 cazuri (84,61%) CHOP - 3 cazuri
Gr. II. - 2 cazuri (15,38%) PCH agresivă - 10 cazuri

3. Urmărind evoluția bolnavilor cu SLT prezent (Tabelul VII) se constată că aceasta este mai severă în cazul LA, unde 40% dintre bolnavi cu SLT au decedat. Remisia completă este obținută la 30% dintre bolnavii cu LA, pe când în LMNH aceasta este obținută în 53,84% din cazuri. Pe ambele loturi studiate se poate concluziona că 26,08% din cazuri cu SLT prezent au evoluție fatală, iar 65,20% din cazuri ajung în remisie completă sau parțială.

Tabelul VII. Evoluția bolnavilor cu SLT

EVOLUȚIA	LA (N=10)	LMNH (N=13)	TOTAL (N=23)
Remisie completă	3 (30%)	7 (53,84%)	10 (43,47%)
Remisie parțială	2 (20%)	3 (23,07%)	5 (21,73%)
Lipsă răspuns	1 (10%)	1 (7,69%)	2 (8,69%)
Deces	4 (40%)	2 (15,38%)	6 (26,08%)

DISCUȚII

SLT reprezintă de fapt o perturbare electrolitică complexă care rezultă din liza celulară a unei mase tumorale. Aplicarea unei polichimioterapii citostatice agresive stă la baza producerii acestui sindrom. În LA și LMNH au fost aplicate în ultimii ani modalități terapeutice

noi, printre care recurgerea la scheme intensive de polichimioterapie, îndeosebi în cazurile cu malignitate crescută sau în formele rezistente sau cu recăderi precoce.^{13,14}

Decesul bolnavilor cu LA (dar și a celor cu LMNH) se produce, de regulă, prin complicații de tip hemoragic (în sistemul nervos central) sau infecțios.¹⁵ Terapia substitutivă, cea antibiotică și recurgerea la factori de creștere a coloniilor granulocitare sau granulocito-macrofagice a făcut ca riscul acestor complicații să scadă. În paralel cu acest aspect, în urma aplicării de scheme terapeutice din ce în ce mai agresive, se înregistrează o creștere a riscului de apariție a SLT.^{16,17,18,19}

Recurgerea, încă anterior aplicării tratamentului citostatic, la măsuri energice de prevenire a SLT (hidratare corespunzătoare, corectarea perturbărilor electrolitice și acido-bazice, menținerea funcțiilor vitale, îndeosebi a celor renale) s-a dovedit a fi un element important pentru reducerea mortalității bolnavilor cu LA și LMNH. Uneori însă, recurgerea la aceste măsuri poate fi însoțită, la rândul ei, de accidente specifice, ca urmare a supraîncărcării pulmonare și cardiace (îndeosebi la persoanele în vârstă) sau de întârzierea aplicării tratamentului citostatic.

În privința regimurilor de polichimioterapie, nu există date unanime în a aprecia că o anumită combinație produce (în mod semnificativ), într-un mai mare grad, un SLT, decât altă combinație.^{20,21} Este însă dovedit faptul că incidența SLT evoluează în relație directă cu gradul de toxicitate al regimului de polichimioterapie, dar și cu masa tumorală. Și în lotul nostru, SLT a fost mai frecvent întâlnit în cazurile de LA evoluând cu număr leucocitar crescut (peste 50000/mm³) și în cazurile de LMNH cu grad înalt de malignitate, mai ales când era vorba despre bolnavi cu masă tumorală voluminoasă. Aplicarea măsurilor preventive la acești bolnavi scade în mod cert incidența SLT și influențează favorabil rata morbidității și a mortalității.^{22,23}

CONCLUZII

1. SLT este o complicație relativ frecventă a bolnavilor cu LA și LMNH, fiind întâlnit la 43,39% din cazuri. Incidența lui este semnificativ mai crescută în LA (îndeosebi în cele cu număr leucocitar crescut) față de LMNH, în formele mieloblastice comparativ cu cele limfoblastice ale LA și în cazul limfoamelor cu grad înalt de malignitate comparativ cu cele de grad de malignitate intermediară sau redusă.

2. SLT apare mai frecvent la bolnavi supuși polichimioterapiei citostatice intensive.

Constituindu-se într-un factor prognostic nefavorabil foarte important, se impune un tratament preventiv adecvat (cu soluții intravenoase, Allopurinol, diuretice, antiacide pe bază de aluminiu, aminoacizi) la bolnavii cu risc major de apariție a SLT (număr leucocitar crescut, masă tumorală mare, tratament citostatic agresiv).

BIBLIOGRAFIE

1. RAZIS EVANGHELINA, ARLIN Z A, AHMED T et al - *Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia*, Acta Haematol, 1994, 91:171-174
2. DUNALY R W, CAMP M A, ALLAN M et al - *Calcitriol in prolonged hypocalcemia due to tumor lysis syndrome*, Ann Intern Med, 1989, 110:162-164
3. BUECHNER T, HIDDEMANN W - *Treatment strategies in acute myeloid leukemia*, Blut, 1990, 60:61-67
4. WAHLIN A, HORNSTEN P, JPNSSON H - *Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy*, Eur J Haematol, 1991, 46:240-247
5. DELMER R, MARIE J P, THEVENIN DANIELLE et al - *Multivariate analysis of prognostic factors in acute myeloid leukemia: value of clonogenic leukemic cell properties*, J Clin Oncol, 1989, 7:738-746
6. O'CONNOR N T, PREUTICE J G, HOFFBRAND A V - *Prevention of urate nephropathy in the tumor lysis syndrome*, Clin Lab Hematol, 1989, 11:97-100
7. VELASQUEZ W S, MCLAUGHLIN P, TUCKER S et al - *ESHAP - An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study*, J Clin Oncol, 1994, 12:1169-1176
8. COLLADO S, MARTY M, DANIEL M T et al - *Amelioration des resultats du traitement des leucemies aigues monoblastiques: analyse de 91 malades traites dans le protocole 01 AM 81*, Nouv Rev Fr Hematol, 1987, 29:215-220
9. FREIREICH E J - *New strategies in the management of acute leukemias*, Acta Haematol, 1987, 78:116-119
10. TIENCHIN C HO, TEFFERI A, JOHN Q SU et al - *Acute lymphocytic leukemia in adults: a retrospective study and analysis of current managements options*, Mayo Clin Proc, 1994, 69:937-948
11. PREISLER H - *The leukemias*, Disease-a-Month, 1994, 40:529-579
12. SEYMOUR J F, GAGEL R F, HAGEMEISTER F B et al - *Calcitriol production in hypercalcemic and normocalcemic patients with non-Hodgkin lymphoma*, Ann Intern Med, 1994, 121:633-640
13. HAROUSSEAU J L, PIGNON B, WITZ F et al - *Treatment of acute myeloblastic leukemia in adults*, The GOELAM experience, Hematol Cell Ther, 1996, 38:381-391
14. LAURENCET F M, ZULIAN G B, DIETRICH P Y et al - *Treatment des lymphomes non hodgkiniens agressifs: experience d'un hopital general*, Bull Canc, 1996, 83:864-869
15. MARIANSKA B, APEL D, SEFERYSKA I et al - *Preliminary treatment results of relapsed or refractory acute leukemia using two and three drug regimens*, Klin Hematol (Poland), 1998, 51:42-45
16. PACIUCCI P A, CUTTNER J, GOTTLIEB A et al - *Sequention mitoxantrone, daunorubicinand cytosine arabinoside for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*, Am J Hematol, 1997, 56:214-218
17. LEITH C P, WILLMAN C L - *Prognostic markers in acute leukemia*, Curr Opin Hematol, 1996, 3:329-334
18. MINDEN M, IMRIE K, KEATING A - *Acute leukemia in adults*, Curr Opin Hematol, 1996, 3:259-265
19. BERMAN E, WIERNIK P, VOGLER R et al - *Long-term follow-up of three randomized trials comparing idarubicin and daunorubicin as induction therapies for patients with untreated acute myeloid leukemia*, Cancer, 1997, 80:2181-2185
20. NADEMANEE A, MOLINA A, O'DONNELL M R et al - *Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate - and high - grade lymphome: international index high and high-intermediate risk group*, Blood, 1997, 90:3844-3852
21. ESTEY E, THALL P, DAVID C - *Design and analysis of trials of salvage therapy in acute myelogenous leukemia*, Canc Chem Pharm, 1997, 40:9-12
22. GOMEZ G A, HAN T - *Acute tumor lysis syndrome in polymphocytic leukemia*, Arch Intern Med, 1987, 147:375-376
23. SIMMOND H A, CAMERO J S, MORRIS G S et al - *Allopurinol in renal failure and the tumor lysis syndrome*, Clin Chim Acta, 1986, 160:189-195

Studiul particularităților clinice și patogenetice ale sindromului anemic din limfoamele maligne

Galafteon Oltean¹, Smaranda Demian¹, Ana Stan²

În momentul prezentării la medic, sindromul anemic este prezent în 12,59% din cele 127 cazuri de limfoame maligne (LM) studiate, mai frecvent în limfoamele nehodgkiniene (LMNH) decât în boala Hodgkin (BH). În LMNH în stadii avansate, anemia este prezentă la 94,18% din cazuri. În producerea ei se asociază terapia citostatică, afectarea metabolismului fierului, infiltrarea medulară de boală, hemoliza autoimună, sângerările gastro-intestinale, hipersplenismul. Hemoliza este prezentă în 9,87% din LMNH (forme foliculare cu celule mici, imunoblastice, limfoblastice); anemia are, cel mai adesea, caracter hipocrom-microcitar (50,61%). În BH sindromul anemic este prezent (în evoluție) în 46,34% din cazuri, îndeosebi în stadiile III-IV (84,22%). Cea mai frecventă cauză a anemiei o reprezintă efectul chimioterapiei asupra măduvei osoase (84,21%), frecvent asociat cu afectarea reutilizării fierului sau cu deficiențele nutriționale. În 52,63% din cazuri anemia din BH are caracter normocrom-normocitar. Atât în LMNH cât și în BH terapia citostatică și infiltrarea medulară de boală explică existența unei pancitopenii (46,91% din LMNH și 42,10% din BH). Cunoașterea particularităților clinice și patogenetice ale sindromului anemic din LM are importanță în orientarea atitudinii terapeutice corespunzătoare și se constituie într-un important factor prognostic.

Cuvinte cheie: anemie, limfom nehodgkinian, boală Hodgkin

Anaemia is found at presentation in 12,59% of 127 studied cases with malignant lymphomas (ML), more frequent in non-Hodgkin's lymphomas (NHML) than in Hodgkin's disease (HD). In advanced stages of NHML anemia was found in 94,18% of patients, its incidence arising during the course of the disease. The causes of the anemic syndrome are cytotoxic chemotherapy, impaired iron reutilization, malignant bone marrow infiltration, autoimmune haemolysis, gastro-intestinal bleeding, hypersplenism. Autoimmune haemolysis is found in 9,87% of NHML (follicular small cells, immunoblastic, lymphoblastic); most often anaemia is hypochromic-microcytic (50,61%). In HD anaemia is found (in evolution) in 46,34% of cases, most often (84,22%) in stages III-IV. The most frequent causes of anaemia is the chemotherapeutic cytotoxic effect on bone marrow (84,21%), often in association with the impairment of iron metabolism or with nutritional deficiency. In 52,63% of HD anaemia is normochromic-normocytic. Both in NHML and in HD the toxic effects of chemotherapy and the malignant bone marrow infiltration explain the occurrence of pancytopenia (46,91% in NHML and 42,10% in HD). The clinical and pathogenetical particularities of anemia in ML are important for an adequate therapy and have a prognostic signification.

Key words: anaemia, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease

În evoluția limfoamelor maligne (LM) poate să apară un sindrom anemic ce pune adesea importante probleme referitoare la producerea și semnificația lui. Literatura de specialitate relatează despre o incidență în jurul a 10% a cazurilor de LM - atât boală Hodgkin (BH), cât și limfoame maligne nehodgkiniene (LMNH) - care, în momentul diagnosticului, se prezintă și cu un anumit grad de anemie.^{1,2} Cel mai adesea, acesta este produs prin perturbarea metabolismului fierului (afectarea reutilizării sale) sau prin sângerări gastro-intestinale (frecvent ulcere sau ulceratii gastrice).^{3,4} În evoluția LM, odată cu infiltrarea

medulară de boală (stadiul IV), apare sau se accentuează un sindrom anemic care influențează prognosticul și supraviețuirea acestor bolnavi. În cele mai multe cazuri, la apariția sindromului anemic din LM concurează mai mulți factori.^{5,6}

Scopul prezentei lucrări este acela de a studia particularitățile clinice și patogenetice ale sindroamelor anemice apărute în limfoamele maligne și influența acestora asupra evoluției și prognosticului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat retrospectiv și prospectiv pe un număr de 127 de bolnavi suferinzi de LM (41 BH, 86 LMNH), diagnosticați, investigați și tratați în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale 1 din Târgu-Mureș, în perioada 1990-

¹Clinica Medicală 1, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Laboratorul Central, Spitalul Clinic Județean, Târgu-Mureș
Adresă pentru corespondență: Galafteon Oltean, Clinica Medicală 1, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

1998. Lotul este format din 72 de femei (din care 20 cu BH) și 55 de bărbați (din care 21 cu BH), cu vârste cuprinse între 16-81 de ani (vârsta medie 49,3 ani). Subtipurile histologice ale LM luate în studiu sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Subtipurile histologice ale limfoamelor studiate

LMNH (N=86)	BH (N=41)	
MALIGNITATE SCĂZUTĂ (N=14)		
- izomorf LLC	4	Predominanță limfocitară
- cu celule mici clivate+ cu celule mari	10	5
MALIGNITATE INTERMEDIARĂ (N=66)		Scleroză nodulară
- folicular cu celule mari	8	6
- difuz cu celule mici și mari	48	
- difuz cu celule mari	10	Celularitate mixtă
		24
MALIGNITATE CRESCUTĂ (N=6)		
- imunoblastic	4	Depleție limfocitară
- limfoblastic	2	6

LLC= leucemie limfocitară cronică

Pentru studierea sindromului anemic au fost culese datele anamnestice și cele reieșite din documentația existentă la bolnav (bilete de externare, analize efectuate ambulator în Cabinetul de Hematologie sau în alte instituții medicale). Principalele investigații au urmărit evoluția valorilor hemoglobinei, hematocritului, a aspectului frotiului periferic și mielogramei, determinarea sideremiei, a unor teste investigatorii ale hemolizei și posibilele modificări imunologice.

Au fost studiați următorii parametri:
-incidența sindromului anemic în momentul prezentării bolnavului la medic și pe parcursul evoluției LM;

-factorii și mecanismele răspunzătoare de apariția unui sindrom anemic în LM;
-caracterele anemiei din LM;
-incidența și caracterele hemolizei autoimune în evoluția LM.

REZULTATE OBTINUTE

1. Studiind prezența sindromului anemic în momentul prezentării bolnavului la medic (Tabelul II) se constată că acesta este întâlnit în 12,59% din cazuri (16 din cei 127 de bolnavi). Incidența anemiei este mai crescută în LMNH (13,95%) decât în BH (9,75%).

Cauzele care explică apariția sindromului anemic în LMNH sunt reprezentate de infiltrarea medulară de boală (11,62%) și de sângerările gastro-intestinale (2,32%), pe când în BH, în acest stadiu al clarificării diagnosticului, anemia este explicată prin afectarea reutilizării fierului (dovedită prin creșterea feritinei serice, scăderea sideremiei și constatarea fierului blocat în macrofagele medulare).

Tabelul II. Sindromul anemic în LM în momentul prezentării bolnavului la medic

TIPUL LM	NR. CAZURI	CAZURI CU ANEMIE	CAUZA ANEMIEI
LMNH	86	12 (13,95%)	- afectarea măduvei osoase: 10 (11,62%) - sângerare digestivă: 2 (2,32%)
BH	41	4 (9,75%)	- afectarea reutilizării Fe (Fe scăzut, feritină crescută, Fe în macrofage): 4 (9,75%)
TOTAL	127	16 (12,59%)	

2. În evoluția LM se constată o creștere semnificativă a incidenței sindromului anemic, în stadiile avansate acesta fiind întâlnit la 94,18% din bolnavii cu LMNH și la 46,34% din bolnavii cu BH. Cauzele producerii anemiei în LMNH (Tabelul III) sunt reprezentate de: efectul terapiei citostatice, afectarea mobilizării fierului și a reutilizării lui din rezervele macrofagice, infiltrarea medulară de boală, hemoliza autoimună, sângerările gastro-intestinale sau hipersplenismul.

Tabelul III. Sindromul anemic în evoluția LMNH (81 din 86 cazuri=94,18%)

MECANISMUL PRODUCERII ANEMIEI	NR.	%
Secundară tratamentului	75	92,59
Afectarea mobilizării și reutilizării Fe	72	88,88
Infiltrare medulară	36	44,44
Hemoliză	8	9,87
Sângerări gastro-intestinale	7	8,64
Hipersplenism	4	4,93

Frecvent, în producerea sindromului anemic din LMNH se asociază mai multe mecanisme (Tabelul IV). În 69,13% din LMNH sindromul anemic este cauzat de efectul tratamentului citostatic asociat afectării metabolismului fierului, iar în 41,97% din cazuri la efectele tratamentului citostatic se asociază infiltrarea de boală a măduvei osoase.

Tabelul IV. Mecanisme asociate în producerea sindromului anemic în LMNH.

MECANISME ASOCIATE	NR.	%
Efectul tratamentului citostatic + afectarea metabolismului Fe	56	69,13
Efectul tratamentului citostatic + infiltrarea de boală a M.O.	34	41,97
Infiltrarea M.O. + sângerări gastro-intestinale	5	6,17
Hemoliză + hipersplenism	3	3,70

MO = măduva osoasă

În BH, sindromul anemic este prezent (în evoluție) în 46,34% din cazuri, cel mai adesea în stadiile III-IV și în tipurile histologice cu celularitate mixtă sau cu depleție limfocitară (Tabelul V).

Tabelul V. Incidența anemiei în BH (19 cazuri; 46,34%)

DUPĂ STADIUL BOLII		DUPĂ TIPUL HISTOLOGIC	
Nr.	%	Nr.	%
St. I	---	PL	2 10,52
St. II	3 15,78	SN	2 10,52
St. III	11 57,89	CM	12 63,15
St. IV	5 26,31	DL	3 15,78
TOTAL	19 100,00	TOTAL	19 100,00

Cea mai frecventă cauză a anemiei din BH (Tabelul VI) o reprezintă efectul polichimioterapiei citostatice asupra măduvei osoase (84,21%), frecvent asociat cu afectarea reutilizării fierului (68,42%) sau cu deficitul nutrițional.

Tabelul VI. Mecanismele anemiei în BH (19 cazuri)

MECANISMUL	NR.	%
Secundar terapiei citostatice	16	84,21
Afectarea reutilizării Fe	13	68,42
Deficite nutriționale	10	52,63

3. *Caracterele anemiei din LM studiate în cazuistica noastră sunt prezentate în tabelul VII. Se observă că în LMNH, cel mai adesea, anemia are caracter hipocrom-microcitar (50,61%) sau normocrom-normocitar (38,27%); în 11,11% din cazuri este prezent aspectul macrocitar (prin deficit relativ de acid folic). În 52,63% din cazurile cu BH anemia are caracter normocrom-normocitar. Luând în studiu numărul total al cazurilor cu LM, se constată că cel mai adesea (46%) anemia are caracter hipocrom-microcitar.*

Tabelul VII. Caracterele anemiei în limfoamele maligne

CARACTERUL ANEMIEI	LMNH (N=81)	BH (N=19)	TOTAL (N=100)
Normocromă-normocitară (CHEM + VEM normale)	31 (38,27%)	10 (52,63%)	41
Hipocromă-microcitară (CHEM + VEM scăzute)	41 (50,61%)	5 (26,31%)	46
Macrociară (VEM crescut) (st. avansate; deficit foliați)	9 (11,11%)	4 (21,05%)	13

4. *Incidența și caracterele hemolizei autoimune în evoluția LM sunt prezentate în tabelul VIII. Hemoliza autoimună este întâlnită în LMNH foliculare cu celule mici și în cele imunoblastice și limfoblastice; în 62,5% din cazurile cu hemoliză autoimună au fost prezente și aglutinine la rece, iar în 37,5% din cazuri aceasta este asociată cu o*

trombocitopenie autoimună. În BH nu am întâlnit cazuri cu hemoliză autoimună.

Tabelul VIII. Hemoliza în LMNH autoimună

Testul Coombs + în 8 cazuri (9,30%)	
- LM imunoblastice:	2 cazuri
- LM limfoblastice:	1 caz
- LM foliculare cu celule mici:	5 cazuri
• Test Coombs + + aglutinine la rece:	
- LM cu malignitate crescută:	3 cazuri
- LM izomorf LLC:	2 cazuri
	5 cazuri = 5,81%
• Test Coombs + + trombocitopenie autoimună:	
- LM izomorf LLC:	2 cazuri
- LM imunoblastic:	1 caz
	3 cazuri = 3,48%

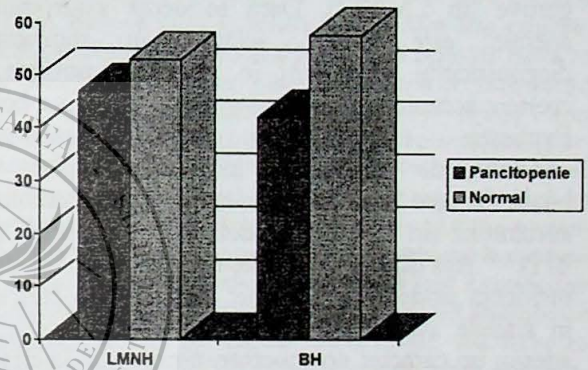


Figura 1. Pancitopenia în evoluția LMNH și BH (LMNH: 38 din 81=46,91%; BH: 8 din 19=48,10%)

5. Atât în LMNH cât și în BH, terapia citostatică și infiltrarea limfomatoasă medulară explică existența unei pancitopenii (în 46,91% din LMNH și în 42,10% din BH) (Figura 1).

DISCUȚII

Apariția unui sindrom anemic în evoluția LM reprezintă un eveniment cu importanță deosebită pentru aprecierea prognosticului bolii. Frecvent, acest sindrom este prezent încă de la prezentarea bolnavului la medic, ceea ce face ca orientarea diagnostică să fie înspre un LMNH sau înspre un stadiu avansat al limfoproliferării. De regulă, în BH anemia nu este evidențiată în stadiul incipient al bolii, ea fiind prezentă doar odată cu invadarea măduvei osoase de către proliferarea malignă în stadiile avansate (cu semnificație de gravitate crescută). În LMNH, boala fiind de la început generalizată ca urmare a prezenței în circulație a limfocitelor maligne, anemia este o manifestare frecvent constatată încă de la prezentarea bolnavului la medic. Mai mult, uneori poate fi depistată o anemie cu

caracter hemolitic chiar cu câteva luni sau ani de zile înainte de diagnosticarea LMNH. De menționat că acest tip de anemie îmbracă cel mai adesea un caracter de hemoliză autoimună, cu test Coombs pozitiv, frecvent asociat cu alte perturbări imunologice (asocierea unei trombocitopenii autoimune sau a aglutininelor la rece).^{7,8} Aceste aspecte au fost constatate și în studiul nostru, la 8 cazuri de LMNH. Hemoliza autoimună nu apare decât excepțional în BH, evidențierea ei orientând diagnosticul, de regulă, înspre un alt tip de limfoproliferare (cel mai adesea un LMNH sau o leucemie limfocitară cronică).

Cauzele sindromului anemic apărut în LM sunt multiple și adesea asociative. În stadiile incipiente ale bolii acestea sunt reprezentate de afectarea reutilizării fierului (în BH) sau de infiltrările măduvei osoase cu celule limfomatoase și de sângerările digestive (în LMNH). Dacă incidența sindromului anemic este relativ scăzută în momentul diagnosticului (îndeosebi în BH), ea cunoaște o creștere accentuată odată cu evoluția în timp a bolii. Explicația este dată de efectul tratamentului citostatic, de accentuarea infiltrării medulare de boală, la care se asociază intensificarea hemolizei autoimune (în LMNH) și deficitul nutrițional (în BH).^{9,10} Așa după cum a reieșit și din studiul nostru, incidența sindromului anemic este net mai crescută în stadiile avansate de boală; anemia are, cel mai adesea, un caracter normocrom-normocitar în BH și un aspect hipocrom-microcitar în LMNH.

Cazurile de BH și de LMNH în evoluția cărora sindromul anemic este constat precoc sau cele care evoluează cu un sindrom anemic persistent (uneori chiar cu necesitatea corectării acestuia prin tratament substitutiv) au, de regulă, o evoluție mai nefavorabilă.^{11,12} Se poate astfel aprecia că anemia se constituie într-un important factor cu valoare prognostică; de aceea, cunoașterea particularităților clinice și patogenetice ale sindromului anemic din LM are importanță în orientarea atitudinii terapeutice și în aprecierea evoluției bolii.

CONCLUZII

1. În LM poate fi constatată prezența unui sindrom anemic, încă din momentul diagnosticului (mai frecvent în LMNH decât în BH), în 10-15% din cazuri. Incidența acestuia crește semnificativ odată cu evoluția LM, în stadiile avansate fiind întâlnit în 94,18% din LMNH și în 46,34% din cazurile cu BH.

2. În producerea anemiei din LM participă mai mulți factori, cei mai importanți fiind efectul terapiei citostatice asupra măduvei osoase, perturbările în metabolismul și reutilizarea fierului și infiltrarea medulară de boală (în unele cazuri răspunzătoare de producerea unei pancitopenii).

3. Cel mai adesea anemia are un caracter hipocrom-microcitar. Hemoliza autoimună apare în LMNH (9,30% din cazuri).

4. Cunoașterea particularităților clinice și patogenetice ale sindromului anemic din LM are importanță în orientarea atitudinii terapeutice corespunzătoare și se constituie într-un important factor prognostic.

BIBLIOGRAFIE

1. CARCASSONE Y, LEJEUNE C - *Les lymphomes non Hodgkiniens*, Gazette Medicale, 1990, 97:55-59
2. PORTLOCK S C - *Non-Hodgkin's lymphomas*, in "Cecil Textbook of Medicine" (ed. Bennet J.C. & Plum F), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, 951-954
3. URBA W, LONGA D L - *Hodgkin's disease*, N Engl J Med, 1992, 326:678
4. CARDE P, BURGERS J M V, HENRY-AMAR et al - *Clinical stage I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors*, J Clin Oncol, 1988, 6:239-252
5. WILLIAMS S F, GOLUMB HM (EDS) - *Non-Hodgkin's lymphoma*, Semin Oncol, 1990, 17:1-5
6. DORNER R, SACHS V - *Die autoimmunhämolytische Anämie*, DMW, 1988, 113:2017-2023
7. HAGEMAISTER F B - *Hodgkin's disease: challenges in diagnosis, staging, and treatment*, Diagn Oncol, 1994-95, 4:33-47
8. DIEHL V, REUB K, ENGERT A et al - *Current clinical trials in Hodgkin's disease*, Ann Oncol, 1996, 7:105-113
9. MONTEVERDE A, RIVANO M T, AALLEGRA G C et al - *Essential mixed cryoglobulinemia, type II: a manifestation of a low-grade malignant lymphoma?*, Acta Haematol, 1988, 79:20-25
10. SPIVAK J L - *Cancer-related anemia: its causes and characteristics*, Semin Oncol, 1994, 21:3-8
11. PORTLOCK S C, YAHALOM J - *Hodgkin's Disease*, in "Cecil Textbook of Medicine" (ed Bennet J C & Plum F), W B Saunders Co, Philadelphia, 1996:951-964
12. SHIPP A MARGARET - *Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphoma: who has high-risk disease?*, Blood, 1994, 83:1165-1173

Durerea cronică în cancer - cunoștințe și atitudini în asistența medicală de bază

Romanța Lupșa, Csiki Csongor, Radu Demian

Autorii au evaluat cunoștințele și atitudinea medicilor de familie cu privire la tratamentul durerii în cancer, importanța opioidelor și asocierilor medicamentoase în calmarea durerii. Au fost chestionați 43 medici de medicină generală, participanți la un seminar de geriatrie și îngrijire paliativă, înainte și după un curs despre tratamentul durerii cronice în cancer. Am comparat răspunsurile date la un set de 9 întrebări, înainte și după curs. După opinia majorității participanților (79,06% înainte și 86,66% după curs) durerea în cancer se poate trata. Procentul celor care consideră că în analgezie se folosesc opioide asociate cu neopioide și adjuvante psihotrope a crescut în urma audierii cursului de la 39,5% la 80%. Legea stupefiantelor era cunoscută doar de 53,48% din participanți. A reieșit că nu se cunosc îndeajuns efectele secundare ale morfinei și nici asocierile medicamentoase eficiente. Toți participanții au fost de acord cu necesitatea introducerii unui curs postuniversitar despre tratamentul durerii în cancer. În concluzie, cunoștințele medicilor privind tratamentul durerii sunt insuficiente iar instruirea teoretică și practică în acest sens este o necesitate, cu atât mai mult cu cât în lipsa unor instituții de tratament paliativ în țara noastră, tratamentul durerii cronice se face la domiciliu de către medicul de familie.

Cuvinte cheie: medic de familie, educație, paliativ, opioide, adjuvante

We want to evaluate the knowledge and attitudes of general practitioners connected to the cancer pain treatment with opioids and adjuvants for analgesic effect. There were questioned 43 GP's who were attending a one day course on palliative care. We compared the answers before and after the course, and we expressed the results in percentage. According to the opinion of most doctors, 79,06 (before) and 86.66% (after), cancer pain is treatable. Before the course, 39,5% of participants considered that opioids have to be used for cancer pain treatment alone or associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and psychotropic adjuvants. After the course this percentage grew up to 80%. Only 53,48% of GP's knew the legislation on using opioids. There is a lack of knowledge on side effects of morphine. All the participants agreed to the importance of a course based on this topic. Our conclusion is that GP's lack knowledge on cancer pain treatment, on using opioid analgesics and other drugs for cancer pain relief. We have to change the attitudes concerning cancer pain management by doctors, nurses and other health care workers because in Romania there are not any hospices yet, or specially trained medical staff in this field.

Key words: general practitioners, education, palliation, opioids, adjuvants

OMS-ul a definit îngrijirea paliativă ca fiind o îngrijire activă totală ce se acordă bolnavilor a căror boală nu mai răspunde la tratamentul curativ.^{1,2} Scopul acestei îngrijiri este combaterea durerii și a altor simptome, acordarea ajutorului pentru rezolvarea problemelor psihologice, sociale și spirituale ale bolnavului.

Durerea este simptomul cel mai chinuitor al unui bolnav cu cancer, deci combaterea durerii este scopul principal care se urmărește prin îngrijirea paliativă, pentru ameliorarea calității vieții.

Pentru atingerea acestui scop, cea mai importantă treaptă este acumularea și îmbunătățirea cunoștințelor profesionale privind toate aspectele

durerii, de la mecanismele fiziopatologice, diferitele tipuri de durere, caracteristicile durerii, până la cunoașterea tuturor modalităților de analgezie.³ Utilizarea morfinei pentru calmarea durerii din cancer are importanță majoră, sub toate aspectele sale: când se administrează opioidele, care este doza corespunzătoare, câte doze se administrează, efecte secundare, asocieri medicamentoase eficiente.^{4,5}

Scopul lucrării a fost evaluarea cunoștințelor privind durerea și analgezia, a unui număr de medici de medicină generală, participanți la un seminar despre paliativ și tratamentul durerii în cancer.

MATERIAL ȘI METODĂ

Chestionarele au cuprins 13 întrebări privind tema de mai sus, dintre care 4 se refereau la importanța îngrijirii paliative, iar 9 întrebări erau din domeniul durerii în cancer. La

aceste chestionare au răspuns 43 medici de medicină generală, înainte și după un curs intitulat "Tratamentul durerii și a altor simptome în cancer".

REZULTATE

La prima întrebare, dacă durerea din cancer se poate trata, nu se poate trata sau dacă este acceptată de către bolnav, au răspuns corect 79,86% dintre participanți înainte de curs și 86,66%, după curs. După opinia a 16,27% respectiv 13,33%, durerea este acceptată de bolnav.

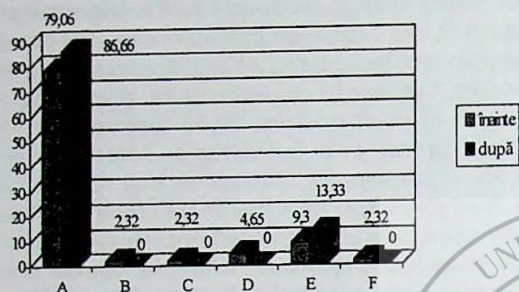


Figura 1. Durerea în cancer se poate trata? A=se poate trata, B=nu se poate trata, C=este acceptată de bolnav, D=B+C, E=A+C, F=nu știu

Întrebarea a doua se referea la tratamentul durerii în cancer cu AINS, opioide și adjuvante psihotrope. Combinația AINS cu opioidele a fost considerată corectă de 58,13% iar asocierea acestora cu adjuvante psihotrope de către 39,5% dintre participanți, procent care, după curs, a crescut la 80%.

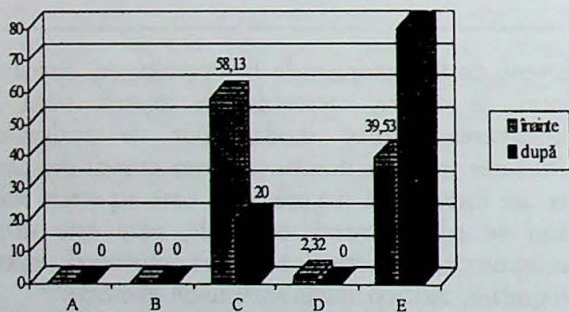


Figura 2. Tratamentul durerii din cancer se poate face cu: A=numai cu analgetice cu neopioide, B=numai cu analgetice opioide, C=asocierea celor două, D=adjuvante psihotrope, E=analgetice neopioide, opioide și adjuvante psihotrope

La întrebarea a treia, dacă au prescris morfină bolnavului cu cancer, au răspuns pozitiv 72,9% dintre participanți, au afirmat că au rețineri 2,32% dintre ei, iar restul de 25,58% nu au prescris morfină.

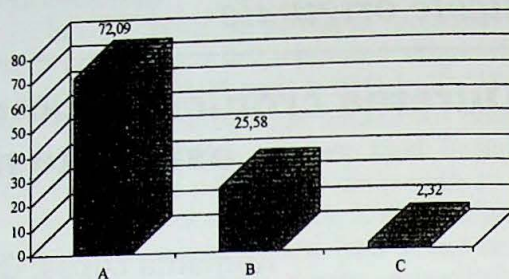


Figura 3. Ai prescris morfină bolnavilor cu cancer? A=DA, B=NU, C=am rețineri

Întrebarea a patra se referea la cunoașterea legii stupefiantelor. 53,48% dintre participanți cunosc legea nr. 73 din 1969.

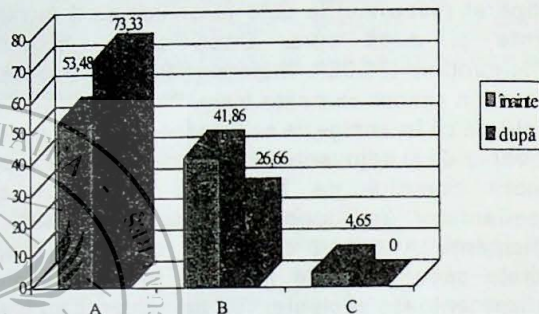


Figura 4. Cunoașteți legea stupefiantelor? A=DA, B=NU, C=nici un răspuns

Întrebarea a cincea se referea la stadiul bolii canceroase în care este indicată administrarea morfinei. 41,86% sunt de părere că administrarea morfinei este indicată în stadiul inițial al durerii, iar 34% recomandă morfina doar înainte de deces.

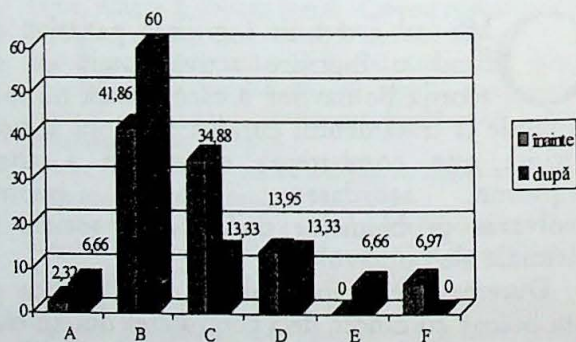


Figura 5. Când se administrează morfina în cancer? A=stadiu inițial de boală, B=stadiu inițial cu durere, C=înainte de deces, D=stadiu inițial al durerii și înainte de deces, E=A+B+C, F=nici un răspuns

La întrebarea a șasea, dacă există durere în cancer care nu reacționează la morfină, au răspuns afirmativ 60,46% din participanți înainte de curs. Procentul celor care afirmă că

nu există durere în cancer care să nu se amelioreze la morfina a scăzut de la 20% înainte de curs, la 0% după.

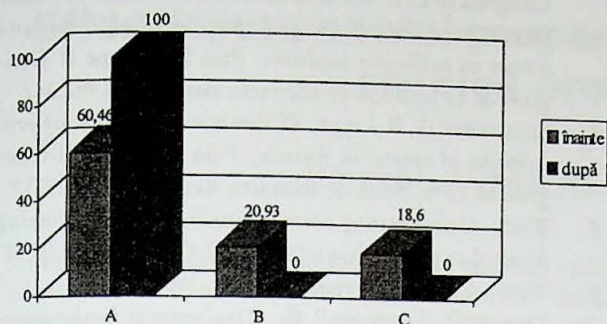


Figura 6. Există durere în cancer care nu reacționează la morfina? A=DA, B=NU, C=nu știu

Întrebarea a șaptea se referea la grupele de medicamente cu care se poate asocia morfina. Dacă inițial opiniile erau foarte împărțite, după curs 93,33% dintre participanți au considerat că morfina se poate asocia cu oricare din următoarele: antiinflamatoare nesteroidice, antidepresive, anticonvulsivante, anxiolitice. Din reprezentarea grafică de mai jos lipsesc răspunsurile care au indicat alte asocieri medicamentoase decât cele enumerate mai înainte.

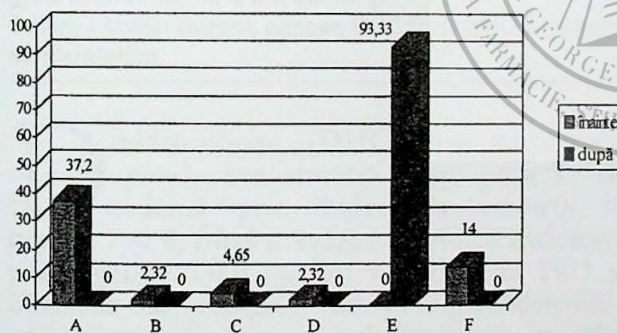


Figura 7. Cu ce se poate asocia morfina? A=analgetice neopioidice, B=antidepresive, C=anxiolitice, D=anticonvulsivante, E=cu oricare dintre A,B,C,D, F=asociații cu Fortral

La întrebarea a opta, principalele efecte secundare nominalizate ale morfinei erau: euforia, depresia respiratorie, greața, voma, constipația. După curs, 80% dintre participanți au considerat că toate acestea pot fi efecte secundare ale morfinei.

La întrebarea a noua, referitoare la necesitatea introducerii unor cursuri postuniversitare privind paleția și tratamentul durerii în cancer, 95,34% și respectiv 100% au răspuns afirmativ.

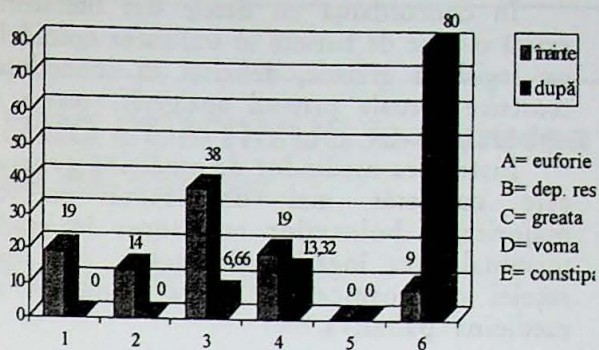


Figura 8. Care sunt principalele efecte secundare ale morfinei? 1=unul dintre ele, 2=două dintre ele, 3=trei dintre ele, 4=patru dintre ele, 5= nici unul, 6=toate cinci

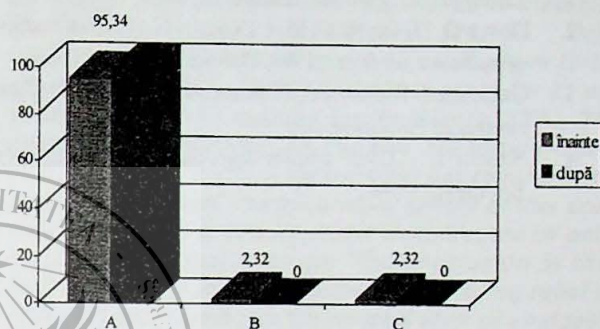


Figura 9. Este absolut necesar un curs post universitar despre paleție și tratamentul durerii în cancer? A=DA, B=NU, C=nu știu

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Deși numărul medicilor chestionați nu a fost prea mare, prin compararea răspunsurilor date înainte și după un curs cu tematică de paleție și analgezie în cancer, se pot trage următoarele concluzii:

1. Nu se cunoaște legea stupefiantelor decât de aproximativ 50% din medicii de medicină generală.

2. Numai 72% dintre aceștia au prescris morfina bolnavilor cu cancer.

3. În ceea ce privește asocierea morfinei cu antiinflamatoare nesteroidiene, dar și cu adjuvante psihotrope, s-a observat schimbarea semnificativă a opiniei participanților de la 39,53% la 80%.

4. Nu se cunosc îndeajuns efectele secundare ale morfinei.

5. Morfina se poate administra din stadiile inițiale ale bolii canceroase, fapt cunoscut de numai 41,86% dintre participanți.

Aceste concluzii sugerează importanța deosebită pe care ar avea-o instruirea medicilor din rețeaua sanitară cu privire la tratamentul durerii în cancer.^{6,7}

În concordanță cu datele din literatură^{1,8} există o serie de bariere în utilizarea opioidelor ca: legislația greoaie, deficitul în cunoștințele teoretice actuale privind analgezia, teama de opioide și altele.

Instruirea medicilor de medicină generală este cu atât mai importantă cu cât majoritatea bolnavilor cu cancer în stadiu terminal sunt îngrijiți de aceștia, din lipsa rețelei de hospice-uri sau a unităților de medicină paliativă.^{9,10,11}

BIBLIOGRAFIE

1. TWYGCROSS R G - *Pain relief in advanced cancer*, Churchill Livingstone, London- Edinburgh, 1994
2. DOYLE D, HANKS W C, MAC DONALD N - *Oxford textbook of palliative medicine*, 1993, Oxford University Press
3. GROUND, L RADBRUCH, R SABATOWSKI - *The role of pain centres in Palliative care*
4. SANDU L - *Cum tratăm durerea?*, Ed II-a, Teora, București, 1996
5. JAIRO MOYANO, FRANKLIN RUIZ, ANNELI VAINIO - *Tendencies, attitudes and practices in the treatment of cancer pain in Columbia: Results of a survey* - Pain in Europe II Congress of EFic, Book of abstracts, Barcelona 1997:234
6. DEVULDER - *Knowledge and attitudes of physicians and nurses in palliative medicine*, Pain in Europe II Congress of EFic, Book of abstracts, Barcelona 1997:342
7. BERNATZKY G, R LIKAR, W PIPAM - *Evaluation of prescription of opiates in Austria*, Pain in Europe II Congress of EFic, Book of abstracts, Barcelona 1997:3317
8. WHO - *Collaborating centre for palliative care*, Looking forward to cancer pain relief for all, Oxford, 1997:9- 42
9. WHO - *Cancer pain relief*, Geneva, 1996
10. ZYLICUZ Z, TWICROSS R G - *Oral opioids in the treatment of cancer pain*, Nether J Med, 1991, 39:108- 114
11. *Opioids in Pain Management*, 1-st International Pain Center Symposium, abstracts, 4-5 May, 1996, Copenhagen, Denmark



Eficacitatea noului preparat DHC CONTINUS în durerea cronică produsă de cancer

Romaņa Lupşa, Radu Demian, Csiki Csongor

Autorii au urmărit eficacitatea noului derivat opioid semisintetic DHC CONTINUS în calmarea durerii produse de cancer, la 46 pacienţi cu durere cronică, internaţi în Clinica Oncologie Târgu-Mureş. Durerea acestor bolnavi a fost cauzată de procesul tumoral cu extensie locală la 52,1%, de boala metastatică osoasă 21,7% şi de alte tipuri de metastaze la 26,1% din cazuri. Preparatul DHC CONTINUS, administrat la intervale de 12 ore, s-a dovedit eficace în doză de 120 mg/zi la 21 bolnavi (45,6%), 180 mg/zi la 6 bolnavi (13%), 240 mg/zi la 18 bolnavi (39,1%) şi 270 mg/zi la 1 bolnav (2,1%). Din numărul total de bolnavi, 28,2% nu au necesitat medicaţie analgetică. Efectele secundare de tip greaţă, vomă, constipaţie au fost combătute cu medicaţie antiemetică şi laxative. Din aceste date reiese că preparatul DHC CONTINUS s-a dovedit foarte eficace în tratamentul durerii cronice produse de cancer, pe treapta a doua a analgeziei, fiind bine tolerat de 80,4%, moderat tolerat de 13% şi greu tolerat de 6,5% din pacienţi.

Cuvinte cheie: durere, cancer, DHC CONTINUS, opioide semisintetice.

The authors studied the efficacy of the semi-synthetic opiate derivative DHC CONTINUS in chronic cancer pain relieve, on 46 patients admitted in the Oncology-Radiotherapy Clinic from Tg. Mureş. Pain was caused by: locally extended tumours (52,1%), bone metastasis (21,7%), other metastasis (26,1%). DHC CONTINUS, administered every 12 ours, prove to be efficient in the followed doses: 120 mg/day for 21 patients (45,6%), 180 mg/day for 6 patients (13%), 240 mg/day for 18 patients (39,1%) and 270 mg/day for 1 patient (2,1%). 28,2% of patients did not require analgesic combination. The secondary effects of this drug (nausea, vomiting, constipation) were treated by antiemetics and laxative drugs. The conclusion is that DHC CONTINUS is very effective in providing relief of chronic cancer pain, on the second step of analgesic ladder. Its tolerability was good in 80,4% of cases, acceptable in 13% of cases, and bad in 6,5% of cases.

Key Words: pain, cancer, DHC CONTINUS, semi-synthetic opiate derivative.

Dihidrocodeina (DHC) este un derivat opioid semisintetic care diferă de codeină prin hidratarea acesteia în poziţia 7 şi 8, fiind prevăzută cu efecte antitusive şi analgetice. DHC a fost sintetizat în 1911 şi introdus ca antitusiv în 1913. Proprietăţile analgetice au fost descrise de Heinroth în 1926, dar ca analgetic s-a folosit în Anglia din 1957. Conform celor trei trepte de analgezie stabilite de OMS, DHC-ul combate durerea moderată spre severă fiind analgeticul ales pentru treapta a doua de durere (pe lângă Tramadol, Fortral şi dextropropoxifen).^{2,3,11,12} Efectul analgetic al DHC-lui este cam 1/6 din cel al morfinei - analgezia produsă de 50 mg DHC este echivalentă cu 100 mg petidină (Mialgin) sau 50 mg pentazocină. Este bine tolerat de organism, dar poate produce greaţă, vomă trecătoare şi frecvent constipaţie.^{1,8} Efectul său analgetic este mai eficient în combinaţii cu antiinflamatoare

nesteroidice şi paracetamol. În România, preparatul DHC-continus (tablete a 60 mg, 90 mg, 120 mg) a fost pus în circulaţie la începutul anului 1998. Având în vedere importanţa menţinerii calităţii vieţii prin calmarea durerii la bolnavii cu cancer, am urmărit eficacitatea acestui preparat la bolnavii internaţi în Clinica de Oncologie Târgu-Mureş.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat în Clinica de Oncologie Târgu-Mureş în perioada 1.01.1998 - 31.12.1998. Preparatele folosite conţin dihidrocodeină sub formă de comprimate cu cedare lentă, de 60 mg, 90 mg, 120 mg.

Au fost incluşi în studiu pacienţii cu durere cronică, moderată spre severă, produsă de orice tip de cancer, care nu mai reacţionează la antiinflamatoare nesteroidiene. Pacienţii incluşi în studiu au fost de ambele sexe, având vârsta de peste 40 ani capabili să ia DHC pe cale orală şi care au beneficiat de un tratament antialgic cu o durată mai mare de 6 zile. Cei 46 bolnavi

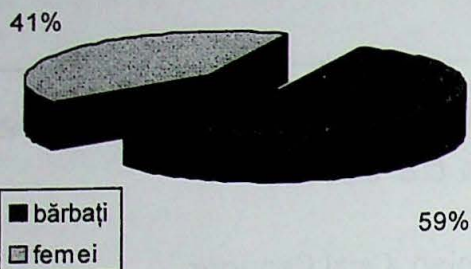


Figura 1. Repartiția bolnavilor pe sexe

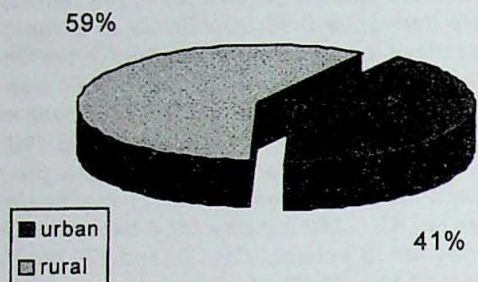


Figura 2. Repartiția pacienților pe medii: rural și urban

incluși în studiu au provenit din mediul urban - 18 (39,1%) și rural - 26 (60,9%) (Figura 2). Un număr de 18 (39,1%) pacienți au fost de sex feminin și 26 (60,9%) de sex masculin (Figura 1).

Pe categorii de vârstă, majoritatea pacienților luați în studiu (47,8%) au fost între 60-70 ani (Tabelul I, Figura 3 și 4).

Tabelul I. Repartiția bolnavilor în funcție de vârstă.

Vârsta pacienților (ani)	Cifre absolute	Procente
până la 20	-	0 %
20-40	-	0 %
40-50	5	10,8 %
50-60	10	21,7 %
60-70	22	47,8 %
peste 70	9	19,5 %

Extensia bolii canceroase cauzatoare de durere a fost diferită la cei 46 bolnavi, fiind urmărită evoluția locală a bolii sau diseminarea la distanță (metastaze osoase și alte localizări). Astfel, 24 bolnavi (52,1%) au prezentat evoluție locală a bolii, 8 (17,4%) metastaze osoase, 2 (4,3%) determinări osoase în cadrul mielomului multiplu, iar 12 bolnavi (26,1%) alte tipuri de metastaze (cerebrale, hepatice, pulmonare, cutanate).

Preparatul DHC CONTINUS s-a administrat de 2 ori pe zi, la intervale de 12 ore, în doza inițială de 120 mg/zi la majoritatea bolnavilor. În cazul persistenței durerii, înaintea momentului fixat pentru administrare (orele 8 și 20) doza a fost mărită individual în vederea menținerii analgeziei.

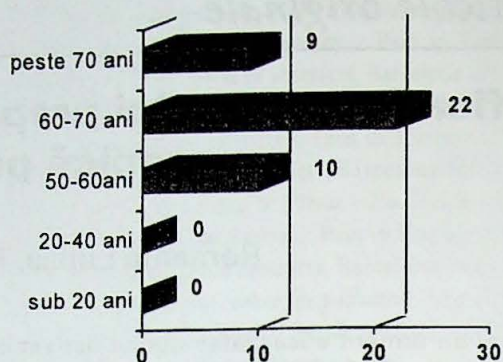


Figura 3. Repartiția pe grupe de vârstă (număr de pacienți)

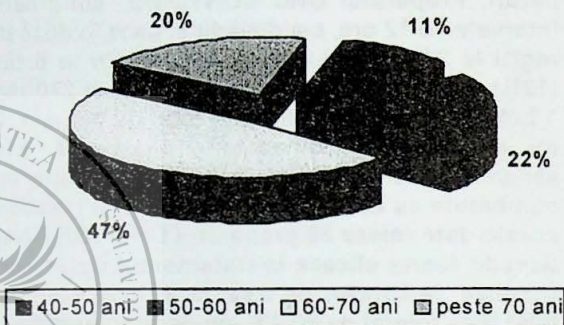


Figura 4. Repartiția pe grupe de vârstă (procente)

Comedicația a constat în administrarea la nevoie a analgeticelor antiinflamatoare nesteroidice, antiemetice, laxative și a altor medicamente introduse anterior studiului datorită unor boli cronice (antihipertensive, diuretice, cardiotonice, etc).

Metoda de evaluare a intensității durerii a constat în aprecierea de către medic, o dată pe zi, a severității durerii folosind o scară verbală descriptivă cu patru gradații: 0=fără durere, 1=durere ușoară, 2=durere moderată, 3=durere severă. Evaluarea s-a făcut pe baza datelor oferite de pacienți care la rândul lor au utilizat scara vizuală analogă a durerii, cu 10 gradații (1-10 cm). Corelarea rezultatelor numerice cu scorurile acordate pe baza scării vizuale analoge s-a făcut după următoarea gradație: 0-1 cm= scor 0; 2-3-4-5 cm= scor 1; 6-7-8 cm= scor 2, iar 9-10 cm= scor 3.

Efectele adverse s-au urmărit din punctul de vedere al tipului, severității și frecvenței acestora, fiind controlate și corectate zilnic cu medicație simptomatică corespunzătoare.

Eficacitatea tratamentului s-a evaluat sintetic, la terminarea studiului, luând în considerare siguranța și tolerabilitatea acestui preparat.

Tabelul II. Dinamica modificării dozelor de DHC CONTINUS

Doza finală	Nr. total de pacienți		Doză constantă	Doză inițială 120 mg/zi	Doză inițială 180 mg/zi
	cifre absolute	procente			
120 mg/zi	21	45,6%	21	-	-
180 mg/zi	6	13%	4	2	-
240 mg/zi	18	39,1%	10	8	-
270 mg/zi	1	2,1%	0	-	1

Tabelul III. Comedicația analgetică asociată

	Comedicația		Numărul de cazuri	%
	fără comedicație	analgetică		
comedicație cu un analgetic		analgetică	13	28,2
		un analgetic neopioid	14	30,4
		un antiinflamator nesteroidian	5	10,8
comedicație cu 2 analgetice		un adjuvant psihotrop	2	4,3
		fără adjuvante psihotrope	8	17,3
		cu adjuvante psihotrope	1	2,2
comedicație cu 3 analgetice		fără adjuvante psihotrope	1	2,2
		cu adjuvante psihotrope	2	4,3
		cu adjuvante psihotrope		

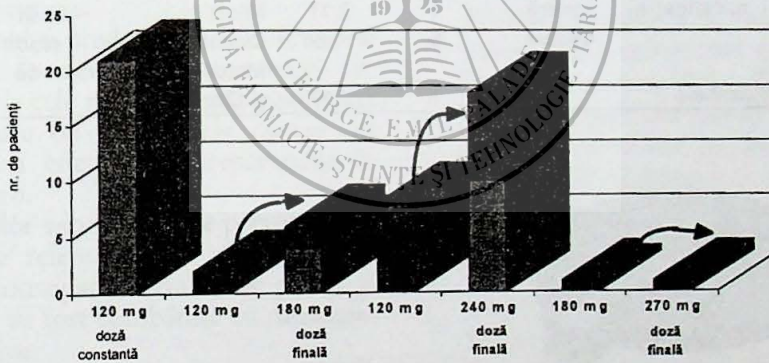


Figura 5. Dinamica modificării dozelor de DHC CONTINUS

REZULTATE

Din 46 bolnavi, 2 primiseră anterior Fortral sau Tramadol, fapt care a dus la începerea tratamentului cu DHC în doză mai mare de 120 mg/zi. Urmărit în cursul tratamentului doza de DHC necesară pentru analgezie, la 35 bolnavi nu a fost necesară mărirea dozei, iar la 11 bolnavi s-a mărit doza cu 50% sau 100%.

La un pacient a fost sistată administrarea DHC-lui, înlocuindu-se cu Mialgin, iar într-un caz s-a schimbat medicația pe Fortral (pentazocină).

Dozele zilnice maxime sunt cuprinse între 120 mg și 240 mg/zi, după cum se vede în tabelul II.

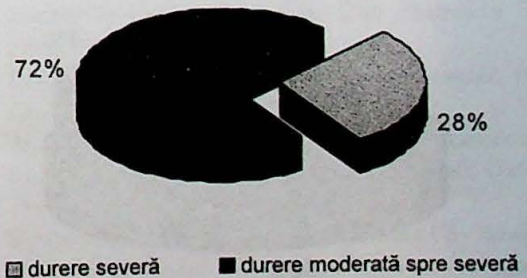


Figura 6. Intensitatea durerii la începerea tratamentului

Tabelul IV. Eficacitatea DHS CONTINUS în funcție de localizarea tumorii primare

localizarea tumorii primare	eficacitate foarte bună	eficacitate redusă	număr total de cazuri pe localizări
Bronhopulmonar	13	3	16
Digestiv	6	0	6
Mamar	2	2	4
Genital feminin	4	4	8
Genital masculin + urogenital	2	1	3
Meta. osoase cu punct de plecare neprecizat + mieloame multiple	3	0	3
Limfom non Hodgkin	1	0	1
Tumori cerebrale + meta cerebrale	0	3	3
Tumori ORL	0	1	1
Epitelioame	1	0	1

Tabelul V. Eficiența DHC CONTINUS în funcție de tipul durerii

Tipul de durere		Total pacienți	Eficacitate foarte bună	Eficacitate redusă
Durere somatică	nociceptivă	19	14	73,6%
	viscerală	14	12	85,7%
Durere neuropatică	neuropatică	4	0	0%
	mixtă	9	5	55,5%

Tabelul VI. Efectele secundare ale DHS CONTINUS

Efecte secundare		Nr. de pacienți	%	Medicație simptomatică	Număr total de pacienți în studiu	
greață și vărsături	severe	1	2,17	Torecan		46
	ușoare	1	2,17	Metoclopramid		
	constipație	severă	1	2,17	Miostin	
		ușoară	5	10,86	Ciocolax	
ambele		1	2,17	Metoclopramid și Ciocolax		

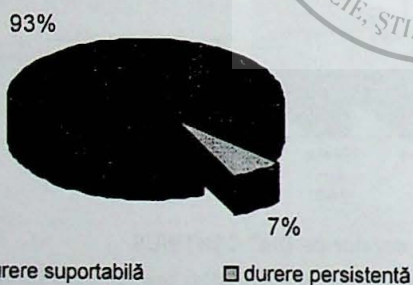


Figura 7. Intensitatea durerii la terminarea tratamentului

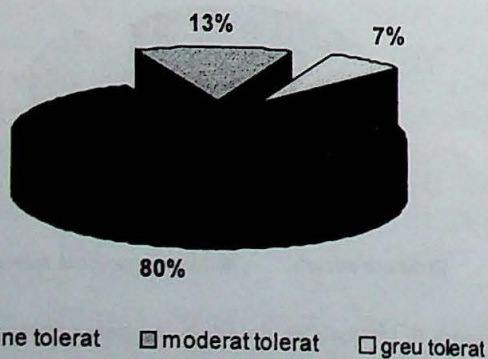


Figura 9. Tolerabilitatea preparatului de DHS continus

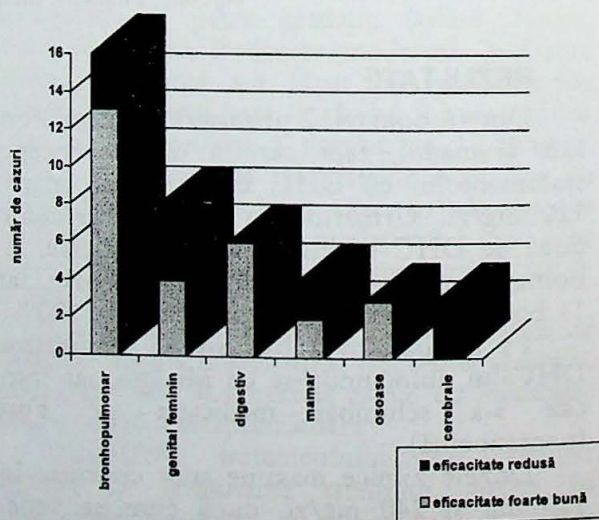


Figura 8. Eficiența DHC continus în funcție de principalele localizări tumorale

Comedicația analgezică asociată între două administrări de DHC CONTINUS (paracetamol, codamin, diclofenac, piafen, algocalmin, antalgic, fasconal și carbamazepină) a fost necesară la 32 bolnavi din 46, așa cum reiese din tabelul III.

Repartiția scorurilor analgezimetrice consemnate înaintea începerii tratamentului cu DHC CONTINUS ne arată următoarele: 13 bolnavi (28,2%) prezentau durere severă (9 și 10 pe scara vizuală analoagă a durerii), iar 33 (71,8%) prezentau durere moderată spre severă (6, 7 și 8 pe scara vizuală analoagă a durerii) (Figura 6).

Evaluarea finală a tratamentului ne arată că la 43 pacienți (93,5%) durerea a scăzut în intensitate, devenind suportabilă (0,1,2,3 și 4 pe scara vizuală analoagă a durerii), iar la 3 (6,5%) pacienți nu s-a obținut o ameliorare a intensității durerii, ceea ce a necesitat înlocuirea DHC-lui cu un alt analgic (Figura 7).

Analizând intensitatea durerii în funcție de localizarea tumorii primare și modificarea ei în cursul tratamentului, am obținut rezultatele următoare: cea mai bună eficacitate s-a obținut în cazul neoplasmelor bronhopulmonare și digestive, iar cea mai slabă eficacitate în cazul metastazelor cerebrale, a proceselor expansive intracraniene și a neoplasmelor ORL. În tabelul IV prezentăm eficacitatea DHC CONTINUS în funcție de localizarea tumorii primare.

Sub aspectul tipului predominant de durere și influențarea acesteia de medicamentul cercetat, am observat că rezultatele cele mai bune s-au obținut în cazul durerii produse de metastazele osoase. În tabelul V prezentăm eficacitatea preparatului în funcție de tipul durerii.

Incidența efectelor secundare este prezentată în tabelul VI din care reiese că cele mai frecvente fenomene au fost constipația, urmată de greață și vomă. Aceste efecte au fost combătute cu medicație antiemetică și laxative.

Din aceste date rezultă că preparatul DHC CONTINUS s-a dovedit foarte eficace la marea majoritate a pacienților, fiind bine tolerat de 37 bolnavi (80,4%), moderat tolerat de 6 bolnavi (13%) și greu tolerat de către 3 bolnavi (6,5%), după cum se vede în figura 9.

CONCLUZII

Numeroase studii efectuate în ultimii ani au clarificat aspectele farmacocinetice și terapeutice ale acestui preparat, fundamentând utilizarea lui în tratamentul durerii produse de cancer. Administrarea orală a DHC, pe lângă comoditatea conferită de preparatele retard, mai are și avantajul acțiunii de lungă durată, fără efectele secundare ale opioidelor.^{6,7}

Comparând rezultatele cercetării de față cu datele din literatură^{9,10} confirmăm părerea autorilor conform căreia administrarea

preparatului DHC CONTINUS reprezintă o medicație antialgică eficientă pe treapta a doua de analgezie stabilită de OMS,^{12,13} fiind bine tolerat de peste 80% a bolnavilor.

La nevoie, medicația cu DHC CONTINUS poate fi completată în mod util cu analgezice neopioide, antiinflamatoare nesteroidice administrate în intervalul dintre cele 2 doze zilnice sau chiar concomitent cu acest derivat opioid.^{4,5}

BIBLIOGRAFIE

- BRUERA E, SUAREZ-ALMAZOR M, VELASCO A, BERTOLINO M, ET AL - *The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review*, J Pain Symptom Manage 1994, 9:515-9
- CLEELAND CS, GONIN R, HATFIELD AK, ET AL - *Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer*, N Engl J Med 1994
- DOYLE D, HANKS GWC, MACDONALD N, EDS - *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford, England: Oxford University Press, 1993
- EMBEY-ISZTIN D - *A tumoros betegnek fájdalomcsillapítása*, Gyogyszereink, 1994, 44:105-109
- GALER BS, COYLE N, PASTERNAK GW, PORTENOY RK - *Individual variability in the response to different opioids: report of five cases*, Pain 1992, 49:87-91
- KAIKO R, LACOUTURE P, HOPF K, BROWN J, GOLDENHEIM P - *Analgesic onset and potency of oral controlled-release (CR) oxycodone and CR morphine*, Clin Pharmacol Ther 1996, 59:30, abstract
- KALSO E, VAINIO A - *Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain*, Clin Pharmacol Ther 1990, 47:639-46
- LEVY MH - *Constipation and diarrhea in cancer patients*. Cancer Bull 1991, 43:412-22
- PORTENOY RK, MIRANSKI J, THALER HT, ET AL - *Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer: prevalence, characteristics and effect*, Cancer 1992; 70:1616-24
- SUNSHINE A, OLSON NZ, COLON A, ET AL - *Onset and duration of analgesia for controlled release vs. immediate release oxycodone alone or in combination with acetaminophen in postoperative pain*, Clin Pharmacol Ther 1995, 57:137, abstract
- TWYXCROSS RG - *Pain relief in advanced cancer*, 1994, Churchill Livingstone, Edinburgh
- WHO - *Collaborating centre for palliative cancer care*, Looking forward to cancer pain relief for all, Oxford, 1997:9-42
- WOTERSPOON HA, KENNY GNC, MCARDLE CS - *Analgesic efficacy of controlled-release dihydrocodeine*, Anaesthesia, 1991, Volume 46, 95-917

Studiul clinic al preparatului oral MST-continus în cadrul medicației antialgice la canceroși

Romanța Lupșa¹, Radu Demian¹, Monica Popovici Marton²

Paralel cu progresele terapiei anticanceroase, introducerea preparatelor orale de morfină cu cedare controlată a însemnat un progres real pentru calmarea durerilor la canceroși. În studiu s-a utilizat preparatul MST-continus tablete cu 30 mg morfină sulfat pentahidrat. Cercetarea efectuată pe o perioadă de 1 an a cuprins 25 pacienți cu cancer în stadiu avansat, respectând criteriile de includere și de excludere ale protocolului. Din efectivul inițial, 19 bolnavi au parcurs integral perioada de 14 zile prevăzută în protocol; 6 cazuri au fost eliminate după 3-8 zile prin decesul cauzat de boala de bază. Intensitatea durerilor s-a urmărit zilnic cu scara verbală descriptivă și scala vizuală analogă. După o testare inițială, eficacitatea medicației s-a evaluat în ziua 8 și 14 a tratamentului. Preparatul s-a administrat la intervale de 12 ore, inițial 30 mg la cei netratați anterior cu opioide puternice și 60 mg la cei care primiseră în prealabil petidină sau morfină parenteral. Tratamentul s-a individualizat, modificându-se doza la 9 bolnavi, pentru calmarea durerii. Ca efecte adverse au apărut constipația, greața și voma, somnolența, de intensitate medie. În concluzie, MST-continus tablete asigură analgezie cu efecte secundare minime, la 90% din pacienții urmăriți.

Cuvinte cheie: durere, cancer, opioide orale, MST-continus

We performed a clinical study with sustained release morphine sulphate tbl. MST-continus with 30 mg of morphine sulphate penta-hydrate. It lasted 1 year involving 25 patients with cancer in advanced stage, with severe pain. The research was carried on according to the protocol criteria. From the initial number of cases, 19 patients completed the whole study period of 14 days stipulated in the protocol. Six patients were eliminated from the study after 3-8 days because they died of cancer. The intensity of pain was measured daily with a descriptive oral scale and visual analogue scale. After an initial testing the effect of the medication was evaluated in the 8-th and 14-th day of treatment. MST-continus was given every 12 hours in an initial dose of 30 mg for the opioid-naive patients, and in a dose of 60 mg for the patients who had received pethidine or morphine parenterally before. During the treatment, the individual dosage had to be increased for 9 patients, for pain relief. The initial average analgesimetric score ($2,10 \pm 0,15$) decreased to $0,94 \pm 0,22$ in the 14-th day. The side effects were: nausea, vomiting, constipation, sleepiness of low and medium intensity. In conclusion, MST-continus tablet offers effective cancer pain relief with minimal side effects in 90% of patients.

Key words: cancer, pain, oral opioid, MST-continus

Administrarea opioidelor - mai întâi a celor slabe, apoi a celor puternice - constituie pivotul medicației antialgice la bolnavii de cancer, în gradația recomandată de OMS.^{1,2} În acest context, chiar în prezența multor derivați sintetici, morfina a rămas remediul de bază, în special pe cale de administrare orală. În ultimii ani au fost create preparate cu cedare controlată ale morfinei și codeinei, cu care se poate obține o ușurare reală a durerii cronice în cancer. La noi în țară utilizarea preparatelor cu cedare lentă încă nu

s-a răspândit; la începutul cercetării noastre nu era autorizat încă nici un preparat de acest tip. Lucrarea de față contribuie la realizarea unui progres în acest domeniu. În cadrul cercetării am efectuat un studiu clinico-farmacologic cu noul preparat oral de morfină MST-continus comprimate, urmărind evaluarea eficacității și tolerabilității produsului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat în Clinica Oncologie-Radioterapie Târgu-Mureș în perioada ianuarie 1996-1997. Preparatul folosit conține, sub formă de comprimate cu cedare lentă, 30 mg morfină sulfat-pentahidrat, echivalent cu 22,6 mg morfină bază pe tabletă. În studiu au fost incluși 25 de bolnavi suferinzi de durere cronică produsă de cancer în stadiu avansat, cu diferite localizări.

¹Disciplina Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Lupșa Romanța, Disciplina Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorge Marinescu, Nr.38, Târgu-Mureș

Planul de cercetare, respectiv protocolul experimental a prevăzut următoarele aspecte principale:

Criterii de includere în studiu: pacienți suferinzi de o formă severă de durere cronică provocată de orice tip de malignitate, care este atenuată de tratamentul cu morfină, dar nu poate fi controlată de medicamente cu potență mai scăzută. Pacienții să fie capabili să ia medicamentele pe care orală; pot fi de ambele sexe între 19 și 75 de ani; recrutați voluntar și capabili să-și dea acordul.

Criterii de excludere din studiu: pacienți inapți fizic sau psihologic să urmeze medicația de studiu timp de 2 săptămâni; pacienți cu chimioterapie în curs; pacienți la care se aplică și altă terapie a durerii; pacienți cu intervenție chirurgicală pe perioada studiului; pacienți suferinzi de deprimarea respirației și pacienți cu astm; pacienți tratați cu inhibitori de MAO și/sau cimetidină; pacienți cu disfuncții severe hepatice, renale sau cerebrale; pacienți cu hipersensibilitate la morfină; pacienți cu porfirie hepatică acută; pacienți cu pancreatită, ileus paralytic, stenoză de tract gastro-intestinal, postoperator după colecistectomie; copii; pacienți cu feocromocitom; pacienți cu hipertrofie de prostată; pacienți cu hipofuncție tiroidiană; gravide și paciente care alăptează.

Administrarea preparatului: timp de 14 zile, de 2 ori pe zi, la intervale de 12 ore, în doză inițială de 60 mg/zi la bolnavii netratați anterior cu opioide puternice, respectiv o doză mai mare la cei care primiseră în prealabil petidină sau morfină parenteral. În cazul apariției durerii înaintea momentului fixat pentru administrare, doza se mărește individual, în vederea menținerii stării suportabile.

Comedicația: la nevoie pot fi administrate analgetice, antiinflamatoare nesteroidice, antiemetice, laxative, sau alte medicamente introduse anterior studiului datorită unor boli cronice (de exemplu antihipertensive). Se evită administrarea barbituricelor și altor deprimante ale SNC.

Metoda de evaluare a intensității durerilor: se efectuează de către pacient și medicul curant. Medicul a apreciat severitatea durerii o dată pe zi cu scara verbală descriptivă cu 4 gradații, consemnând durata somnului și a perioadelor fără durere. Pacienții au utilizat scara vizuală analogă (cu lungimea de 10 cm) consemnând intensitatea durerii la ore fixe de 4 ori pe zi (ora 8, 12, 16, 20).

Efecte adverse: caracterul, severitatea și frecvența efectelor adverse, evoluția acestora în

cursul studiului și relația lor cu medicația cercetată se controlează zilnic de către medic.

Evaluarea finală: la terminarea studiului s-a evaluat sintetic eficacitatea tratamentului, siguranța, tolerabilitatea și utilitatea formulată pe baza acestor considerente.

Consemnarea rezultatelor: datele măsurătorilor și observațiile din cursul tratamentului au fost trecute în fișe tip în zilele 1, 8 și 14 ale cercetării.

Înteruperea tratamentului sau retragerea din cercetare se face cu precizarea motivului.

REZULTATE

Din cei 25 de bolnavi cuprinși în cercetare au rămas în studiu timp de 14 zile 19 pacienți; din ceilalți șase, 2 bolnavi au decedat după 8 zile și câte un bolnav după 6,4,3,2 zile din cauza bolii de bază.

Din cei 19 bolnavi, 12 au fost femei (63,15%) și 7 bărbați (36,85%). Din distribuția pacienților în funcție de vârstă reiese că 63,15% erau în vârstă de peste 51 ani (Figura 1). În ceea ce privește mediul din care au provenit, 31,5% din bolnavi erau din mediu urban și 68,48% din mediu rural.

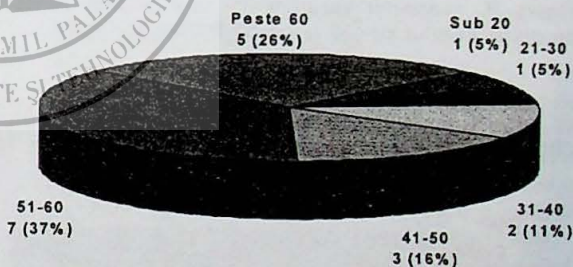


Figura 1. Repartiția bolnavilor pe grupe de vârstă.

În ceea ce privește extensia bolii canceroase cauzatoare de durere, aceasta a fost consecința extensiei locale în 7 cazuri, a diseminării bolii tot în 7 cazuri și stadiului terminal în 5 cazuri (Figura 2).

Din cei 19 bolnavi, 4 primiseră anterior petidină sau morfină. La aceste cazuri doza inițială a MST-continus a fost mai mare la început, calculată din doza zilnică administrată parenteral, care s-a înmulțit cu 3, apoi s-a divizat în două prize.

Urmărind în cursul tratamentului doza de MST-continus necesară pentru menținerea durerii în limite suportabile, constatăm că la 11 bolnavi (57,81%) nu a fost nevoie de mărirea

dozei; la 5 bolnavi doza a trebuit să fie crescută cu 100%, la 3 pacienți cu 200%, iar la un pacient doza a putut fi redusă din ziua 11-a a tratamentului (Figura 3).

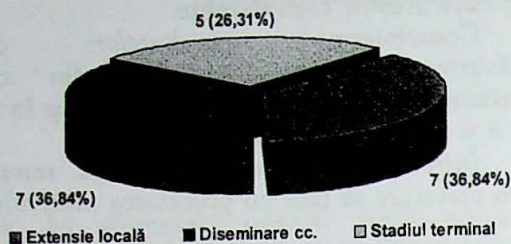


Figura 2. Repartiția bolnavilor în funcție de extensia bolii canceroase.

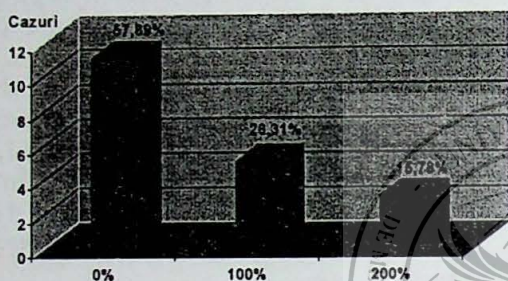


Figura 3. Procentul cazurilor în care a fost necesară creșterea dozelor cu 100 respectiv 200%.

Dozele maxime pe zi la care s-a ajuns sunt cuprinse între 60 mg/zi și 300 mg/zi (Figura 4).

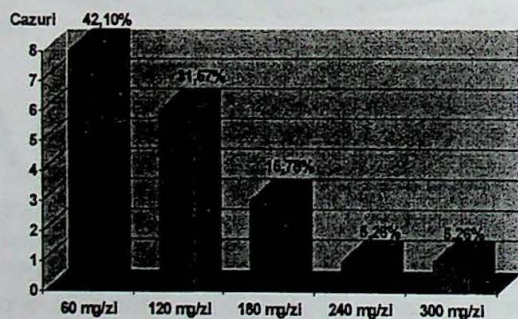


Figura 4. Dozele maxime la care s-a ajuns la sfârșitul tratamentului.

Comedicația analgetică asociată între două administrări ale MST-continus, pentru a menține bolnavii în stare suportabilă, a fost necesară la 14 bolnavi (73,69%). Nu au necesitat alte analgezice un număr de 5 bolnavi

(26,31%). Ca medicație analgezică asociată s-au utilizat Piafen, Algocalmin, Diclofenac, Paracetamol în sine sau asociate.

Repartiția scorurilor analgezimetrice consemnate în zilele 1,8,14 ale cercetării (zilnic înaintea primei doze) demonstrează clar reducerea durerii prin medicația cu MST-continus: dacă la prima determinare predomină durerea de intensitate medie și severă (57,89% respectiv 26,32%), în ziua a 8-a frecvența acestora a scăzut la 10,53% respectiv 0%, nivel la care s-a menținut și în ziua a 14-a (cu excepția durerii severe) (Figura 5).

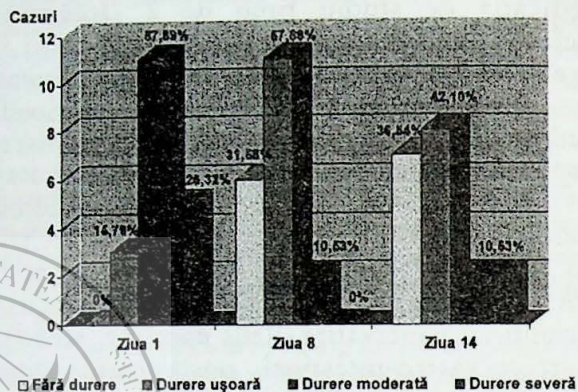


Figura V. Repartiția scorurilor analgezimetrice în zilele 1,8 și 14.

Analizând intensitatea durerii în funcție de localizarea tumorii primare și modificarea ei în cursul tratamentului am obținut datele prezentate în tabelul I. Aceste date demonstrează prevalența cancerului mamar și bronhopulmonar în lotul studiat. Scorul analgezimetric mediu a scăzut de la $2,10 \pm 0,15$ la $0,94 \pm 0,22$ în ziua a 14-a.

Tabelul I. Variația intensității durerii pe parcursul tratamentului, în funcție de diagnostic oncologic.

Diagnostic oncologic	Bolnavi		Intensitatea durerii - scor mediu		
	C.A.	%	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 14
Neo mamar	8	42,1	2	0,87	1,12
Neo br.pulmonar	5	26,31	2,2	0,8	1
Neo col uterin	2	10,52	2,5	1	1
Neo ovarian	1	5,26	1	0	0
Neo testicular	1	5,26	2	0	0
Neo hepatic	1	5,26	2	0	0
Neo rectal	1	5,26	3	2	2

Sub aspectul tipului de durere predominant și influențarea acestuia de medicamentul cercetat, am observat că rezultatele cele mai bune se obțin în cazul extensiei tumorii în țesuturile moi și ale durerilor viscerale, în timp ce durerile produse de

metastazele osoase, respectiv prin compresie nervoasă au reacționat moderat, respectiv mai puțin favorabil la tratament (Tabelul II).

Tabelul II. Variația intensității durerii pe parcursul tratamentului, în funcție de tipul de durere predominant.

Tip de durere predominant	Bolnavi		Intensitatea durerii scor mediu		
	C.A.	%	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 14
Durere osoasă	8	42,1	1,4	0,75	1
Compresie nervoasă	3	15,78	2,66	1,33	1,33
Extensie în țesuturi moi	5	26,31	2,4	1	0,88
Durere viscerală	3	15,78	1,6	0	0

Observând incidența efectelor secundare în funcție de tipul și gravitatea lor, reiese că cele mai frecvente fenomene au fost greața, voma și constipația, de intensitate ușoară și medie (Tabelul III). Efectele secundare au fost ușor de controlat prin medicația simptomatică cu antiemetice, laxative, etc.

Tabelul III. Efectele secundare și intensitatea lor în timpul tratamentului cu MST-continus.

Nr. cazuri / Efecte secundare	Intensitate		
	+	++	+++
Greață	3	4	3
Vomă	3	6	1
Constipație	4	3	2
Somnolență	3	3	1
Glob vezical	-	-	1

Evaluarea finală-sintetică a eficacității, siguranței și utilității tratamentului cu MST-continus relevă că preparatul administrat timp de 14 zile s-a dovedit foarte eficace la marea majoritate a pacienților, fiind bine tolerat de 73,68% din bolnavi, fiind considerat util și foarte util la 52,64% respectiv la 36,84% din cazuri (Tabelul 4).

Tabelul IV. Concluzii privind eficacitatea, siguranța și utilitatea tratamentului cu MST-continus la 19 pacienți.

	C.A. pacienți	%
a. Eficacitatea		
Foarte eficace	10	56,63
Moderat eficace	9	47,37
Fără diferență	0	0,00
Slab	0	0,00
Foarte slab	0	0,00
b. Siguranța		
Fără efecte secundare	14	73,68
Efecte secundare moderate	4	21,06
Efecte secundare severe	1	5,26
c. Utilitatea		
Foarte util	7	36,84
Util	10	52,64
Fără diferență	1	5,26
Nefavorabil	1	5,26
Foarte nefavorabil	0	0,00
Total	19	100,00

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Introducerea în terapia antialgică a preparatelor de morfină cu cedare controlată înseamnă un progres real în calmarea durerii la canceroși. Numeroase studii efectuate în anii 1980-1990 au precizat aspectele farmacocinetice și terapeutice ale preparatelor de acest tip, fundamentând utilizarea acestora în tratamentul durerii în cancer. Administrarea orală a morfinei, pe lângă comoditatea oferită de preparatele retard mai are avantajul că metabolitul morfină-6-glucuronid care se formează în cursul pasajului hepatic are o acțiune de lungă durată, concentrându-se treptat în LCR și SNC.^{3,4,5,6}

Comparând rezultatele cercetării de față cu datele din literatură^{7,8,9,10} confirmăm părerea autorilor că administrarea morfinei orale în preparat cu cedare prelungită reprezintă o medicație antialgică eficientă față de durerile canceroase. Preparatul MST-continus în doză optimă realizează un efect antialgic considerabil la aproximativ 90% din pacienții cu durere produsă de cancer.

Tratamentul produce efecte secundare ușor de controlat prin medicația simptomatică asociată. La nevoie medicația cu MST-continus poate fi completată în mod util cu analgezice neopioide, antiinflamatoare nesteroidice, administrate în intervalul dintre cele două doze zilnice ale medicamentului opioid.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO - *Cancer pain relief*, Geneva, 1996
2. WHO - *Collaborating centre for palliative cancer care. Looking forward to cancer pain relief for all*, Oxford, 1997:9-42
3. CHERRY D A, GOURLAY G K, ONLEY M M et al - *Once a day (i.e. 24 hourly) kapanol, a new sustained-release morphine formulation in the treatment of cancer pain: morphine metabolite profiles*, Eur J Cancer, 1995:31-884
4. HANKS G W, TWYXCROSS R G, BLISS J M - *Controlled release morphine tablets: a double blind trial in patients with advanced cancer*, Anaesthesia, 1987, 42:840-844
5. HANKS G W - *Morphine pharmacokinetics and analgesia after oral administration*, Postgrad Med J, 1991, 67:73-76
6. WOLFF T, SAMUELSSON H, HEDNER T - *Morphine and morphine metabolites concentration in CSF and plasma in cancer pain patients after slow-release oral morphine administration*. Pain, 1995, 62, 146-154
7. BRUERA E, SLOAM P, MOUNT B, et al - *A randomized double-blind, double-dummy crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain*, Division of palliative care medicine, 1996, 14:1713-1717
8. TWYXCROSS R G - *Pain relief in advanced cancer*, Churchill Livingstone, London-Edinburgh, 1994
9. WALSH T D, MACDONALD N, BRUERA E, et al - *A controlled study of sustained-release morphine-sulphate tablets in chronic pain from advanced cancer*, Am J Clin Oncol, 1992, 15:268-272
10. ZYLICZ Z, TWYXCROSS R G - *Oral opioids in the treatment of cancer pain*, Nether J Med, 1991, 39:108-114

Aspecte clinice, endoscopice și histologice ale cancerului gastric avansat

Simona-Maria Bățaș¹, Galaftion Oltean², Smaranda Demian²,
Török Imola¹, Búte Andrea³

Cancerul gastric are în general un prognostic nefavorabil datorat în mare parte diagnosticului tardiv, în fază avansată. Cancerul gastric continuă să fie în creștere în țara noastră și cu precădere în Transilvania. Studiul încearcă depistarea unor corelații anatomo-clinice ale cancerului gastric avansat. La baza lucrării stau 371 de pacienți cu cancer gastric avansat la care diagnosticul s-a pus prin endoscopie digestivă superioară și examen histopatologic, pe parcursul a 5 ani. Se evidențiază incidența crescută a neoplasmului gastric la sexul masculin (69%), la persoanele peste 60 de ani (70%), dar și la vârste tinere. În cazuistica studiată sunt mai frecvente localizările corporeale și formele Borrmann III, ulcero-infiltrative. Neoplazia gastrică se remarcă printr-o simptomatologie în general nespecifică, pe primul plan stând durerea epigastrică și scăderea în greutate. Aceste două simptome sunt semnificativ statistic mai frecvente decât celelalte. Se remarcă intervalul redus de timp, în general de 3 luni, de la debutul simptomelor și depistarea cancerului gastric. Se concluzionează asupra obligativității examenului gastroscopic la pacienții de sex masculin, peste 60 de ani, cu dureri epigastrice, scădere ponderală, *Helicobacter pylori* pozitivi, cu antecedente familiare de cancer gastric sau antecedente personale de leziuni preneoplazice.

Cuvinte cheie: cancer gastric avansat, simptomatologie, diagnostic

*Gastric cancer has a poor prognosis, due to the advanced stage in which the diagnosis is made. Gastric cancer has been increasing in our country and especially in Transilvania. This study tries to reveal anatomical and clinical correlations of advanced gastric cancer. In the study 371 patients with advanced gastric cancer underwent upper digestive endoscopy and biopsy. The results show that gastric cancer is more frequent in males (69%), over 60 years (70%), but it is also present in the young people. In this study, cancer is more often localized in the body of the stomach and the III Borrmann type is frequent. The symptoms are usually nonspecific, the epigastric pain and weight loss are characteristic. These two symptoms are statistically more frequent than the others. In conclusions the upper digestive endoscopy must be performed in all the males patients over 60 with epigastric pain, weight loss, *Helicobacter pylori* positive, with family history of gastric cancer and with personal preneoplastic lesions.*

Key words: advanced gastric cancer, symptoms, diagnosis

Cancerul gastric reprezintă cea de a doua cauză de deces prin neoplazie în lume, după cancerul pulmonar. În ultimii ani, pe plan mondial se constată o scădere marcată a incidenței cancerului gastric, fenomen care nu se evidențiază la noi în țară.¹ În regiunile noastre, în Transilvania, neoplasmul gastric rămâne pe primul loc al afecțiunilor maligne la sexul masculin.²

Descoperirea *Helicobacterului pylori* (HP) a revoluționat teoria cancerogenezei gastrice.³ Examinările serologice arată o corelație îngrijorătoare între infecția cronică cu HP și cancerul gastric.^{4,5} Pe baza unor studii epidemiologice HP este considerat de către OMS ca un factor carcinogen uman de ordinul I.^{6,7} Se consideră că HP intervine în patogeneza a aproximativ 40-60% din cancerul gastric.^{8,9} Această teorie are la bază implicarea HP în apariția gastritei cronice atrofice, pe care se grefează metaplazia intestinală și displazia, considerate leziuni precanceroase.¹⁰

Incidența crescută a cancerului gastric la noi în țară pune problema depistării precoce a cancerului gastric și determinarea infecției cu HP.¹¹

¹Clinica Medicală I, Compartiment de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Compartiment de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica Medicală I, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Simona-Maria Bățaș, Clinica Medicală I, Compartiment de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, nr.38, Târgu-Mureș

Tabelul I. Repartiția pe grupe de vârstă a cancerului gastric

Vârsta/ani	21-30 ani	31-40 ani	41-50 ani	51-60 ani	61-70 ani	71-80 ani	81-90 ani
Nr. pacienti	1	6	36	74	158	75	21
Procente	0,26%	1,61%	9,70%	19,94%	42,58%	20,21%	5,66%

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul are la bază endoscopiile digestive superioare efectuate în cadrul laboratorului de explorări funcționale de la Spitalul județean Târgu Mureș, Clinica Medicală I, pe o perioadă de 5 ani. Au fost luați în studiu 371 de pacienți cu cancer gastric avansat. Diagnosticul de cancer gastric a fost confirmat și prin biopsie gastrică. Biopsiile au fost fixate și prelucrate, colorate inițial cu hematoxilina-eozină, colorația Van Gieson, iar cazurile de suspiciune de neoplazie cu Alabastru Alcian. În cazurile dificile s-au efectuat secțiuni multiple în piesele de parafină. Nu s-au luat în calcul cazurile de cancer gastric incipient.

S-a urmărit:

1. repartizarea pe sexe a pacienților cu cancer gastric
2. frecvența pe categorii de vârstă
3. localizarea predilectă
4. examinarea histologică
5. clasificarea endoscopică
6. simptomatologia în ordinea frecvenței
7. intervalul de timp de la debutul acuzelor până la punerea diagnosticului pozitiv
8. corelarea formelor anatomice cu simptomatologia
9. incidența HP.

REZULTATE

1. Datele din cazuistica noastră indică o prevalență a cancerului gastric la sexul masculin. Această incidență crescută la sexul masculin coincide cu datele din literatură. Din totalul de 371 de cazuri, 257 au fost de sex masculin (69,2%), iar 114 de sex feminin (30,7%).

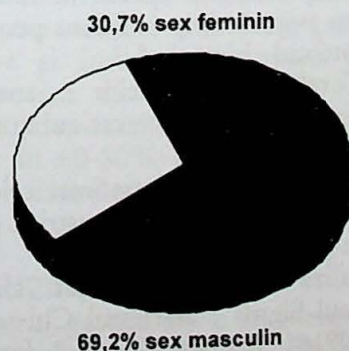


Figura 1. Repartiția pe sexe a pacienților cu cancer gastric avansat.

2. În privința categoriei de vârstă, incidența cea mai mare a cancerului gastric este între 61-70 de ani, respectiv 40%. Se remarcă apariția și la vârste tinere, chiar un caz la 23 de ani.^{12,13}

3. În cazuistica noastră localizarea cancerului gastric a fost preponderent corporeală. Datele din literatură nu concordă, arătând o predominanță crescută a prinderii regiunii antrale. De remarcat marea incidență a pacienților (11,8%) care se prezintă tardiv, cu cancer gastric extins, care cuprinde practic tot stomacul.¹⁴

Tabelul II. Localizarea cancerului gastric în cazuistica noastră

LOCALIZARE	NR. CAZURI	PROCENTE (%)
antru	89	24
antru și corp (extins)	44	11,8
corp	179	48,2
forțix	5	1,3
bont gastric	42	11,3
cardic	12	3,2
Total	371	100

Tabelul III. Forme histopatologice la pacienții cu neoplasm gastric

Forma histopatologica	Numar	Procente (%)
adenocarcinom	233	62,80
carcinom nediferentiat	126	33,96
limfom gastric	11	2,96
cancer epidermoid	1	0,26
Total	371	100

4. Din punct de vedere histologic, în concordanță cu datele din literatură, a predominat adenocarcinomul gastric (61%). De remarcat incidența mare a formelor nediferențiate, ca și creșterea numărului de limfoame gastrice primare. Dintre adenocarcinoame 20% au fost cu celule în inel cu pecete.¹⁵

5. Conform clasificării endoscopice, macroscopice, Borrmann, cancerul gastric avansat se subîmparte în: tipul I vegetant, tipul II ulcerat, tipul III ulcerat-infiltrativ și tipul IV infiltrativ (linita plastică). În cazuistica noastră a predominat tipul III ulcerat-infiltrativ.¹⁶

Tabelul IV. Repartiția endoscopică a formelor de cancer gastric la pacienții investigați.

Forma endoscopică	Nr. cazuri	Procente (%)
ulcero-infiltrativă	153	41,1
vegetantă	124	33,5
ulcerată	53	14,2
infiltrativă	41	11
Total	371	100

6. S-a urmărit simptomatologia în ordinea frecvenței fiecărui simptom. De remarcat preponderența din cadrul sindromului dispeptic a durerilor epigastrice, ceea ce face ca diagnosticul să fie mult timp întârziat, iar boala etichetată drept "gastrită".

Tabelul V. Simptomele pacienților cu cancer gastric

Simptomul	Nr. pacienti care au rezentat simptomul	Procente (%)
Durere epigastrică	259	69,8
Scadere ponderală	144	38,8
Grețuri, vărsături	77	20,7
Anorexie	70	18,8
Hemoragie (HDS)	51	13,7
Adinamie	31	8,3
Anemie	30	8,0
Tulburari de deglutiție	25	6,7
Balonări	10	2,6
Pirozis	7	1,8
Repulsie față de carne	5	1,3

În unele cazuri cancerul gastric a fost depistat la pacienți internați la clinici medicale și investigați pentru sindrom anemic. Astfel, 16 (4,31%) bolnavi nu au avut acuze digestive, dar endoscopia a evidențiat cancerul gastric.

În alte cazuri bolnavii au fost trimiși de la serviciul de chirurgie, pentru hemoragie digestivă superioară (HDS). Astfel de cazuri au fost în număr de 14 (3,77%), tot fără acuze digestive, dar prezentând melenă sau/și hematemeză.

Repulsia față de carne apare tardiv și am întâlnit-o la puțini pacienți.

Din punct de vedere obiectiv, au fost pacienți îndrumați la endoscopie digestivă superioară prezentând deja formațiuni tumorale palpabile (7 bolnavi), tromboflebită paraneoplazică (5 pacienți), sau ganglion supraclavicular stâng palpabil (2 bolnavi).

7. În lucrare am urmărit și intervalul de timp de la debutul acuzelor digestive și până la punerea diagnosticului pozitiv.

Tabelul VI. Intervalu de timp dintre debutul acuzelor și punerea diagnosticului pozitiv

TIMP	SUB O LUNĂ	2 LUNI	3 LUNI	6 LUNI	1 AN	3 ANI	5 ANI
Proc. pacienti	28%	17%	15%	21%	13%	4%	2%

Se remarcă o perioadă extrem de scurtă de la debutul acuzelor, aproximativ 60% din pacienți au simptome de mai puțin de 3 luni. Posibil că explicația constă în evoluția tumorii gastrice spre lumen; astfel, celulele neoplazice se exfoliază odată cu bolusul alimentar și mult timp nu apar acuze. Excepție fac tumorile localizate cardial sau piloric, care se manifestă precoce. O altă ipoteză ar fi adresabilitatea redusă a populației către medic, ignorarea simptomelor sau diagnosticul greșit al medicului.

Am urmărit evoluția unui caz particular, de sex masculin. Un pacient, în vârstă de 62 de ani, a fost depistat cu adenocarcinom gastric acum 4 ani, dar a refuzat intervenția chirurgicală. Pacientul a fost urmărit gastroscopic anual, macroscopic prezentând cancer tip II ulcerat. Pacientul acuza dureri epigastrice, scădere ponderală, anorexie, fără nici un alt simptom. Gastroscopia a pus în evidență mereu craterul ulceros malign de 1x1 cm, fără creștere în dimensiuni. În urmă cu 2 luni a acceptat intervenția chirurgicală, tumora fiind rezecabilă, fără metastaze. Această evoluție îndelungată și treptată a cancerului gastric este o trăsătură specifică, în special adenocarcinoamelor, fapt care asigură timp suficient pentru depistarea și tratamentul chirurgical.¹⁷

8. Corelarea formelor anatomice cu simptomatologia s-a încercat cu ajutorul analizei statistice a datelor.

S-a încercat o corelație între cele patru forme macroscopice de neoplazie gastrică și simptomele întâlnite (Tabelul VII).

Analiza statistică a fost efectuată cu programul Sigma Stat (testul Chi-square= 108.3 P = 0.0914). Rezultatul indică faptul că nu se poate face o corelație între prezența simptomelor și anumite forme anatomo-clinice de cancer gastric.

Analiza variabilelor, respectiv a simptomelor, este relevantă pentru asocierea durere epigastrică și scădere în greutate comparativ cu asocierea pirozis și balonări. Din compararea celor două asocieri reiese un rezultat semnificativ statistic ($p < 0,05$). Deși frecvența acestor două simptome, respectiv durere epigastrică și scădere în greutate indică o sensibilitate mare, specificitatea lor este redusă.

Tabelul VII. Corelația între formele anatomice și simptomatologie

Forma anatomica/simptom	Ultero-infiltrativa	Vegetanta	Ulcerata	Infiltrativa
Durere epigastrica	118	76	28	26
Scadere ponderala	45	44	12	14
Greturi, varsaturi	25	10	12	11
Anorexie	20	10	8	6
HDS	26	25	14	3
adinamie	23	6	6	3
Anemie	14	21	3	5
Tulburari de deglutitie	6	16	1	6
Balonari	4	4		1
Pirozis	1	2	2	1
Repulsie fata de carne	2	1	1	1

De remarcat și frecvența mai mare a HDS la formele ulcerate de cancer gastric, cu tendința mai mare la sângerare.

Incidența HP la pacienții în studiu a fost redusă (24%). Explicația constă în faptul că neoplazia se grefează pe mucoasă atrofică cu displazie, iar HP practic se autoelimină din mucoasa gastrică transformată. Un alt factor care duce la rezultate eronate este lipsa biopsiilor multiple, respectiv prelevarea de biopsii și din mucoasa gastrică normală. În momentul gastroscopiei cancerulele gastrice sunt mult extinse și invadează o mare parte din mucoasa gastrică. În literatura de specialitate HP a fost depistat mult mai frecvent la aproximativ în 60-80% din cazurile de cancer gastric, dar aceste date sunt obținute în general prin dozare de anticorpi antiHP.^{18,19}

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

1. Cancerul gastric are o incidență crescută în zona noastră, respectiv 371 de noi cazuri repartizate pe 5 ani de zile. Apare mai frecvent la sexul masculin (69%) și la persoanele peste 60 de ani (70%).

2. Ca și localizare predomină corpusul (48%), microscopic majoritatea (62%) sunt adenocarcinoame, iar macroscopic pe primul loc sunt formele ulcero-infiltrative tipul III Borrmann (41%).

3. Simptomatologia include pe primul plan durerea epigastrică (69,8%) și scăderea ponderală (38,8%), aceste două simptome fiind semnificativ statistic ($p < 0,05$) preponderente comparativ cu celelalte simptome. Se remarcă intervalul redus de timp dintre apariția acuzelor și punerea diagnosticului pozitiv.

4. Analiza statistică nu determină nici o corelație semnificativ statistică ($P=0,09$) a celor patru forme anatomo-patologice macroscopice Borrmann cu simptomatologia. Nu există simptom specific nici unei forme macroscopice de cancer gastric avansat.

5. Prezentarea tardivă la medic a pacienților duce la depistarea acestuia în fază avansată, respectiv a cancerului gastric dezvoltat. Ideală ar fi depistarea cancerului gastric in situ. Având în vedere evoluția îndelungată a cancerului gastric există timp suficient pentru diagnosticul cancerului gastric incipient și tratarea acestuia.

6. Se impune examenul gastroscopic al tuturor pacienților cu risc crescut de cancer gastric (istoric familiar, leziuni precanceroase), în special la sexul masculin, pacienți peste 60 de ani și cu HP pozitiv.

BIBLIOGRAFIE

1. DRĂGHICI A - *Cancerul gastric*. În Grigorescu M, Pascu O, *Tratat de gastroenterologie clinică*, Vol I, București, Editura Tehnică 1996: 362-379
2. GHEORGHE C, OPROIU A, - *Tumorile gastrice maligne*. În: Gherasim L, *Tratat de medicină internă. Bolile digestive hepatice și pancreatice*, București: Editura Medicală, 1999: 232-256
3. ELL C, BRAMBS H J, FISCHBACH W, et al - *Gastric carcinoma*. In *Gastro update 1998*, Schnetztor-Verlag GmbH Ltd, Constance, Germany, 1998: 52-55
4. Cirillo M, Gennarelli N, Coppolla G, et al - *Subtype of intestinal metaplasia related with Helicobacter pylori infection*. *Digestion* 1998; 59: 441
5. ANDREICA V, ANDREICA M, - *Infecția cu Helicobacter pylori în bolile stomacului și duodenului*. Sibiu. Editura Hippocrate, 1994: 127-133
6. MIEHLKE S, MEINING A, HACKELBERGER A, et al - *Prevalence of Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia and atrophy in gastric cancer of different clinical stages*. *Digestion* 1998; 59: 448.
7. ALEXANDER H R, KELSEN D P, TEPPER J E - *Cancer of the stomach* In: De Vita VT, Heliman S, Rosenberger SA, *Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia; J B Lippincott Co, 1993:818-848
8. COREEA P - *Is gastric carcinoma an infectious disease* - *N Engl J Med*, 1991:325, 1170

9. SPIRO HM, - *Gastric cancer*. In: Spiro HM ed. *Clinical Gastroenterology*. New York: McGraw-Hill Inc, 1993:226-248
10. SUGIYAMA T, ASAKA M, - *Helicobacter pylori as a new paradigm in the pathogenesis of upper GI disease*. *Nippon Rinsho* 1999; 57:5-10
11. Hosokawa O, Tsuda S, Kindai E, et al - *Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy*. *Endoscopy* 1998; 30: 669-674
12. EGUCHI T, TAKAHASHI Y, YAMAGATA M, et al - *Gastric cancer in young patients*. *J. Am Coll Surg* 1999; 188:22-26
13. INOSHITA N, YANAGISAWA A, ARAI T, et al - *Pathological characteristics of gastric carcinomas in the very old*. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:1087-1092
14. LEOCATA P, VENTURA L, GIUNTA M, et al - *Gastric carcinoma: a histopatological study of 705 cases*. *Ann Ital Chir* 1998; 69: 331-337
15. TAAL BJ, BOOT H, VAN HEERDE P, et al - *Primary non-Hodgkin limfoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept*. *GUT* 1996; 39: 556-561
16. GIANNI L, TASSINARI D, SARTORI S, et al - *Gastric, duodenal and rectal multifocal MALT lymphoma: the possible co-existence of two different cell populations*. *Eur J Cancer* 1998; 34:1640-1641
17. NAKAMUR S, YAO T, AOYAGY K, et al - *Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma*. *Cancer* 1997; 79: 3-11
18. ABDEL-WAHAB M, ATTALLAH A M, ELSHAL M F, et al - *Correlation between endoscopy, histopatology, and DNA flow cytometry in patients with gastric dyspepsia*. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1313-1320.
19. KELLY D J - *The physiology and metabolism of the human gastric pathogen Helicobacter pylori*. *Adv Microb Physiol* 1998; 40:137-189



Monitorizarea pacienților cu leziuni și condiții precanceroase în scopul diagnosticului cancerului gastric incipient

Simona-Maria Bățaș¹, Ana Bratu¹, Galafteon Oltean¹, Smaranda Demian¹,
Ligia Bancu², Cristina Hajdu³

Lucrarea urmărește metodele pentru depistarea precoce a cancerului gastric incipient. Au fost monitorizați 60 de bolnavi, dintre care 30 de pacienți cu condiții precanceroase și cu leziuni precanceroase, iar 30 de pacienți fără aceste leziuni. S-a practicat endoscopie digestivă superioară cu biopsii multiple la interval de 6 luni, pe parcursul a cinci ani de zile, între 1994-1998. Au fost diagnosticate 6 cazuri de cancer gastric precoce, 5 la sexul masculin și 1 la cel feminin. Un caz s-a depistat la un pacient cunoscut cu polipi gastrici, patru cazuri la bolnavi cu gastrită cronică atrofică, cu grad mare de displazie. La un pacient endoscopia s-a efectuat pentru prima oară. Studiul s-a efectuat pe biopsii endoscopice colorate cu hematoxilin-eozină, Van Gieson și Albastru Alcian, ceea ce a permis evidențierea atipiilor nucleocitoplasmice. Se concluzionează asupra importanței monitorizării endoscopice a pacienților cu risc de cancer gastric.

Cuvinte cheie: cancer gastric precoce, endoscopie, monitorizare

The purpose of the study is to find a quick diagnosis of early gastric cancer. We included in the study 60 patients. The patients were divided in two groups 30 patients with precancerous conditions and with precancerous lesions have been followed-up for five years. Upper digestive endoscopy and multiple biopsies have been performed twice a year. Between 1994-1998 we discovered 6 cases of early gastric cancer, 5 at males and one at females. We had 1 case at a patient with gastric polyp, 4 cases at patients with chronic atrophic gastritis with high degree of dysplasia, and 1 cases found at first endoscopy. The study is based on upper digestive endoscopy and biopsy stained with hematoxiline-eosine, Van Gieson and Alcian Blue. This allowed us to find nucleocitoplasmic atypies and to appreciate the degree of malignancy. We concluded about the importance of endoscopic monitoring of the patients with risk of gastric cancer.

Key words: early gastric cancer, endoscopy, follow-up

Cancerul gastric este pe primul loc în patologia neoplazică la sexul masculin și pe locul trei la cel feminin.¹ Deși în țările vestice s-a reușit reducerea marcată a incidenței cancerului gastric, la noi în țară și în special în regiunea noastră, rămâne unul dintre factorii importanți de morbiditate și mortalitate. Una dintre metodele de prevenire a cancerului gastric este depistarea lui precoce, în timp util. Cancerul gastric incipient se definește ca și leziunea limitată la mucoasă, posibil și

submucoasă, fără a depăși musculara mucoasei și cu posibilitatea prinderii unei grupe ganglionare.¹ Importanța noțiunii de cancer gastric precoce, denumire dată de autorii japonezi, constă în faptul că depistarea și tratarea lui duce la supraviețuire la 5 ani de peste 90%.² Dacă avem în vedere că rata supraviețuirii la 5 ani a cancerului gastric dezvoltat este de numai 10%, maximum 25%, rezultă importanța depistării cancerului gastric în faza incipientă.

Leziunile precanceroase sunt afecțiunile cu risc crescut de dezvoltare a cancerului gastric. Acestea sunt: gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală, polipii gastrici, anemia Biermer, stomacul rezecat și boala Ménétrier.² Ulcerul gastric mai este amintit în această categorie doar pentru a accentua importanța diagnosticului diferențial cu cancerul gastric tip ulcerat.

Condițiile precanceroase includ: metaplazia și displazia de diferite grade.

¹Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Diciplina anatomo-patologie, Spitalul Clinic Județean, Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Simona-Maria Bățaș, Clinica Medicală I, Compartiment de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300 Târgu-Mureș

Cu rol important în cancerogeneza este considerat, în prezent, *Helicobacter pylori* (HP), catalogat de OMS ca și carcinogen gradul I.^{3,4} HP este implicat în patogeneza gastritei atroifice, a metaplaziei și displaziei gastrice.^{5,6,7} Studiile efectuate arată că riscul de apariție al cancerului gastric este mai mare la tulpinile de HP care posedă cagA (citotoxina asociată genei A), o genă care codifică un antigen imunodominant cu greutate moleculară mare (CagA). Riscul este cu atât mai mare cu cât infecția cu această tulpină de HP are loc la o vârstă mai mică.

Au apărut o serie de metode noi de punere în evidență a cancerului gastric incipient, citologice, enzimatice, ecoendoscopice, dar endoscopia digestivă superioară cu biopsie rămâne cea mai importantă.^{8,9}

MATERIAL ȘI METODE

Studiul are la bază endoscopiile digestive superioare practicate în total la 60 de pacienți. Pacienții au fost împărțiți în două loturi: lotul A format din 30 de pacienți cu leziuni și condiții precanceroase și lotul B alcătuit tot din 30 de pacienți, care nu aveau endoscopii anterioare, respectiv nu aveau factori de risc cancerigen.

Din punct de vedere al sexului, loturile au fost similare, respectiv, lotul A include 18 pacienți de sex masculin și 12 de sex feminin, iar lotul B cuprinde 20 bolnavi de sex masculin și 10 de sex feminin.

Tabelul I. Repartizarea pacienților pe loturi și sexe

LOTUL A		LOTUL B	
Pacienți de sex masculin	Pacienți de sex feminin	Pacienți de sex masculin	Pacienți de sex feminin
18	12	20	10
Total 30 pacienți (50%)		Total 30 pacienți (50%)	

Lotul A se compune din pacienți cu condiții precanceroase, respectiv stomac operat 7 pacienți, polipi gastrici 2 pacienți și gastrită cronică atrofică 21 de pacienți. Dintre pacienții cu gastrită cronică atrofică, 10 au prezentat metaplazie intestinală de diferite grade, iar 2 displazie (condiții precanceroase).

Din lotul B au făcut parte pacienți fără leziuni sau condiții precanceroase, care s-au prezentat la o primă endoscopie digestivă superioară.

Din punct de vedere al vârstei, cele două loturi au fost similare:

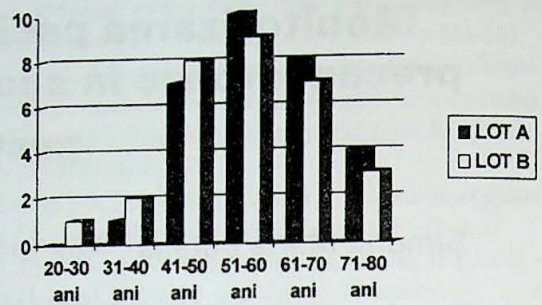


Figura 1. Repartiția în funcție de vârstă a pacienților studiați

La toți pacienții s-a efectuat endoscopie și s-au prelevat biopsii multiple. Biopsiile au fost fixate în formol și colorate cu hematoxilin-eozină. La biopsiile care prezentau modificări histologice s-a efectuat și colorația cu Alabastru Alcian, colorație care permite observarea celulelor atipice colorate în albastru, din cauza sulfomucinelor. La pacienții operați ulterior, s-a urmărit pe piesa rezecată dacă leziunea penetrează mucoasa. S-a încercat în special observarea glandelor la nivelul coletului, unde modificările maligne apar împreună cu glandele normale histologic.

REZULTATE

Din lotul A, am depistat 5 cazuri de cancer gastric incipient (16,66%). Un caz (3,33%) s-a evidențiat la un pacient de sex masculin, cu polipi gastrici. La același pacient s-a diagnosticat concomitent și o polipoză colonică malignizată, pacientul suportând mai întâi o colectomie. Celelalte 4 cazuri (13,33%) au apărut la pacienți cu gastrită cronică atrofică pe modificări de metaplazie și displazie. Dintre acești bolnavi, 4 au fost de sex masculin și 1 unul de sex feminin.

Din lotul B s-a evidențiat cancer gastric incipient la 1 pacient de sex masculin (3,33%).

Tabelul II. Cancere gastrice incipiente depistate

LOTUL A	Nr. cazuri cancer gastric incipient		
	Sex masculin	Sex feminin	Total
	4 (13,33%)	1 (3,33%)	5
LOTUL B	Nr. cazuri cancer gastric incipient		
	Sex masculin	Sex feminin	Total
	1 (3,33%)	0	1
Total	5	1	6

Total: 6 cazuri cancere gastrice incipiente.

Vârsta medie a pacienților cu CGI a fost de 61,8 ani.

Din punct de vedere histopatologic, 2 cazuri au fost de cancer de tip difuz și 4 cazuri de tip intestinal. La pacienții cu CGI de tip intestinal, respectiv la 4 pacienți (66,6%) s-a evidențiat și infecția cu *Helicobacter pylori*.

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Incidența a CGI la lotul A, cu leziuni și condiții preneoplazice, a fost mult mai mare, 16,66% față de 3,33% la lotul B martor. Rezultatul este semnificativ statistic ($p < 0,05$).

Se remarcă o incidență mult mai mare a CGI la sexul masculin 83,33% față de sexul feminin 16,66%, fapt care corespunde cu datele din literatura de specialitate.

Vârsta medie de 61,8 ani, a pacienților la care s-a depistat CGI atrage atenția asupra pacienților cu risc de cancer gastric, în special la persoanele trecute de 60 de ani.^{10,11}

Importanța depistării CGI constă în prognosticul bun al pacientului, practic rezecția gastrică cu sau fără limfadenectomie locală asigură vindecarea pacientului.^{12,13} Ea pacienții cu contraindicații operatorii (insuficiență cardiacă, renală, respiratorie) se poate proceda la excizia endoscopică a mucoasei gastrice, urmată de chimioterapie. Datele din literatură indică terapia cu Uracil și Tegafur (UFT) în doză de 300mg/zi timp de 15 luni. După acest interval CGI dispăre endoscopic și histologic.^{14,15}

Se impune monitorizare endoscopică și histologică a pacienților cu leziuni și condiții precanceroase, pentru depistarea la timp a cancerului gastric.^{16,17}

La acești bolnavi, endoscopia digestivă superioară cu biopsie este necesară de două ori pe an, chiar dacă este mai greu suportată de pacienți. Biopsiile multiple din toate leziunile mici gastrice și o examinare corespunzătoare histologică a acestora poate duce la creșterea depistării precoce a cancerului gastric. Recomandăm secțiuni multiple și colorația cu Albastru Alcian.

BIBLIOGRAFIE

- GHEORGHE C, OPROIU A, - *Tumorile gastrice maligne*, În: Gherasim L, *Tratat de medicină internă. Bolile digestive hepatice și pancreatice*, București, Editura Medicală 1999:232-256
- DRĂGHICI A - *Cancerul gastric*, În Grigorescu M, Pascu O, *Tratat de gastroenterologie clinică*, București, Editura Tehnică, 1996:362-379
- PARSONNETJ, FRIEDMAN N, ORENTREICH N, ET AL - *Risk for gastric cancer in people with Cag A positive or Cag A negative Helicobacter pylori infection*, Scand J Gastroenterol, 1997, 32:303-307
- MIEHLKE S, MEINING A, HACKELSBEGGER A, et al - *Prevalence of Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia and atrophy in gastric cancer of different clinical stages*, Digestion, 1998:59-448
- CIRILLO M, GENNARELLI N, COPPOLA G, et al - *Subtype of intestinal metaplasia related with Helicobacter pylori infection*, Digestion, 1998:59-441
- POLITOV Y, KASHIN S, MOROZOV I, et al - *Detection of Helicobacter pylori infection in patients with gastric cancer, nongastric cancer and precancerous lesions*, Digestion, 1998:59-381
- FUKUDA S, TANAKA M, SOMA Y, et al - *Histological analysis of gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with gastric cancer*, Digestion, 1998:59-255
- SUGYAMA T, ASAKA M, *Helicobacter pylori as a new paradigm in the pathogenesis of upper GI disease*, Nippon Rinsho, 1999, 57:5-10
- YANAI H, NOGUCHI T, MIYUMACHI S, et al - *A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer*, GUT, 1999, 44:361-365
- HOSOKAWA O, TSUDA S, KINDAI E, et al - *Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy*, Endoscopy 1998, 30:669-674
- NIWA Y, GOTO H, HAYAKAWA T, et al - *Early gastric cancer with psammomatous calcification*, Hepatogastroenterology 1998, 45:1527-1530
- SIGON R, CANZONIERI V, CANNIZZARO R, et al - *Early gastric cancer: diagnosis, surgical treatment and follow-up of 45 cases*, Tumori 1998, 84:547-551
- KUBOTA H, TABARA H, KOTOH T, et al - *Prognostic factors and rational approach in the treatment of submucosal cancer of the stomach*, J Surg Res, 1998, 80:304-308
- LEOCATA P, VENTURA L, GIUNTA M, et al - *Gastric carcinom: a histopatological study of 705 cases*, Ann Ital Chir, 1998, 69:331-337
- MOROZUMI K, SHIBATA S, IKEDA Y, et al - *A case of multiple early gastric cancer showing complete response to UFT-E after endoscopic mucosal resection*, Gan To Kagaku Ryoho, 1999, 26:141-144
- AKAHOSHI K, CHIJIWA Y, HAMADA S, et al - *Complete response of early gastric cancer to uracil and tegafur*, J Gastroenterol, 1998, 33:864-867
- EGUCHI T, TAKAHASHI Y, YAMAGATA M, et al - *Gastric cancer in young patients*, J Am Coll Surg, 1999, 188:22-26
- INOSHITA N, YANAGISAWA A, ARAI T, et al - *Pathological characteristics of gastric carcinomas in the very old*, Jpn J Cancer Res, 1998, 89:1087-1092

Chimioterapia BEC în cancerul de rinofaringe în stadiul avansat

Cornelia Togănel¹, Andra Mirescu²

Carcinomul nediferențiat de rinofaringe este o tumoră radiosensibilă cu o rată de control local ridicată după radioterapie cu intenție curativă. Pentru pacienții cu boala avansată locoregional, rata de metastazare la distanță este înaltă, iar supraviețuirea la 5 ani este scăzută. Chimioterapia neoadjuvantă cu bleomicin, farmarubicin și cisplatin (BEC) determină o rată de răspuns crescută la pacienți cu T₃, T₄, N₃, care pot obține un interval liber de boală lung, dar nu a fost demonstrată o creștere a supraviețuirii.

Cuvinte cheie: rinofaringe, chimioterapie neoadjuvantă, bleomicin, farmarubicin, cisplatin.

Nasopharyngeal carcinoma is a radiosensitive tumour for which there is a high local control rate after radical radiotherapy. However, for patients with locoregionally advanced disease, the rate of distant metastasis is high and the 5 - year overall survival rate is poor. The neoadjuvant chemotherapy with bleomicin, pharumarubicin and cyclophosphamide (BEC) results in a high response rate in patients with T₃, T₄, N₃, and they may achieve long term disease free survival, but it is not demonstrated an improvement in overall survival.

Key words: nasopharyngeal, neoadjuvant chemotherapy, bleomicin, pharumarubicin, cyclophosphamide

Tumora rinofaringelui reprezintă consumă cantități crescute de carne de pește aproximativ 1,7-2% din totalul tumorilor maligne și interesează cu predilecție bărbații (B:F = 3:1). consumă cantități crescute de carne de pește sărată și afumată, asemenea mâncăruri eliberând cantități crescute de nitrosamine volatile care irită mucoasa nasofaringelui.^{5,6,7}

Importanța acestei localizări este dată de faptul că afectează atât vârstele mijlocii și înaintate cât și copiii. 50% a cazurilor sunt întâlnite la persoane în plină maturitate.

Factorii de prognostic major pentru această localizare sunt mărimea tumorii (categoria T) și prezența sau absența adenopatiei.

Alți factori de prognostic care influențează supraviețuirea dar care nu sunt luați în considerare în toate studiile sunt: vârsta, caracterul nediferențiat, intervalul lung între diagnostic și inițierea tratamentului, statusul imunologic al bolnavului, iar în cazul carcinomului nediferențiat un titru înalt al anticorpilor anti Epstein - Bar și antigenilor IgA.

Studiile epidemiologice sugerează multipli determinanți în declanșarea bolii cum ar fi: regimul alimentar, agenții virali, susceptibilitatea genetică.^{1,2,3,4}

S-a demonstrat că există zone endemice pentru această boală, acolo unde populația

Virusul Epstein- Bar induce de asemenea transformare malignă la nivel nasofaringian.

Incidența bolii este crescută la persoanele cu complex major de histocompatibilitate profil MHC.^{8,9,10}

Obiectivul general a fost studiul rezultatelor obținute prin implementarea unor noi regimuri moderne de chimioterapie în tratamentul carcinomului nediferențiat de rinofaringe în stadii avansate (categoria T₃, T₄, N₂; N₃), considerate ca domeniu exclusiv al radioterapiei.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat în clinica Oncologie-Radioterapie Târgu-Mureș, în perioada 1988 - 1998, pe un număr de 50 bolnavi suferinzi de carcinom nediferențiat de rinofaringe.

Criterii de includere: histologie de carcinom nediferențiat; tumori de rinofaringe avansate, în stadiile T₃ și T₄, respectiv N₂ și N₃; indice de performanță Karnofsky $\geq 60\%$ respectiv Zubrod ≤ 3 ; vârsta ≤ 75 ani; ambele sexe.

Criterii de excludere: bolnavi care au decedat în cursul tratamentului, bolnavi care nu au suportat chimioterapia.

¹Clinica Oncologie-Radioterapie Târgu-Mureș

²Facultate de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Cornelia Togănel, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gheorghe Marinescu, nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

Bolnavii au fost de ambele sexe (31 bărbați și 19 femei), atât din mediul rural cât și urban, cu vârste cuprinse între 17 și 65 ani (Figura 1).

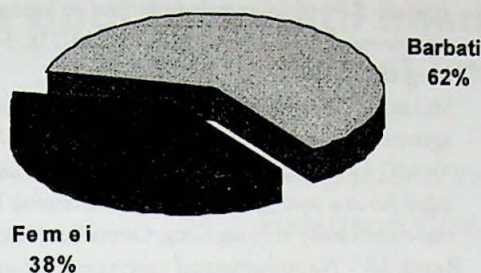


Figura 1. Repartiția pe sexe a bolnavilor

15 bolnavi au prezentat tumora în stadiul T₄ (30%), 6 în stadiul T₃ (12%), 28 s-au încadrat în categoria N₃ (56%) iar 1 pacient în categoria N_{2c} (2%) (Figura 2).

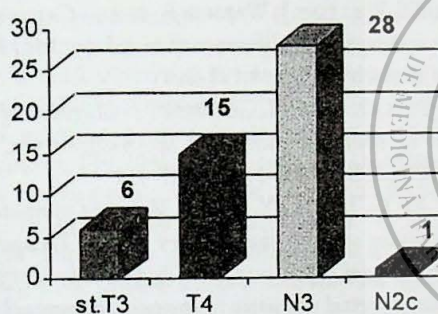


Figura 2. Repartiția pe stadii a bolnavilor

La acești bolnavi am efectuat patru cicluri de chimioterapie neoadjuvantă schema BEC, urmate de cobaltoterapie.

S-a efectuat chimioterapie tip BEC conform următoarei scheme: Bleomicină 10 mg, bolus i.v. zi 1, Bleomicină 12 mg/m² zi 1-4, Farmarubicin 70 mg/m² zi 1, Cisplatin 100 mg/m² zi 5, 4 cicluri la interval de 28 zile.

La interval de 14 sau 21 zile după chimioterapie, tratamentul a fost continuat cu cobaltoterapie administrându-se 66 Gy/35 fracțiuni/ rinofaringe + 50 Gy/20 fracțiuni/ ganglioni cervicali superiori, mijlocii și inferiori, și supraclaviculari bilateral.

Evaluarea răspunsului terapeutic s-a efectuat prin consult ORL, endoscopie, după fiecare ciclu de chimioterapie și radioterapie. Examenul de bilanț la încheierea chimioterapiei a inclus și examen computer tomografic.

Criterii de evaluare:

1. Răspunsul terapeutic - Evaluarea s-a făcut utilizând criteriile OMS: remisiune completă,

remisiune parțială, boală staționară, boală în evoluție. Răspunsurile obiective reprezintă suma remisiunilor complete și parțiale.

2. Supraviețuire - Durata răspunsului și supraviețuirea sunt calculate începând cu prima zi de tratament. Au fost determinate: supraviețuirea globală pe categorii prognostice sau terapeutice, timpul până la progresia bolii (la pacienții cu răspuns obiectiv).

Datele măsurătorilor au fost trecute în fișa bolnavului cu ocazia fiecărui ciclu de chimioterapie, la interval de 28 zile.

La terminarea tratamentului s-a evaluat simetric eficacitatea tratamentului, tolerabilitatea. Controalele s-au efectuat la 2 luni în primul an, la 3 luni în al doilea an, apoi de 2 ori pe an.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Nefiind un studiu prospectiv randomizat, compararea rezultatelor s-a făcut în funcție de tratamentul efectuat și nu după criteriul a "intention to trat".

Evaluarea datelor în ceea ce privește răspunsul terapeutic a evidențiat următoarele rezultate:

- răspuns complet s-a obținut la 14 bolnavi, dintre care 4 bolnavi cu T₃, 0 bolnavi cu T₄, 1 bolnav cu N_{2c}, și 9 bolnavi cu N₃.

- răspuns obiectiv s-a obținut la 17 bolnavi: 1 bolnav cu T₃, 6 bolnavi cu T₄, 10 bolnavi cu N₃.

- au rămas în evoluție zece bolnavi dintre care 5 cu T₄ și 5 cu N₃.

- 9 bolnavi au fost neevaluabili, tratamentul fiind întrerupt.

Tabelul I. Răspunsul terapeutic în funcție de categoria T și N

Stadiu	Bolnavi cu răspuns complet	Bolnavi cu răspuns obiectiv	Boală în evoluție	Neevaluabili	Total nr. bolnavi
T ₃	4	1	0	1	6
T ₄	0	6	5	4	15
N _{2c}	1	0	0	0	1
N ₃	9	10	5	4	28
Total:	14 (28%)	17 (34%)	10 (20%)	9 (18%)	50

Supraviețuirea s-a apreciat în funcție de categoria T și N, pentru un interval de 2 ani, respectiv de 5 ani. Supraviețuirea la 2 ani reprezintă o medie de 50 % (25 bolnavi), iar la 5 ani de 28 % (14 bolnavi), ceea ce demonstrează că nu există o creștere semnificativă a supraviețuirii prin chimioterapie neoadjuvantă BEC în carcinoamele de rinofaringe, față de tratamentul clasic reprezentat de radioterapia exclusivă.¹¹

Toți cei 14 bolnavi aflați în viață la 5 ani, reprezintă categoria de bolnavi la care s-a obținut răspuns complet.

Tabelul II. Supraviețuirea în funcție de categoria T și N

Stadiu	Nr. cazuri	Supraviețuirea la 2 ani.	Supraviețuirea la 5 ani.
T ₃	5	5	4
T ₄	11	4	0
N _{2c}	1	1	1
N ₃	24	15	9
Total:	41	25 (50%)	14 (28%)

S-a obținut în schimb la acești bolnavi un interval liber de boală lung în medie de 42 de luni, versus 26 de luni cât oferă radioterapia exclusivă.

Reacții adverse întâlnite:

1. *Toxicitatea hematologică*: a fost moderată, exprimată mai ales prin leucopenie.

2. *Toxicitate nehematologică*:

- *Toxicitate digestivă*: s-a manifestat mai frecvent prin grețuri și vărsături. Aceste simptome au fost severe (gr. 3-4), la 5% din ciclurile de CT. Diareea notată sub 1% din cazuri.

- *Mucozită* s-a întâlnit la mai puțin de 1% din pacienți.

- O *hipoacuzie ușoară* permanentă s-a înregistrat la 3 din 50 pacienți.

- 4 pacienți (8%) nu au efectuat toate ciclurile de CT prevăzute. Principala cauză: *toxicitatea cardiacă (FAAR), pulmonară (BLEO)*.

CONCLUZII

Carcinomul nediferențiat de rinofaringe este o tumoră chimiosensibilă, pacienții cu boală metastatică având o rată de de răspuns înaltă. Studiile efectuate până în prezent demonstrează că utilizarea chimioterapiei neoadjuvante în tratamentul acestei boli ne dă posibilitatea să obținem un interval liber de boală lung, fără a se putea demonstra însă o creștere semnificativă a supraviețuirii.

BIBLIOGRAFIE

1. CSAN SH, DAY HE, KUNARATNAM N, CHIA KB, SIMONS MJ - *HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese - a forter study*, Int J Cancer 1983; 32:171-176
2. FAHRAEUS R, FU HL, ERNBERG I, ET AL - *Expression of Epstein-Barr virus encoded proteins in nasopharyngeal carcinoma*. Int J Cancer 1988; 42: 329-338, Head Neck Surg 1980; 3:8-14
3. MILLER D - *The etiology of nasopharyngeal cancer and its management*, Otolaryngol Clin North Am 1980; 13:167-175
4. YU MC, HO JHC, LAI SH, HENDERSON BE - *Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: Report of a case-control study in Hong Kong*, Cancer Res 1986; 46:56-961
5. BAKER SR - *Nasopharyngeal carcinoma: Clinical course and results of therapy*
6. International Histological Classification of Tumors, No 19 - *Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumors*, Geneva: World Health Organisation, 1978:32-33
7. SIMONS MJ, WEE GB, GOH EH, ET AL - *Immunogenetical aspects of nasopharyngeal carcinoma: IV. Increased risk in Chinese of nasopharyngeal carcinoma associated with a Chinese related HCA profile (A2 Singapore)*, JNCI 1976; 57:977-980
8. HOPPE RT, WILLIAMS J, WARNKE R, ET AL - *Carcinoma of the nasopharynx: Significance of histology*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4:199-205
9. MESIC JB, FLETCHER GH, GOEPFERT H - *Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx*, Int J Radiat Oncol Bio Phys 1981; 7:447-453
10. YU Z, XU G, HUANG Y, ET AL - *Value of computed tomography in staging the primary lesion (T-staging) of nasopharyngeal carcinoma (NPC): An analysis of 54 patients with special reference to the parapharyngeal space*, Int J Radiat Oncol Biol PHYS 1985; 11:2143-2147
11. DE VITA VT JR, HELLMAN S, ROSENBERG SA - *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York, 5th Edition, 1997

Urmărirea incidenței și cuantificarea efectelor adverse de tipul toxicității imediate în urma tratamentului citostatic al limfoamelor maligne

Maria Magdalena Vulcu¹, Smaranda Demian²,
Galafteon Oltean², Simona Bătagă²

Manifestări clinice și paraclinice care pot fi considerate elemente de toxicitate imediată, secundară tratamentului citostatic au fost urmărite la 48 pacienți cu limfoame maligne dintre care 32 cu limfoame non-hodgkiniene. Curele polichimioterapeutice aplicate au fost 41 CVP (ciclofosfamidă, vincristin, prednison), 72 CEOP (ciclofosfamidă, epirubicină, oncovin, prednison), 17 CEOP-B (ciclofosfamidă, epirubicină, oncovin, prednison - bleomicină), 13 AHP (citozin - arabinozidă, epirubicină, prednison), 11 CASC (ciclofosfamidă, citozin-arabinozidă, soludecortin, cisplatin), 64 COPP (ciclofosfamidă, vincristin, procarbazine, prednison) și 52 EBVD (epirubicin, vinblastin, bleomicin, dacarbazine). Efectele adverse hematologice au fost dominate de granulopenie (36,29% dintre cure) și trombocitopenia (16,55% dintre cure); infecțiile au urmat 35,55% dintre ele iar manifestările hemoragice 11,48% dintre aplicațiile citostatice. Stomatita toxică a fost depistată după 33,70 % dintre curele citostatice, gastropatiile acute și ulcerul duodenal au apărut la 35,41% dintre pacienți, alopecia a survenit la 91,66 % din cazuri. Complicațiile renale au fost dominate de hematuria microscopică secundară microlitiazii renale urice. Se concluzionează asupra necesității profilaxiei și tratamentului reacțiilor adverse ale tratamentului citostatic, în scopul îmbunătățirii complianței la tratament.

Cuvinte cheie: limfoame maligne, chimioterapie, toxicitate

The early (less than 21 days) side effects of chemotherapy were analysed at 48 patients with lymphoma (32 of them with non-hodgkin's lymphoma). The following chemotherapy was applied: 41 CVP (cyclophosphamide, vincristin, prednisone), 72 CEOP (cyclophosphamide, epirubicin, oncovin, prednisone), 17 CEOP-B (cyclophosphamide, epirubicin, oncovin, prednisone - bleomycin), 13 AHP (cytosin - arabinoside, epirubicin, prednisone), 11 CASC (cyclophosphamide, cytosin-arabinoside, soludecortin, cisplatin), 64 COPP (cyclophosphamide, vincristin, procarbazine, prednisone) and 52 EBVD (epirubicin, vinblastin, bleomycin, dacarbazine). The haematological complications were: neutropenia (36,29%), thrombopenia (16,55%); infections (35,55%) and haemorrhage (11,48%). The incidence of stomatitis was 33,70%; acute gastritis and ulcer appeared at 35,41% of cases. Chemotherapy induced alopecia appeared at 91,66% of patients. Microscopic hematuria was associated with elevated serum uric acid levels and insufficient hydration. The prophylactic and therapeutic approach of chemotherapy induced toxic side effects has the role to improve the patients compliance to treatment.

Key words: lymphoma, chemotherapy, toxicities

Medicamentele citostatice au în general o toxicitate selectivă, mai mare pentru celulele maligne: ele prezintă însă și efecte toxice, deoarece nu pot acționa strict selectiv astfel încât să diferențieze o celulă tumorală de una normală. Efectul toxic al medicamentelor citostatice se manifestă în special asupra țesuturilor cu ritm alert de multiplicare, printre care măduva hematoformatoare, epiteliul tubului digestiv, epidermul.^{1,2,3}

Reacțiile adverse ale tratamentului citostatic sunt împărțite în efecte imediate (sub 21 zile) și tardive (peste 21 de zile)¹ fiind cuantificate sub forma unor grade de toxicitate.^{4,5} Lucrarea își propune evidențierea efectelor adverse de tipul toxicității imediate, survenite la pacienți cu limfoame maligne ce urmează protocoale uzuale de tratament citostatic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot format din 48 pacienți cu limfoame maligne diagnosticați și tratați în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale I, Târgu-Mureș, în perioada 1995 - 1998. Dintre cei 32 de pacienți cu

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Vulcu Maria-Magdalena, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Merinescu, nr.38, 4300 Târgu-Mureș

limfoame non-hodgkiniene (LNH) 8 au prezentat grad de malignitate histologică joasă, 19 malignitate intermediară și 5 malignitate ridicată, aprecierea acestora efectuându-se după clasificarea euro-americană revizuită a neoplasmelor limfoide și schema clinică de sistematizare a limfoamelor maligne.⁵ Limfoamele Hodgkin (LH) au fost diagnosticate la 16 pacienți dintre care 2 în stadiu clinic (CS) II cu absența factorilor de risc (FR), 9 în CS III dintre care 5 cu prezența FR, 5 pacienți încadrați în CS IV, 3 dintre aceștia cu prezența FR. Factorii de risc considerați a influența atât prognosticul cât și conduita terapeutică a LH au fost: afectarea a 3 sau mai multe arii ganglionare, afectarea extranodală, tumoră mediastinală voluminoasă, afectarea splenică difuză, probe biologice de activitate, prezența simptomelor B.⁵

Pacienții având LNH cu malignitate joasă au fost supuși tratamentului cu combinații de tipul CVP (ciclofosfamida, vincristin, prednison), cu un total de 41 aplicații. LNH cu agresivitate intermediară și ridicată au beneficiat de cure CEOP (ciclofosfamida, epirubicină, vincristin, prednison) - 72 aplicații, CEOP-B (ciclofosfamida, epirubicină, vincristin, prednison, bleomicină) - 17 aplicații, AHP (citozin arabinozidă - doze medii, epirubicină, prednisolon) - 13 aplicații și CASC (ciclofosfamida, citozin arabinozidă - doze medii, soludecortin, cisplatin) - 11 aplicații.⁵ Pentru tratamentul citostatic a LH s-au folosit combinații de tipul COPP (ciclofosfamida, vincristin, prednison, procarbazine) la 2 pacienți, la restul de 14 folosindu-se alternarea COPP/EBVD (epirubicină, bleomicină, vinblastin, dacarbazine) totalizând 64 aplicații COPP și 52 aplicații EBVD.

Pe lângă examenul clinic atent și repetat pentru evidențierea fenomenelor de toxicitate s-a recurs la examinări paraclinice: hemogramă, frotiu periferic: în zilele 1, 10 și 15 a curelor CVP, CEOP, CEOP-B, AHP, CASC și în zilele 1, 8, 15 a curelor COPP și EBVD, bilirubina serică, transaminazele serice, fosfataza alcalină, în ziua 1 și 15 a tuturor curelor, uree serică, creatininemie, acid uric seric, sumar de urină în ziua 1, 3, 5 a curelor CVP, CEOP, CEOP-B, AHP, CASC și în zilele 1, 8 și 15 a curelor COPP și EBVD, electrocardiogramă în zilele 1, 3 și 5 a protocoalelor utilizate la LNH și în zilele 1, 8, 15 în cazul LH, ecografie abdominală, endoscopie digestivă superioară la cazuri selecționate. Toxicitatea imediată postchimioterapie a fost evaluată în conformitate cu gradele de toxicitate recunoscute de OMS.^{4,5}

Tratamentul profilactic al grețurilor și vărsăturilor a constat din administrarea la 55 dintre curele citostatice mai puțin emetizante

(CVP și COPP) de metoclopramid 30-40 mg intravenos în ziua 1 și respectiv 1 și 8 a ciclului, urmat de 40 mg/zi oral pe toată durata curei; la 50 de cure citostatice de același tip metoclopramidei i s-a adăugat dexametazonă (intravenos), în cantități echivalente dozei de prednison cu referire la potența glucocorticoidă. Combinațiilor citostatice cu potențial emetogen mai ridicat (CEOP, CEOP-B, AHP, CASC, EBVD) li s-a adăugat (ca antiemetic) în 38 de cazuri ondansetron 8 mg intravenos cu 30 de minute înaintea perfuziei cu citostatice urmat de administrarea orală a 4 mg la fiecare 8 ore pentru încă 3-4 zile; alte 40 de aplicații de același tip au beneficiat de tratament antiemetic cu ondansetron în dozele amintite la care s-a adăugat dexametazonă. Potența antiemetică a fost exprimată sub forma a patru grade: A - fără grețuri, fără vărsături, B - grețuri, fără vărsături, C - vărsături mai puțin de 3/zi și C - vărsături peste 4/zi.

REZULTATE

Principalele manifestări de toxicitate hematologică atribuite tratamentului citostatic au fost reprezentate de leucopenie, granulopenie și trombocitopenie, cu frecvență mai ridicată în combinațiile mai agresive (Tabelul I). Infecții, în general de gravitate ușoară și medie au apărut după 22,22 % dintre curele citostatice fiind asociate în special cu neutropenia și localizându-se cu predilecție la nivelul tractului respirator. Sindroame hemoragipare, având gravitate ușoară și medie, au apărut la 7 - 14 zile după 11,48 % dintre aplicații, în special în curele AHP și CASC. Neutropenia severă și trombocitopenia a necesitat mărirea intervalului între cure, tratament antibiotic, în 6 cazuri fiind necesară substituție cu masă trombocitară.

Afectarea toxică a mucoasei bucale a reprezentat un eveniment cu frecvență ridicată, de însoțire a tratamentului citostatic (Tabelul II) Trebuie menționat însă că la apariția stomatitei au concurat și deficiențe de igienă locală precum și gingivitele și paradontopatia preexistente.

Efectele adverse atribuite dozelor orale mari de corticosteroizi, aferente majorității combinațiilor citostatice utilizate în tratamentul limfoamelor maligne, sunt prezentate în tabelul III. Se evidențiază gastropatia acută medicamentoasă și ulcerul gastric / duodenal; Helicobacter Pylori a fost depistat print testul cu urează la 47,91 % dintre pacienții urmând cure citostatice cu prednison, eradicarea acestuia devenind astfel obligatorie.

Tratamentul profilactic a grețurilor și vărsăturilor a cuprins administrarea de metoclopramid și ondansetron singure sau în asociere cu dexametazonă, după protocoale prezentate mai sus.

Tabelul I. Elemente de toxicitate hematologică apărute ca reacții adverse imediate (sub 21 de zile) în tratamentul citostatic al limfoamelor maligne

Toxicitate hematologică		Tipul curei citostatice						
- grad OMS		CVP	CEOP	CEOP-B	AHP	CASC	COPP	EBVD
Leucocite	1 - 2	n *= 41 8 (19,51%)	n *= 72 14 (19,41%)	n *= 17 6 (35,20%)	n *= 13 7 (53,80%)	n *= 11 2 (18,18%)	n *= 64 13 (20,31%)	n *= 52 10 (19,23%)
	3 - 4	6 (15,00%)	18 (25,00%)	4 (23,52%)	4 (30,76%)	5 (45,45%)	8 (12,50%)	9 (17,30%)
Neutrofile	1 - 2	7 (17,12%)	13 (18,05%)	5 (29,41%)	7 (53,80%)	2 (18,18%)	14 (21,87%)	12 (23,07%)
	3 - 4	6 (15,00%)	14 (19,44%)	4 (23,52%)	4 (30,76%)	5 (45,45%)	3 (04,68%)	4 (07,69%)
Trombocite	1 - 2	7 (17,12%)	5 (06,94%)	3 (17,64%)	5 (38,46%)	3 (27,27%)	2 (03,12%)	5 (09,61%)
	3 - 4	2 (04,80%)	2 (02,77%)	2 (11,76%)	2 (15,38%)	2 (18,18%)	0	2 (03,84%)
Infecții	1 - 2	4 (09,71%)	16 (22,22%)	5 (29,41%)	4 (30,76%)	7 (63,63%)	13 (20,31%)	11 (21,15%)
	3 - 4	0	2 (02,77%)	0	2 (15,38%)	1 (09,09%)	0	1 (01,92%)
Hemoragii	1 - 2	5 (12,20%)	4 (05,55%)	4 (23,52%)	3 (23,07%)	4 (36,36%)	2 (03,12%)	4 (07,69%)
	3 - 4	0	1 (01,38%)	1 (05,88%)	2 (15,38%)	2 (18,18%)	0	0

n*=număr cicluri de polichimioterapie

Tabelul II. Toxicitatea tratamentului citostatic asupra mucoasei cavității bucale

Toxicitate hematologică		Tipul curei citostatice						
- grad OMS		CVP	CEOP	CEOP-B	AHP	CASC	COPP	EBVD
Stomatită	1	n *= 41 13 (31,07%)	n *= 72 15 (20,83%)	n *= 17 7 (41,17%)	n *= 13 2 (15,38%)	n *= 11 1 (09,09%)	n *= 64 4 (06,25%)	n *= 52 7 (13,46%)
	2	2 (04,87%)	6 (08,33%)	4 (23,52%)	3 (23,07%)	3 (27,25%)	2 (03,17%)	3 (05,76%)
	3	0	0	1 (05,88%)	2 (15,38%)	5 (45,45%)	4 (06,25%)	2 (03,84%)
	4	0	0	0	4 (30,76%)	2 (18,18%)	0	0
	TOTAL	15 (36,58%)	21 (29,16%)	12 (70,58%)	11 (84,61%)	11 (100%)	10 (15,62%)	12 (23,07%)

n*=număr cicluri de polichimioterapie

Rezultatele obținute în cuparea grețurilor și vărsăturilor sunt prezentate în tabelul IV. Se remarcă potența antiemetică ridicată a ondansetronului și sporirea efectului antiemetic atât al metoclopramidei cât și a ondansetronului prin adăugarea dexametazonei.

Valori ridicate, de până la 2,5 ori valoarea superioară a normalului (toxicitate OMS 1), a transaminazelor, bilirubinei sau fosfatazei alcaline au fost semnalate la 3 bolnavi după cure CEOP; un singur pacient a dezvoltat hepatită acută toxică, cu valori peste 5 ori normalul a parametrilor biologici mai sus amintiți, în urma unei aplicații AHP. Diaree secundară lezării epitelului intestinal nu a apărut la nici un pacient.

Toxicitatea cardiacă, asociată combinațiilor citostatice ce au în compoziție epirubicină, a fost reprezentată de tahicardia sinusală la 13,88% dintre aceste cure, extrasistolia ventriculară monotopă (apărută după 3 aplicații - 8,33%); semne de disfuncție ventriculară stângă au fost constatate după 5 cure cu conținut de antraciclina (13,88%), fără a necesita tratament specific decât în 2 cazuri (5,55%). Manifestările de toxicitate miocardică au apărut în contextul cardiopatiei ischemice și/sau hipertensive preexistente, fiind în legătură mai mult cu doza cumulativă de antraciclina decât cu toxicitatea de tip imediat.

Tabelul III. Efecte adverse datorate dozelor orale mari de corticosteroizi la pacienții cu limfom malign, urmând cure de polichimioterapie

Efect advers	Nr pacienți N=48	%
Gastropatie acută medicamentoasă	12	25,00
Ulcer gastric / duodenal	7	14,58
Dezechilibrare a diabetului zaharat	3	6,25
Hipertensiune arterială	6	12,5
Edeme	2	4,16
Hipokaliemie	4	8,33
Hiperfragilitate capilară	6	12,5
Tulburări psihice	3	6,25

Alopecia este un eveniment comun după aplicațiile citostatice, în special în cazul celor ce cuprind o antraciclina. Dintre cei 36 de pacienți care au avut în tratament combinații citostatice cu conținut de epirubicină 6 (16,66%) au prezentat alopecie de grad 1 și 2 iar 2 (5,55%) alopecie de grad 3 chiar după primul ciclu de polichimioterapie. Aplicarea a 4 cure citostatice cu conținut antraciclinic a determinat apariția alopeciei de grad 1, 2 la 41,66% dintre pacienți și de grad 3 la 50% dintre aceștia.

Creșteri reversibile ale valorilor creatininei serice au fost observate după 4 (36,36%) dintre aplicațiile CASC (cu conținut de cisplatin). Hematuria microscopică, însoțită sau nu de colici renale, apărută intermitent la 9 (18,75%) dintre pacienți a fost atribuită nu atât toxicității renale cât mai degrabă microlitiizei urinare urice, în context de hiperuricemie și hidratare insuficientă. Cistita hemoragică nu a apărut după nici una dintre aplicațiile de doze mari de ciclofosamidă, măsurile profilactice (mesna, hidratare) fiind eficiente.

Extravazarea accidentală a citostaticului administrat intravenos a fost cauza flebitelor superficiale la 6 (12,5%) dintre pacienți, drogurile incriminate fiind derivații de vinca, epirubicina și bleomicina. Modificări de tip ulceronecrotic au apărut într-un singur caz prin extravazare accidentală de vinblastin. Nu s-au constatat la nici un pacient reacții alergice la vreun citostatic.

DISCUȚII. CONCLUZII

Măduva hematoformatoare este foarte sensibilă la administrarea agenților citotoxici orice citostatic administrat într-o cantitate suficientă poate afecta un număr mare de celule stem aflate în compartimentul proliferativ al ciclului celular.^{1,6} Efectul acestei epuizări va fi exprimat prin scăderea celulelor circulante sanguine, cu deosebire a granulocitelor și trombocitelor, începând din a 3 - 4 - a zi a aplicației și având nadirul între zilele 10 - 18 ale ciclului. În studiul nostru granulopenia a urmat 36,29% din totalul curelor citostatice aplicate iar trombocitopenia 16,66% dintre acestea, datele obținute fiind asemănătoare cu cele raportate în literatură.^{6,8,9,10} Administrarea factorilor de creștere de tipul filgrastimului sau molgastrimului reprezintă un mijloc util în reducerea incidenței și a duratei neutropeniei ce apare drept urmare a tratamentului citostatic, cu reducerea manifestărilor infecțioase. Factorii de creștere sunt foarte utili în cazul tratamentelor citostatice la pacienți cu risc crescut de dezvoltare a unei citopenii severe (vârstă înaintată, mielodisplazie, limfom malign agresiv în stadiu înaintat, chimioterapie în doze mari), elementul de limitare a utilizării acestora fiind reprezentat de costul foarte ridicat.^{8,11,12}

Tabelul IV. Eficiența profilaxiei greșurilor și vărsăturilor la pacienții cu limfoame maligne urmând tratament citostatic

Tratament antiemetic	Răspuns terapeutic			
	A	B	C	D
metoclopramid (N=55)	13 (23,63 %)	12 (21,81 %)	11 (20,00 %)	9 (16,36 %)
metoclopramid + dexametazonă (N=50)	34 (68,00 %)	7 (14,00 %)	5 (10,00 %)	4 (8,00 %)
ondansetron (n=38)	25 (65,78 %)	7 (18,42 %)	4 (10,52 %)	2 (5,26 %)
ondansetron + dexametazonă (n=40)	30 (75,00 %)	5 (12,50 %)	3 (07,05 %)	2 (5,00 %)

N=număr cure citostatice de tipul CVP și COPP; n=număr cure citostatice de tipul .CEOP, CEOP-B, AHP, CASC, EBVD;
A=fără greșuri, fără vărsături; B=greșuri, fără vărsături; C=vărsături mai puțin de 3/zi; D=vărsături peste 3/zi

Stomatita, alături de alopecie, sunt complicații ce înrăutățesc calitatea vieții pacienților, prin dificultăți în alimentație și probleme estetice; stomatita poate fi și la originea unor episoade febrile.^{13,14,15} În studiul nostru stomatita a însoțit 33,70 % dintre curele citostatice, cu frecvență mai ridicată și gravitate mai mare în cazul aplicațiilor mai agresive, iar alopecia a fost prezentă la 91,66% dintre pacienții care au urmat 4 cure cu epirubicină. Preparatul cortizonic administrat în doze orale mari pot fi factori etiologici ai gastropatiei acute medicamentoase și a ulcerului gastric/duodenal, prin inhibarea sintezei de prostaglandine și scăderea cantitativă și calitativă a mucusului protector. Leziuni gastrice și duodenale au fost decelate la 35,41% dintre pacienții cu tratament citostatic luați în studiu, iar *Helicobacter Pylori* a fost depistat la 47,91% dintre aceștia impunându-se astfel tratamentul cu pansamente gastrice, inhibitori ai receptorilor histaminici H2, eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, derivați sintetici de prostaglandine de tipul misoprostolului.

Efectele cardiotoxice ale epirubicinei se manifestă rareori sub forma toxicității imediate aflându-se în legătură mai ales cu doza cumulativă totală de antracilină. Manifestările de tip cardiotoxic apărute după 11,94 % dintre curele citostatice cu conținut de epirubicină au fost mai degrabă legate de preexistența unei cardiomiopatii, la doze cumulative mari de antracilină.

Grețurile și vărsăturile reprezintă complicații redutabile ale tratamentului citostatic, cu impact negativ asupra complianței pacienților față de tratament. Prezentul studiu subliniază potența antiemetică ridicată a antagoniștilor receptorilor serotoninici 5-HT₃ de tipul ondansetronului; efectul acestuia ca și al metoclopramidei este augumentat prin asocierea cu dexametazonă; granisetronul, un alt antagonist 5-HT₃ este astăzi creditat cu o capacitate antiemetică superioară fiind utilizat cu succes în oncologie și hematologie.^{16,17}

BIBLIOGRAFIE

- BADULESCU F, CARLIG V, VOICU V - *Bazele chimioterapiei antineoplazice*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1997:205 - 226
- BODENSTEINER DC, DOOLITTLE GC - *Adverse haematological complications of anticancer drugs. Clinical presentation, management and avoidance*, Drug Saf, 1993, 8:213 - 224
- ZUCKERMAN KS - *Hematopoietic Abnormalities in Patients with Cancer*, Cancer Control, JMCC, 1998, 5:6 - 11
- BRAUN J sub red - *Medicină Internă - Ghid Clinic*, Editura Medicală, București 1997:554-555
- OLTEAN G, SIMU G - *Limfoamele maligne*, Editura Veritas Târgu- Mureș, 1997, 80:119-145, 175 - 180, 318 - 331
- SCARIN AT, DORFMAN DM - *Non-Hodgkin's lymphomas: current classification and management*, CA Cancer J Clin (United States) 1997, 47:351 - 372
- SITZIA J, NORTH C, STANLEY J et al - *Side effects of CHOP in the treatment of non-hodgkin's lymphomas*, Cancer Nurse, 1997, 20:430 - 439
- GOMEZ H, MAS L, CASANOVA L ET AL - *Elderly patients with aggressive non-hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte - macrophage colony - stimulating factor: identification of two age sub-groups with differing hematologic toxicity*, J Clin Oncol, (United States), 1998, 16:2352-2358
- ROBERT J - *Epirubicin. Clinical Pharmacology and Dose-Effect Relationship*, Drugs, 1993, 45:20-23
- AL-ISMAIL SAD, WITTAKER JA, GOUGH J - *Combination chemotherapy including epirubicin for the management of non-hodgkin's lymphomas*, Eur.J. Cancer Clin. Oncol., 1987, 23 (9): 1379-1384
- WILKINSON TJ., ROBINSON B.A. - *Neutropenic sepsis complicating treatment of solid tumors, lymphoma and myeloma*, Clin. Oncol, 1992, 4:355-361
- BOBEY N, WOODMAN RC - *Neutropenic complications in advanced - stage non-hodgkin's lymphoma: implication for use of prophylactic recombinant human granulocyte-colony stimulating factor*, Clin Invest Med, 1998, 21:63-70
- LAINÉ PO, LINDQVIST JC, PYRHONEN SO et al - *Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving citostatic drugs*, Eur J Cancer, 1992, 28:103 - 107
- VERDI CJ - *Cancer therapy and oral mucositis. An appraisal of drug prophylaxis*, Drug Saf, 1993, 9:185 - 195
- GRAHAM KM, PECORARO DA, VENTURA M, - *Reducing the incidence of stomatitis using a quality assessment and improvement approach*, Cancer Nurse, 1993, 16:117-122
- BARISANO A, MEHL B, BRADBURY C - *Serotonin antagonists treatment of chemotherapy - induced emesis*, Mt Simai J Med, 1992, 59:433-437
- SASAI Y, MISAWA S, IWAI T - *Clinical study of the inhibitory effect of a 5-HT₃ antagonist granisetron for nausea and vomiting induced by chemotherapy for non-hodgkin's lymphoma*, Gam To Kagaku Ryoku - 1998, 25:723-729

Cancerul - un punct de vedere energetic, biologic și homeopatic

Alexandru Boțianu¹, Alexadrina Ioniță²

Motto:

"Am văzut numeroase teorii prăbușite în fața faptelor, însă niciodată nu am văzut un fapt prăbușit în fața unei teorii"

Pornind de la bazele oferite de fizica cuantică, experimentele lui Royal Rife și doctrina homeopatică clasică și modernă, autorii abordează boala canceroasă din unghiuri de vedere mai puțin obișnuite, atât ca patogenie, cât și ca terapie, în spiritul unei medicini alternative și integraționiste.

Cuvinte cheie: cancer, biocâmp energetic, biologie, homeopatie

Using the basis offered by cuantic physics, Royal Rife's experiments and clasic and modern homeopathic doctrine, the authors present the neoplastic disease from a less usual point of view, as pathogeny and therapy, in the spirit of an alternative and integrationist medicine.

Key words: cancer, energetic field, biology, homeopat

UN PUNCT DE VEDERE ENERGETIC

Motto:

"Practic, mitocondriile pot discuta pe canalul de radiocomunicații"

D.C. SPANNER

Lucrările prof. W. Sedlak de la Universitatea din Lublin, ale dr. V. Adamenco și V. Inișin (Alma-Ata), ale prof. N.B. Tarusov de la Universitatea din Moscova, ale prof. W. Tiller (Stanford University) și prof. Thelma Moss (UCLA) au arătat că la baza fenomenelor biofizice se află agregarea materiei vii sub forma denumită bioplasmă. Bioplasma se traduce, în planul său energetic de manifestare, sub forma unor proprietăți de câmp generatoare de efecte cunoscute sub denumirea de biocâmp. Efectele de biocâmp sunt evocate în domeniul electromagnetic, magnetohidrodinamic, sonic, gravitațional. Menționând rezerva impusă de lipsa unor experimentări categorice și subliniind caracterul exclusiv de prezumție teoretică, amintim că s-au emis supoziții privitoare la o posibilă interacțiune privită sub acest unghi de vedere - a materiei vii cu particule de tip

neutrinic. Este foarte posibil ca temeritatea unor astfel de teorii emise de unii fizicieni să contrarieze spiritele altor specialiști din același domeniu. Să nu uităm însă că la vremea debutului său și teoria relativității crease o stare de spirit asemănătoare. Într-un plan mai general, această problemă este legată de interacțiunea organismelor umane cu radiația cosmică fundamentală și capacitatea acestora de a produce modificări în distribuția spațială a radiației fondului general în domeniul spectrului gamma.¹

Lucrările prof. A.G. Sergeev (Petersburg) au arătat că astfel de fenomene sunt posibile într-un spațiu de aproximativ un metru diametru, concentrări ale acestei radiații fiind observate, în special, pe direcția axului optic. Cercetările lui R. Dobrin au arătat că organismul omului emite o radiație în spectrul vizibil de cca. 180-250 fotoni pe secundă și centimetru pătrat de suprafață corporală. Cercetările de electronografie au obiectivat disparitatea spectrului de emisie al radiațiilor electromagnetice ale organismelor biologice. Astfel, extremitatea cefalică a șoarecelui emite predominant în albastru, în timp ce partea caudală a organismului său emite predominant în roșu. Aceste cercetări trebuie subliniate nu numai pentru că ridică problema stărilor disipative energetice, ci și pentru că pun problema mecanismului interacțiunii dintre biocâmp și câmpurile energiilor cosmice.

¹Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica ATI II, Spitalul Municipal Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38

Fenomenul nu este la prima sa apariție în știință. Cazul cel mai concludent este desigur cel al fizicii cuantice. De altfel, contemporane nouă, cercetările lui I. Prigogine și a școlii sale în domeniul termodinamicii proceselor biologice, par a marca începutul unei noi etape în aceeași direcție a revenirilor și reinterpretărilor cunoștințelor acumulate de biologie.²

Noțiunea de bioplasmă a fost introdusă în știință de către V.S. Grișenco, în 1966, pe baza unor idei emise încă în 1944, privind posibilitatea existenței în organisme vii a celei de-a patra stări de agregare a materiei - plasma. Pentru a putea explica fenomenele energetice biologice, autorul postulează existența unor ipotetici atomi "X", responsabili de aceste manifestări, fără a oferi însă o interpretare fizică a esenței lor. Cercetări ulterioare în această direcție au fost efectuate pornind de la lucrările fundamentale ale lui Szent György. *Instrumentul experimental adecvat a fost însă oferit de introducerea în cercetare a procedeelelor de investigare electrografică în curent de înaltă tensiune.* S-au conturat astfel câteva tendințe în direcția investigării fenomenului:

- *cea sovietică* (V. Grișenco, S. Kirlian, V. Iniușin, V. Adamenco, G.A. Sergheev);

- *cea poloneză*, prin lucrările de pionierat ale lui Jidko Narkevicz, premergătoare tehnicilor Kirlian, prin care fuseseră puse bazele unei tehnici experimentale în această direcție. În prezent, lucrările lui W. Sedlak oferă cadrul unor motivații în esență de natură cuantică a acestor fenomene;

- *cea americană* prin lucrările lui Thelma Moss, J. Hubacker, W. Tiller, Gary A. Poock, Stanley Kripner, M. Ulman - și nu în ultimă instanță ale lui W. Reich și I.B. Rhine,

- *cea franceză*, prin lucrările lui Baraduc;

- *cea germană* prin lucrările lui K. Lichtemberg, dezvoltate însă mai mult pe planul electromagneticii, precum și cele de biofonică aparținând lui H. Frolich, F.A. Popp, W. Nagl, B. Ruth ș.a.

Școala românească, prin lucrările lui E. Macovski care a pus, începând cu anul 1949, bazele unei largi concepții biologice - cea a biostructurilor - a oferit un *răspuns fundamental cu privire la matricea suportului bioenergetic generator și purtător de bioplasmă*. Unitatea și interdependența dintre biostructură și bioplasmă, ambele coexistente numai în organisme vii, constituie o concepție științifică în care își găsesc cadrul de sistematizare și explicațiile o sumă întreagă de fenomene biologice fundamentale pentru existența noastră. Tehnicile electronografice dezvoltate în țara

noastră sub forma metodei denumite electronografie au oferit pe de altă parte instrumente de investigație biologică și clinico-medicală ce depășesc potențial toată instrumentația elaborată până acum de tehnicile electronografice și aparatura din străinătate.

Noțiunea de plasmă fusese introdusă în fizică în 1928 de către Irving Langmuir. Prin acest termen împrumutat pe cât se pare din biologie, el a denumit o întreagă categorie de fenomene din fizica descărcărilor în gaze, în care trăsătura principală este dată de prezența unui conglomerat de particule ionizate nereunite în stare atomică. Deosebindu-se de gaze prin proprietățile ei fizice, plasma posedă caracteristici calitativ diferite de ele, puse în evidență în special sub influența câmpurilor electromagnetice.

În concepția fundamentată de susținătorii săi, bioplasma determină rezerva de energie mobilă pe care o posedă un organism într-un moment dat. Energia biologică sau energia bioplasmatică (B) este egală cu diferența dintre energia totală a organismului (E) și energia potențială chimică (C) a sistemului atomo-molecular, adică energia electro-nucleară, a interacțiunilor celor mai labile orbite electronice externe:

$$B = E - C$$

Substratul biologic purtător al bioplasmei se menține într-un echilibru energetic fluctuant, marcând o stabilitate între anumite limite. Aceasta face ca bioplasma să realizeze pe lângă o structurare complexă, o efectivitate informațională crescută și un mare grad de concentrare energetică. Aceste proprietăți au fost puse în evidență de G.A. Sergheev, sub forma unui câmp de probabilitate, pe baza unui model matematic denumit bioplasmogramă.

Studiul electrografiilor de tip Kirlian în diagnosticul clinic al bolii canceroase a preocupat o serie de autori, primele dintre acestea aparținând unui colectiv format din A. Mulatova, R. Stepanov, S.D. Kirlian, V.H. Kirlian. Autorii au investigat arhitectura halourilor descrise de strimerii formați în timpul procedurilor Kirlian, aplicate probelor de mucoasă gastrică normală comparativ cu cea patologică. Structura descrisă de amprente electrografice, lăsate de probele de mucoasă gastrică neoplazică, are ca element principal prezența unor "străpungeri" sugerând procese de microdifuzie ale descărcărilor de II, sub forma unor formațiuni globulare fine, albe sau cu o tentă gri. Același tablou dominant al microdifuziilor descărcărilor apare și în țesuturile limfoide recoltate din zonele ganglionare invadate de metastaze.

În cazul polipozelor, spre deosebire de țesuturile gastrice cancerizate, se constată grupări multiple și masive ale canalelor de descărcare cu o tentă cenușie a amprentelor, ceea ce sugerează o conductibilitate scăzută a țesuturilor.

Într-o serie de cercetări efectuate în SUA s-au descris modificări ale aurei ce delimitează coada șoarecilor, grefați experimental cu tumori, la care se observă discontinuități ale haloului pericaudal, cu o morfologie diferită, în funcție de evoluția grefonului.³

Cu toate acestea este menționată stabilitatea îndelungată a electrobioluminescenței emise de aura peripalmară a bolnavilor canceroși, comparativ cu modificările ciclice ale aceleiași parametru la subiecții sănătoși.

Prin lucrările de electrografie în efect Kirlian și electronografie a fost demonstrat faptul că organismele biologice posedă o structură fizică și una energetică. Identificarea configurației spațiale ocupată de structura energetică a organismului, chiar după ablația unei părți anatomice a acestuia a fost pusă în evidență la plante. Disiparea acestei structuri odată cu moartea organismului a fost pusă în evidență prin lucrări de electronografie pe șobolani, efectuate de către autor împreună cu un colectiv de cercetători.

Investigația electronografică practică în scopuri medicale își bazează utilitatea pe punerea în evidență a modificărilor distribuției electromorfe a organismelor. Această distribuție este influențată atât de componentele biocâmpului ce interesează învelișul cutanat, cât și de modificările induse de alterațiile funcționale și morfologice ale organelor interne, traduse în zona lor de proiecție cutanată printr-un răspuns evocat electrobioluminescent.

Din acest punct de vedere, amprente electronografice captate pe substratul fotosensibil nu vor defini conturul anatomic al proiecției organelor interesate - așa cum se întâmplă de exemplu în cazul röntgenografiilor - ci vor delimita o arie de "proiecție funcțională", reflectată în planul electrobioluminescenței induse organului interesat. Dominanta principală a caracteristicilor astfel evidențiate este datorată structurii sale electromorfe. Întrucât o atare amprentă poate depăși conturul anatomic al organului, poate fi mai mică decât el sau poate interfera cu zonele electromorfe generate de organele adiacente sau cu structuri neoformative, amprenta electronografică a organelor interne oferă informații clinice asupra funcționalității acestora. În schimb, pentru structurile electromorfe ale învelișului cutanat - așa cum

este cazul punctelor activate de intervenție acupuncturală - amprenta electronografică coincide atât cu poziția lor topografică cât și cu aria lor de întindere. Datorită acestui fapt, punctele activate pot fi urmărite de-a lungul traseului meridianelor pe care sunt dispuse.

Plecând de la acest fapt și cunoscând punctele ce se activează în diferite stări malade, pot fi trase concluzii de diagnostic asupra organelor sau sistemelor afectate. Aceste raționamente pot fi făcute doar pe baza cunoașterii topografiei, știindu-se faptul că, în general, acestea nu coincid cu aria de proiecție anatomică a organelor interne.

Informațiile asupra amplitudinii și extinderii unor procese patologice, localizate în organele interne și reflectate în modificările potențialului emisiunilor electrobioluminescente, sunt obținute pe baza analizei intensității amprentei, a dimensiunilor și conturului ei, a spectrului cromatic de emisiune. O augmentare a acestei game de informații furnizate de electronografia poate fi obținută prin suprapunere - la o aceeași scară de mărime a electronografiilor cu radiografii sau termografii. În acest fel pot fi colectate o serie de date simptomatologice, atât de ordin general, cât mai ales strict local. Gama unor astfel de informații clinice apare deosebit de utilă în cazul proceselor inflamatorii și necrotice, atunci când se pune problema delimitării structurilor tisulare cu un potențial biologic mai scăzut, în vederea stabilirii conduitei unui act operator. Focarele metaplastice primare, cât și diseminările metastatice, pot fi urmărite în dinamică, electronografia prezentând marele avantaj al unei lipse practice de iradiere.

Datorită inocuității metodei cât și faptului că aceasta permite decelarea unor simptome pe care alte proceduri de investigație clinică nu le pot releva, electronografia poate aduce un serios sprijin în stabilirea unui diagnostic de certitudine în boala cancerosă. Ea își relevă aportul în special în urmărirea evoluției postoperatorii, cât și în urmărirea apariției și dezvoltării focarelor metastatice, a eficienței tratamentelor administrate, în diagnosticul diferențial între procese inflamatorii și piogene și formațiuni tumorale.

Pentru interpretarea globală a datelor electronografice s-a făcut apel la cunoștințe din domenii foarte variate ale științelor biologiei umane, medicinei, neuroendocrinologiei și a științelor comportamentului (etologiei). Pielea este un organ extrem de polimorf și polifuncțional. Aceasta datorită extinderii sale mari în suprafață și a originii embrionare comune cu sistemul nervos central.⁴

Palma este o zona ultrastructurată ce condensează o serie de particularități embriogenetice de excepție și foarte evolute (ale structurilor neuromusculare, neuroendocrine și neuropsihice). Ea este creația solicitărilor socio-culturale. Măinile, cu palmele lor, s-au modelat ca mijloace efective de activitate, creație, expresie, comunicare etc.

Structurile dermatoglice (papilare) sunt implicate în geneza proprietăților fizice, fizico-chimice (calitatea suprafeței, umiditate, aciditate, temperatură etc). Particularitățile genetice individuale sunt exprimate prin formule dermatoglice, având la bază codul principalelor forme de desene papilare: arcuri (A), lațuri (L), vârtejuri (V), și detalii (minuții). Acestea exprimă unicitatea și originalitatea individului între semenii săi umani. Simetria și asimetria formelor de desene papilare - sesizată în conformația geometric-spațială și în reliefurile compartimentelor digitale (având o transmitere ereditară, azi în mare parte cunoscută) - sunt prezente și în structurarea imaginilor electronografice. Existența unei simetrii relativ dominante (până la 70%) în eşantioanele cu indivizi sănătoși și deci prezența sistematică a unei asimetrii; subdominante) în ambele categorii de amprente, argumentează valoarea criteriului simetrie/asimetrie pentru stabilirea unui diagnostic anatomopatologic și funcțional.

Asocierea metodei de investigare dermatoglică cu testarea electronografică de pe același substrat tegumentar palmar și plantar (desene papilare), a condus la posibilitatea corelării celor două categorii de informații. S-a deschis calea spre înțelegerea semnificației evenimentelor genetice, fiziologice, psihologice și antropologice de pe fețele ventrale ale mâinilor și picioarelor omului. Pentru completarea cercetărilor antropologice comparative (individuale și populaționale) s-a extins domeniul de explorare (limitat de testarea electronografică la zonele palmo-plantare) la întreaga suprafață corporală. În acest scop, s-a folosit metoda androginității (Bayley/Bayer, 1946, Guja, 1980-1985), cu ajutorul căreia s-au definit șapte tipuri de conformații androgine. S-au folosit opt criterii de diferențiere a aspectului formei corpului, în postura spate nud, pe baza unor relații între curburi și linii care "modelează" suprafața acestuia.

Privind forma ca un efect al unei dinamici care vizează unitatea organismului cu mediul de viață (dinamică, funcțională, adaptativă, integrativă), s-au asociat calitățile morfostructurale ale întregii suprafețe corporale cu ale palmei (cea mai semnificativă structură antropologică aparținând procesului de umanizare).

Analiza datelor somatometrice și a parametrilor care descriu constituția androgenă, pe baza aceluiași criterii de simetrie și complementaritate, a făcut posibilă confruntarea și corelarea rezultatelor celor două direcții de explorare: globală somatică și zonală electronografică și dermatoglică.

Tipurilor de conformații corporale (androgine-neurohormonale) li se asociază anumite categorii de forme papilare și le corespund imagini electronografice distincte și semnificative. Spre exemplificare un caz limită: un individ de sex masculin cu o constituție androgenă hiperfeminină (cu incidența de aproximativ 1% în colectivitatea de copii normali), căruia i-a corespuns o formulă dermatoglică foarte rară în populație - V=10 (prezintă aceeași formă unică de desen papilar pe toate degetele, la ambele palme-vârtej). S-a constatat o conformație corporală dominată de *rotunjimi*, desenele papilare sunt în exclusivitate *curbe concentrice* - vârtejuri, iar imaginea catodică, cu *forme globulare*, este deosebit de intensă și neomogenă detașându-se net de tipurile omogene.

Diagnosticul stabilit prin analiza imaginilor electronografice utilizează un limbaj biofizic. Se formulează diagnosticul având în vedere criteriile amintite: de simetrie/asimetrie, omogenitate/neomogenitate, comparativ pentru cele două polarități ale răspunsului testat. Se semnalează pe fișa de analiză electronografică zonele care sunt proprii individului abordat antropologic sau medical. Acestea se corelează, după cum am văzut, cu celelalte date clinice și paraclinice sau cu date de natură tipologică: bio-psiho-socio-culturală.

Stabilirea unui diagnostic medical cu ajutorul acestei tehnici noi permite *încadrarea inițială a individului în categoria de om sănătos sau nu*. Ca urmare a analizei aspectului global sau pe compartimente a datelor dermatoglice și electronografice, se pot diagnostica stări de normalitate sau dezechilibrare din punct de vedere al tipului de desene papilare, corelate cu tipul de reactivitate electromagnetică. Se poate apoi realiza monitorizarea evoluției unor procese naturale sau impuse (menționăm implicarea structurilor papilare în electromagnetismul tegumentar și importanța menținerii unor raporturi echilibrate între "stările de simetrie/asimetrie"). Ieșirea dintre limitele de variabilitate normală a acestui raport semnalizează pe cale electromagnetică stări de anormalitate care pot fi de excepție (fiziologice sau patologice). Astfel, stările de trăire intensă devin sursa unor semnale electromagnetice ce depind și de tipul de substrat constituțional în care se încadrează genetic și adaptativ individul.

Materialul electronografic recoltat începând cu anul 1975 este astăzi organizat într-o *bancă de date* care servește la compararea înregistrărilor actuale și încadrarea lor între limitele normalului statistic sau al excepționalului. Astfel, experimentele EnG cu persoanele dotate cu anumite calități paranormale (exotice) evidențiază o serie de "evenimente" proprii acestora. Ele sunt surprinse ca luminiscente apărute ca efect al participării active, conștientizate, a subiectului supus testării. Formele nu se încadrează în tipurile normale, omogene, ci sunt combinații ale acestora, prezentând arhitecturi variate, localizate în zone palmare caracteristice unui singur individ (la extremitățile degetelor, ale articulațiilor falangelor, sau în regiunea palmară).

- S-a reușit interceptarea biocâmpului prin semnale electromagnetice și examinarea semnificației imaginilor înregistrate pe clișeu radiologic în condiții fiziologice normale și patologice, la diferite distanțe de nivelul palmei.

Există posibilitatea de a aborda complementar datele științifice experimentale de laborator cu cele ale experienței umane cotidiene sau de excepție. Imaginilor anatomofiziologiei moderne li se poate asocia viziunea conformațiilor pe nivele energetice a entităților bioenergetice. S-a constatat că în corpul fizic se găsesc, într-o relație de învăluire succesivă, mai multe corpuri energetice, acestea restrângându-se spre zona toracică. Corpurile energetice sunt sursa emanațiilor biocâmpurilor care depășesc suprafața corporală, o acoperă, suprapunându-se și extinzându-se în spațiul înconjurător. Acestea sunt fluctuante ca luminozitate, culoare, dimensiuni, forme și sunt în strânsă dependență cu starea de sănătate a corpului care le emite. *Sub acest aspect modelul în straturi concentrice al ființei umane este analog cu cel al structurii atomului și cu cel al cosmosului. Omul se prezintă ca o entitate care mediază lumea microscopică cu cea macroscopică.* Zona explorată electronografic este considerată a fi cea mai densă, găsindu-se la periferia imediată a corpului anatomic, având o extindere cuprinsă între 1 - 3 cm.

Biocâmpul se află într-o zonă comună tuturor celorlalte aure, fiind la baza acestora și deci inclusă în toate acestea. De aceea, ne așteptăm ca zona respectivă, rezultantă a suprapunerii acestora, să fie ca un numitor comun pentru acestea. S-ar putea ca formele arborescente, purtătoare ale semnalelor cu conformație tip arbore, să fie tocmai acest **NUMITOR COMUN**; cu alte cuvinte comunicarea între nivelurile energetice se face

printr-un cod universal, simplu. Biocâmpul ce învește întreaga suprafață corporală este asociat cu starea fizică a organismului. S-a constatat că oamenii reacționează în această zonă la impulsul electric, în strânsă dependență cu starea funcțională a organelor, a tonusului fizic, hormonal și neuropsihic. Bolile modifică biocâmpul, dar modifică și parametrii fiziologici normali.

Încă din anul 1984 au fost publicate imagini ce reușesc să facă diagnosticul diferențial între tuberculoza pulmonară și cancerul pulmonar, în cazul unor opacități pulmonare radiologice atipice. Biocâmpul tumorilor maligne extirpate chirurgical "radical" continuă să existe în organismul pacientului operat, la fel ca imaginea electronografică a unei frunze tăiate ce apare pe electronografie sau cu imaginea unui membru amputat chirurgical. Acest biocâmp restant, pe care nu-l putem influența prin metodele terapeutice alocate este *purtător de informație și declanșator al recidivei cancerose*.

În biocâmpul uman electronografia a pus în evidență anumite forme și conformații (arhetipuri) ale semnalelor electromagnetice care le traversează. Acestea se regăsesc și la suprafața Terrei, dar și în formele anatomice din interiorul organismelor vii. Forma ramificată a vaselor sanguine, nervilor, plămânului este consecința *rolului de interfață jucat de existența umană între NATURĂ și COSMOS*.

Vom prezenta câteva cazuri de tumori la om investigate de către N. Constantinescu și V. Șoltuz.

I. Bărbat în vârstă de 72 de ani, suferind de un carcinom al colonului sigmoid. Înainte de operație a fost decelată electronografic o profundă arie de opacitate (pe clișeu negativ) localizată în flancul drept și fosa iliacă dreaptă; în hipocondrul drept o altă zonă de opacitate, corespunzând ariei hepatice. La operație s-a diagnosticat un adenocarcinom al colonului sigmoid acompaniat de invazia vezicii urinare. S-a practicat colectomie stângă și cistectomie cranială parțială.

Electronografia efectuată postoperator a depistat o nouă zonă opacă infraombilicală. Ulterior, pacientul a acuzat o hematurie masivă. Urografia și cistoscopia au relevat prezența unei tumori vezicale vegetante. Irigoscopia a notat un tablou nemodificat, în timp ce electronografia a reținut existența opacității în hipogastru, flancul stâng și hipocondrul drept.

La o nouă operație a fost confirmată invazia vezicii urinare, metastaze în ganglionii limfatici lomboaortici și lobul hepatic drept.

II. Femeie de 41 de ani, internată pentru un sindrom subocluziv. Electronografic a fost depistată activarea electrobioluminiscentă a

întregului teritoriu al peretelui abdominal anterior, cu excepția unui mic spațiu în aria iliacă stângă. Excepționând prezența a 3 puncte de intervenție acupuncturală activate, s-a constatat reactivitatea tuturor celorlalte puncte.

La operație s-a diagnosticat prezența unei carcinomatoze peritoneale.

III. Bărbat de 29 de ani, avea în antecedente (cu 6 luni înainte) o internare de urgență pentru un sindrom de ocluzie intestinală, datorată unui cancer al colonului sigmoid. Cu această ocazie a fost practicat o colectomie stângă, depistându-se concomitent o polipoză rectocolică degenerată la nivelul colonului sigmoid. Reinternarea s-a datorat unei noi ocluzii cauzată de un volvulus intestinal. În timpul operației, porțiunea stângă a colonului s-a constatat a fi normală. Peste alte 4 luni s-a diagnosticat o tumoră plasată în flancul stâng. Electronografic s-a constatat prezența unei opacități profunde în zona ariei de proiecție a procesului tumoral recidivant.

S-a urmărit studiul comparativ al amprentelor electronografice și al imaginii termografice obținute prin termoviziune în cancerul de sân. S-a constatat coincidența zonelor de activare electronografică cu zonele de hipertermie decelabile termografic.

UN PUNCT DE VEDERE BIOLOGIC

Motto:

“Cunoștințele noastre despre materie, oricât de vaste ar fi, sunt doar niște insule care răsar dintr-un ocean necunoscut că însăși progresele care au fost realizate de la începutul secolului au drept straniu revers să ne facă materia mai puțin familiară și mai puțin “naturală”. Așa progresează știința: ea nu deschide căi noi decât cu prețul părăsirii celor vechi.”

ALFRED KASTLER

Pe plan mondial incidența cazurilor de cancer este într-o rapidă creștere.⁵ Cu doar 30 de ani în urmă era rar întâlnit. La ora actuală cancerul este una dintre cele mai comune boli. Conform ultimelor estimări, se așteaptă ca fiecare a doua persoană să fie diagnosticată ca bolnavă de cancer, iar prognozele pentru viitor arată că doi din trei oameni vor suferi de această boală. În ciuda pretinselor eforturi de a găsi un tratament, rata vindecării cancerului este aceeași ca la începutul secolului, 16%. În general oncologii fac referire la rata de supraviețuire de 5 ani ca rată de “vindecare”,

chiar dacă pacientul moare la o zi după împlinirea celor 5 ani. Creșterea acestei rate de supraviețuire este în relație directă cu diagnosticarea timpurie, ceea ce nu are nimic de-a face cu rezultatul vreunui tratament.

Urmărind istoria medicinei, vom fi surprinși să constatăm că au existat numeroase încercări reușite de vindecare a bolii, care însă au dispărut în mod misterios din arhive, astăzi fiind foarte dificil chiar să intri în posesia metodelor care erau aprobate pentru tratamentul cu succes al cancerului. Cine a auzit vreodată de Lakhovski, Hoxsey, Breuss și Gerson?

Omul de știință care a descoperit unul din tratamentele cancerului a fost Royal Raymond Rife din San Diego, California, USA. Cheia descoperirilor sale a fost construirea unui microscop care avea o rezoluție de 15.000 și mărrea de 30.000 de ori. Capacitatea maximă de mărire a unui microscop optic normal este de 2.500 de ori, dar și atunci rezoluția este slabă. Rezoluția unui microscop este dependentă de lungimea de undă a luminii. Rife a trecut peste această barieră folosind lumina ultravioletă monocromatică polarizată. Ar fi mult prea tehnic să intrăm în detaliile acestei realizări, dar cei interesați pot obține unele informații din INTERNET (<http://ns.htc.net/trumans/allied.ht>).

Din tumori mamare umane Royal Rife a izolat printr-o metodă specială un anumit germen filtrabil, trecându-le prin filtre ceramice 000. El l-a numit “Bacterium X” sau simplu BX. Injectat animalelor de laborator, acest germen a dus invariabil la dezvoltarea de tumori maligne. Din aceste tumori el a izolat același germen și injectându-l altor animale, a devenit capabil să reproducă cancerul. Din cauza dimensiunilor sale extrem de reduse, el l-a putut vedea doar cu ajutorul microscopului său special. Rife a prezentat aceste descoperiri unor faimoși bacteriologi ca Rosenow (șeful secției de bacteriologie a clinicii Mayo) și Kendall (conducătorul școlii “North Western Medical School”). În timp ce aceștia nu au putut vedea germele cu microscopul lor, cu microscopul lui Rife l-au putut vedea foarte clar.

Rife a putut demonstra că acest germen nu era altceva decât o adaptare a cunoscutului *E. coli*, care trăiește în intestinul fiecărei persoane sănătoase. Prin modificarea toxicității organismului gazdă el a reușit fără nici o dificultate să transforme germele în *bacterium thyphosum*, *mycobacterium tuberculosis*, diferite forme de drojdie, BX (care cauzează creșterea tumorală) și BY (care cauzează formarea sarcoamelor). Rife a putut demonstra de asemenea că tuberculoza nu este cauzată

doar de *mycobacterium tuberculosis* ci și de un germen mult mai mic, care este o formă pleomorfă a acestuia. De altfel, acesta este motivul pentru care vaccinurile pot fi ineficiente, iar realitatea arată destul de clar că sunt ineficiente. Aceasta explică de asemenea și apariția tuberculozelor rezistente la o gamă mare de medicamente, atâta timp cât medicamentul nu afectează forma virală.

Nu exista nici o posibilitate ca BX-ul să fie văzut cu un microscop optic normal. A discuta cu cercetători care nu au reușit să-l vadă este similar cu a discuta despre culori cu persoane care suferă de acromatopsie – acestea pur și simplu neavând nici o reprezentare a culorilor nici nu vor ști despre ce se vorbește.

Cancerul este a doua mare afacere după țigile. Un tratament eficient pentru aceasta boală poate să distrugă o afacere din care provin miliarde de dolari pe săptămână! Pleomorfismul germenilor este o realitate, iar demonstrarea acestui lucru va distruge un compartiment întreg al așa-numitei "medicina modernă", bacteriologia. Vor fi demascate fraudele vaccinărilor, efectele secundare extrem de periculoase ale antibioticelor și multe alte secțiuni profitabile ale afacerii numită sănătate.

Microscopul lui Rife a fost confiscat de către agenți federali ai SUA. Medicii care au fost fotografiați împreună cu el la recepții date în cinstea lui au negat faptul că l-au întâlnit vreodată. Cel care l-a sprijinit cel mai puternic, liderul AMA California, Dr. Milbank Johnson, a fost otrăvit cu câteva ore înaintea anunțării într-o conferință de presă, a rezultatelor unui studiu condus de un grup de cercetare al Universității din San Francisco: Royal Rife a vindecat integral 16 din 18 pacienți oncologici aflați într-un stadiu terminal. Ceilalți doi pacienți au fost declarați vindecați cu câteva luni după încheierea studiului. Cercetarea sa valoroasă a reapărut doar târziu, mulțumită unui grup de oameni devotați care au adunat puține informații care s-au mai păstrat.

Cauza cancerului este toxicitatea ridicată în organismul gazdă. Fără a ține seama de această problemă, orice încercare de a trata această boală va da greș. În multe cazuri acest simplu mod de viață sănătos, va fi suficient. Dr. Max Gerson a avut mari succese făcând doar acest lucru. Cartea sa "A Cancer Therapy and The Cure of Advanced Cancer by Diet Therapy" (O terapie a cancerului și vindecarea cancerului avansat prin dietă)⁶ rămâne o valoroasă sursă de informații pentru fiecare medic care încearcă să trateze cancerul. Dieta lui Gerson este utilizată la o scară largă în vindecarea bolnavilor de

cancer în "Centro Hospitalario Internacional Pacifico SA" din Tijuana, Mexico, unde faimosul medic oncolog Josef Issels activează ca și consultant de specialitate. În același timp la Biomedical Center este practicat tratamentul Hoxsey. Terapeutul austriac Breuss sugerează o terapie prin dietă, folosind doar sucuri vegetale și ceaiuri de plante.

Royal Rife și-a descris cercetarea după cum urmează:

Protocol: "*Metode de Cultivare și Tehnica Izolării Virusului Cancer*". *Metodele și principiile folosite în cadrul acestui procedeu sunt redată în continuare. O masă mamară neulcerată a cărei malignitate a fost testată atât în laboratoarele lor cât și de către noi, a fost trimisă laboratorului nostru de către "Paradise Valley Sanatorium of National City" din California. Experiențele din 1931 și 1932 au fost conduse în laboratorul nostru Point Loma, pe atunci cunoscut sub numele de Rife Research Laboratory.*

Blocuri de 10 mm ale acestei tumori au fost puse în mediu "K" (de la Kendall, autor) și incubate la 37,5°C fără nici un rezultat. După ce multe și lungi proceduri și încercări de a crește virusul Cancer au dat greș, metoda de descoperire a virusului Cancer a fost depistată. O eprubetă conținând o probă a masei mamare neulcerate a fost sigilată ermetic, pusă într-un recipient umplut cu argon vidat, la 15 mm coloană de mercur, la o tensiune de 5.000 volți. Aceasta a produs o evidentă schimbare a câmpurilor ionizate din mediu. Acest mediu era din soluție tiroidiană și mucoasă intestinală deshidratată. Eprubeta a fost analizată apoi în vederea evidențierii virusului de cancer, în acel moment însă nici unul nu era vizibil. Apoi eprubeta a fost scufundată în 2 inci apă vacuumată și incubată timp de 24 de ore. Examinând soluția din eprubetă, s-a putut constata că aici mișună virușii cancerului, aceștia având cele mai mici dimensiuni și mobilitatea cea mai ridicată din toți virușii care au putut fi izolați până la acea dată. Acești BX sau viruși ai cancerului refractau radiația monocromatică în roșu-purpuriu.

Metodele noastre folosite în acest procedeu au fost după cum urmează: În general au fost folosiți șobolani albino. Animalul ales pentru această activitate experimentală a fost păstrat 12 zile în carantină. Animalul este ras la locul de injectare și anesteziat parțial. Acul pentru implantare este umplut cu vaselină triplu sterilizată și proba pentru implantat. Este introdus apoi, nu mai puțin de 20 mm sub epidermă, până la locul de implantare. Aproape

Tabelul I. Tratament pregătitor de 10 zile

Ziua 1	10 g acid ascorbic în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Rhodizonsaure+ 1 fiolă Mucokohl D5+ 1 fiolă Citrokehl
Ziua 2	10 fiole seleniu în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Carbonylgruppen+ 1 fiolă Para Benzochinon+ 1 fiolă Nigersan
Ziua 3	10 g acid ascorbic în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Rhodizonsaure+ 1 fiolă Mucokohl D5+ 1 fiolă Citrokehl
Ziua 4	10 fiole seleniu în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Carbonylgruppen+ 1 fiolă Para Benzochinon+ 1 fiolă Nigersan
Ziua 5	10 g acid ascorbic în 250 ml NaC 10,9%	1 fiolă Rhodizonsaure+ 1 fiolă Mucokohl D5+ 1 fiolă Citrokehl
Ziua 6	10 fiole seleniu în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Carbonylgruppen+ 1 fiolă Para Benzochinon+ 1 fiolă Nigersan
Ziua 7	10 g acid ascorbic în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Rhodizonsaure+ 1 fiolă Mucokohl D5+ 1 fiolă Citrokehl
Ziua 8	10 fiole seleniu în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Carbonylgruppen+ 1 fiolă Para Benzochinon+ 1 fiolă Nigersan
Ziua 9	10 g acid ascorbic în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Rhodizonsaure+ 1 fiolă Mucokohl D5+ 1 fiolă Citrokehl
Ziua 10	10 fiole seleniu în 250 ml NaCl 10,9%	1 fiolă Carbonylgruppen+ 1 fiolă Para Benzochinon+ 1 fiolă Nigersan

Tabelul II. Terapia prin perfuzie cu ISOREL (VYSOREL) 60

	LU	MA	MI	JO	VI	SA	DU
Săptămâna 1	2	-	4	-	6	-	-
Săptămâna 2	8	-	10	-	12	-	-
Săptămâna 3	14	-	16	-	18	-	-
Săptămâna 4	20	-	18	-	16	-	-
Săptămâna 5	14	-	12	-	10	-	-
Săptămâna 6	12	-	6	-	6	-	-
Săptămâna 7	18	-	20	-	18	-	-

- și iarăși descrescând până la 10 fiole.

invariabil, în 3-4 zile apare o leziune deschisă în zona tiroidiană care dispare însă la sfârșitul acestei perioade de timp, iar creșterea tumorală începe în punctul de implantare, care este o glandă mamară. Aceste tumori se dezvoltă foarte repede datorită ratei metabolice a șobolanului albino. În multe cazuri tumorile au crescut atât de mult, încât au depășit greutatea animalului. După înlăturarea chirurgicală a acestei mase și a examinării ei microscopice, o malignitate fără dubii este dovedită. Este astfel demonstrat că virusul este patologic. Experiențele au fost repetate nu mai puțin de o sută de ori uzând de aceleași metode și folosind o tehnică atentă, în toate cazurile ajungându-se la același rezultat final. Credem cu sinceritate că aceasta nu lasă nici un dubiu asupra faptului (că organismul BX inițial izolat din tumora umană neulcerată – extrasă din tumora produsă de acel virus și că virusul BX s-a

regenerat) că BX este sursa inițială a cancerului. În propria noastră clasificare am denumit acest virus al cancerului BX. Nu ne așteptăm ca vreun laborator să reușească să producă BX cu ajutorul tehnicii implicate în lipsa echipamentului optic adecvat. Acești BX sau orice alți viruși nu pot fi văzuți cu ajutorul microscopelor cu sisteme de iluminat convenționale, așa cum am explicat de multe ori până acum. Aceste infime entități vii (cunoscute ca virus BX) nu pot fi evidențiate cu ajutorul nici unui acid convențional sau colorant pe bază de anilină, deoarece sunt mult mai mici în dimensiune decât particulele moleculare ale coloranților amintiți putând fi văzute doar corelând frecvența luminii cu constituenții chimici ai acestora. Toți virușii necesită o frecvență individuală proprie a radiației monocromatice pentru a-i face vizibili ochiului uman.

Am ajuns la concluzia că acest control al iluminantului în domeniul microscopiei de mare putere este un factor mult mai important decât mărirea de mare putere o microscopului, deoarece fără această sursă de iluminare, aceste particule numite virus sunt invizibile, oricare ar fi puterea de mărire; am utilizat deci postulatele lui Koch în cadrul metodelor noastre de regenerare, care spun că organismul implantat într-un organism gazdă trebuie să se regenereze în adevărata sa formă din organismul gazdă și astfel, așa cum a fost precizat anterior acest lucru a fost repetat de sute de ori demonstrând spre propria noastră satisfacție, că BX sau virusul cancerului este cauza malignității.

Proprietățile lui BX:

1. Este indestructibil în fața razelor X, a razelor ultraviolete sau a razelor infraroșii.

2. Punctul de moarte termică în 24 de ore este 42°C sau 107,6°F.

3. Capacitate de sporulație (formează spori).

4. Nu se lichefiază.

5. Nu este cromogen și este anaerob.

6. Polarizare - (catodică).

7. Lățimea microorganismului ovoid este de 1/20μ.

8. Lungimea microorganismului ovoid este de 1/15μ.

9. Face parte din clasa flagelatelor și nu este parazit.

10. Este foarte mobil și plastic.

11. Puternic patogen.

12. Vizibil sub un unghi de refracție de 12 3/16 grade cu ajutorul unui microscop universal.

13. Culoarea razei refractate este roșu-purpurii, aceasta rezultând de la constituenții coordinați reacționând în funcție de gradul de polarizare al radiației de frecvență dată.

Royal Rife a pus la punct un tratament al cancerului folosind pulsațiile unui traductor de înaltă frecvență (23-43 Mhz) cu o undă de suprafață de 2128 Hz, și folosind ca "antena" un tub de raze X modificat, umplut cu un gaz inert (Helium, Neon, Argon). Secretul constă în pulsarea plasmăi în tub. Generatoare simple de unde de suprafață de joasă frecvență și traductorii modulați aflându-se în legătură cu o antenă nu vor acționa asupra cancerului, chiar dacă ultima poate să fie benefică în malignități limfatice. Deși malignitățile limfatice sunt adesea numite "cancer al sângelui", acest lucru nu este adevărat, deoarece cancerul este prin definiție o creștere a celulelor epiteliale.

Rife și Gerson au aplicat tratamentele lor în jurul anului 1930. În acele zile situația mediului înconjurător și alimentația au fost cu totul diferite de cele din zilele noastre. Rife a putut demonstra

că iradierea cu raze ionizante (raze x, raze y) mărește viteza de dezvoltare a cancerului de până la 100 de ori. BX este total insensibil la radiații ionizante!

Chimioterapia este nefolositoare în majoritatea formelor de cancer.⁷ Cunoșcând faptul că toxicitatea ridicată reprezintă cauza cancerului, este evident că o creștere suplimentară a acesteia nu poate să ajute.

Teoria conform căreia cancerul se datorează unei gene ereditare este un nonsens, atâta timp cât cancerul a fost o boala rară cu doar 30 de ani în urmă; de unde provin deci deodată aceste gene?

Cum abordăm tratamentul cancerului din punct de vedere biologic?

Consultația inițială este făcută ținând cont de originea bolii pacientului. Pacientul este informat despre schimbările dramatice care urmează să aibă loc în viața sa. Alimente toxice și provenite din produse tratate hormonal trebuie evitate în totalitate, și anume; grăsimi întărite artificial (margarină, mâncăruri și băuturi colorate și aromatizate artificial, îndulcitori artificiali (Nutra Sweet, Equa ec.), întăritori de arome (SG - monosodium glutamat și altele similare), lapte omogenizat și alte alimente toxice.

Dacă pacientul este încă într-o stare rezonabilă, începem un tratament antiparazitar constând în unde de suprafață de 9 volți cu compensare pozitivă și o frecvență de aprox. 32 KHz. Generatoare de unde de suprafață uzuale cu o oscilare pozitivă și una negativă nu vor avea efectul dorit! Pacientul este astfel tratat la fiecare 2-3 zile. În același timp el primește tincturi din coajă de nuci verzi, Vermut (*Artemisia vulgaris*) și usturoi.⁸

Începem de asemenea injecții cu Isorel, un extract din vâsc (*Viscum album*), administrate subcutanat la fiecare două zile. Vâscul este un parazit care crește pe anumiți copaci. Este cunoscut de mult pentru efectele sale imunomodulatoare și pentru faptul că inhibă creșterea tumorală. În Europa, oncologii orientați spre tratamente biologice îl folosesc de mulți ani. Se începe cu diluții în concentrație crescătoare (de la 1 mg/ml la 36 mg/ml) rămânând apoi la 60 mg/ml. Cauzează reacții locale. Pare să fie suficient atâta timp cât tumorile secundare sunt inexistente sau mici și puține. În cazuri mai grave, într-un stadiu mai avansat trebuie să administrăm preparatul în perfuzie.

De rutină se administrează suplimentar și seleniu, și orice alte minerale pe care le considerăm necesare; se administrează vitamină C sub formă de sodium ascorbate aprox. 10 - 20 de grame pe zi. Aceasta poate să ducă la diaree, o purificare bună; dacă aceasta persistă însă, se recomandă reducerea dozei.

De la început fiecare pacient este supus unor ședințe de tratament cu raze Rife, la fiecare 2-3 zile. Dacă pacientul posedă un generator "Hulda Clark" el își aplică acest tratament acasă, în zilele în care nu face tratamentul cu raze Rife. Ambele tratamente pot cauza o toxicitate considerabilă datorită dezintegrării bacteriilor și paraziților, de multe ori fiind necesar ca în prima perioadă a tratamentului aceste ședințe să fie mai rare pentru a lăsa timp procesului de detoxifiere.

După programul de deparazitare pacienții cu probleme serioase și metastaze multiple trec pe dieta Breuss (sucuri vegetale și ceaiuri de plante doar pentru o perioadă de 6 săptămâni). Aceasta poate cauza o considerabilă descreștere a curbei ponderale, ceea ce se va schimba însă destul de rapid în urma trecerii la o alimentație "normală", numai vegetariană. După această dietă majoritatea pacienților nu mai acuză deloc dureri. Administrarea de morfină trebuie stopată dacă dorim să avem succes în această terapie, fiind cunoscut faptul că *morfină are o acțiune retardantă asupra procesului de detoxifiere*.

La pacienții care nu sunt suficient de puternici sau care nu doresc să treacă pe dieta Breuss, începem o terapie cu *Isorel administrat în perfuzie*.

Tratamentul pregătit de 10 zile și terapia prin perfuzie cu ISOREL sunt prezentate în tabelele I și II.

Firolele se administrează în 250 ml 10,9% NaCl, pe parcursul a 90-120 de minute.

Reacțiile anafilactice sunt extrem de rare, testele subcutanate neindicând reacții la administrarea intravenoasă. Este înțeles însă să existe la îndemână Calciu, Tavegil, Hidrocortizon. Din 200 de pacienți doar 2 au avut reacții astmatice. Adăugarea unui anestezic local în cazul injecțiilor subcutanate pare să prevină toate aceste reacții.

Ciclul se continuă până când stabilizarea este atinsă.

Există un program special de calculator pentru determinarea deficiențelor minerale cu ajutorul numărului de simptome. Fiind adaptat suplimentelor minerale care se găsesc în Australia, acest program necesită adaptarea la condițiile din România.

Pentru tratarea problemelor digestive și hepatice întotdeauna existente, se folosesc remedii ayurvedice, remedii alese strict pe baza constituției și a echilibrului "dosha". Remediile homeopatice necesare sunt prescrise ținând cont de regulile homeopatiei. Alegerea remediilor se face numai pe baza simptomelor prezente ale pacientului. *Nu se administrează niciodată carcinozinum în nici o potență.*

Medicamentele alocate se administrează doar în cazuri extrem de rare, în situații vitale acute, în care nu există alt mod de supraviețuire. Reamintiți-vă: germeii nu cauzează boli, dar se dezvoltă ca urmare a unei boli, iar ceea ce pot face antibioticele, uleiul de ricin (ca purgativ) poate să facă de obicei mai repede și mai bine. Antibioticele (cu înțelesul de împotriva vieții), sunt carcinogene foarte puternice. *Nu vaccinați niciodată un pacient bolnav de cancer!* Va face ca întreaga terapie să fie nefolositoare și cu siguranță nu va preveni la nimeni vreo boală infecțioasă.

Pentru a monitoriza evoluția pacienților se efectuează analize ale sângelui cu ajutorul testului Bolan Blood Clot Retraction și a microscopiei Darkfield. Testul lot Retraction examinează toate particulele de sânge coagulat la mărirea de 100 până la 400 de ori. Pot fi observate zone tipice nestructurale, care ar putea fi comparate cu o structură de "Kapha". Diferitele cercuri concentrice ale particulei reprezintă diferite zone din corp. În microscopia Darkfield, o mică picătură de sânge proaspăt este examinată utilizând o metodă prin care razele de lumină nu intră direct în obiectiv, cu excepția celor care sunt refractate de globulele de sânge. Mărirea este de 1.000 de ori și se pot observa mici corpuri care dezvoltă o formă bacterială mai evoluată în decurs de câteva ore. Pleomorfismul poate fi văzut ușor în câmp obscur. Datorită limitărilor de a folosi lumina vizibilă, BX-ul nu poate fi văzut. Deoarece radiațiile ionizante accelerează creșterea tumorală evităm pe cât posibil razele X, radiografiile, tomografiile computerizate și altele similare.

O armă foarte puternică care alertează sistemul imunitar al celulelor canceroase sunt autovaccinurile preparate din tumoarea pacientului.

Având în vedere că tumora, începând de la o anumită mărime inhibă sistemul imunitar, intervenția chirurgicală este adeseori necesară, în special când tumora cauzează obstrucții mecanice. În cancere de piele și tumori superficiale, metoda aleasă este galvanoterapia, o metodă prin care un curent slab (până la 80 mA) este condus prin tumoră. Dacă se execută corect, prin această metodă se distrug tumorile canceroase, fără a afecta țesutul sănătos. Următorii parametri sunt recomandați în galvanoterapie:

1. distanța dintre electrozi: 0,5-1,5 cm.
2. intensitatea curentului: 5-80 mA.
3. tensiunea: 2-20 volți.

În total 60-80 coulombi (amperi-secundă - Cb) per ml volum tumoral, din care rezultă o durată medie de tratament de 60-90 minute (până la trei ore).⁹

Materialul electrozilor: fire de platină - izolate cu excepția capătului; anodul (+) trebuie plasat în centrul tumorii (la tumori de dimensiuni mari) iar catodii (-) într-un cerc în jurul acesteia. Firul negativ este conectat apoi pe rând la acele ace. Recomandare după operație: 6 V, 20 mA aprox 100 Cb acolo unde țesutul a fost secționat.

UN PUNCT DE VEDERE HOMEOPATIC

Motto:

"Dacă am avea și o Fantastică așa cum avem o Logică, ar însemna că s-a descoperit arta descoperirii"

NOVALIS

În limbaj modern am spune că diateza este atât *trecutul patologic propriu* - imprimat în memoria imunologică sau care a reușit să deregleze permanent unele mecanisme metabolice sau reacționale - cât și ceea ce s-a imprimat în codul genetic și poate fi transmis la altă generație. Odată instalată sau moștenită, diateza influențează modurile reacționale ale individului și ale descendenței acestuia, comportând simptome funcționale sau/și lezionale, desfășurate în timp, conform unei tendințe evolutive, care va determina o categorie patologică. Noțiunea de diateză din homeopatie aruncă o lumină interesantă asupra conceptului de *teren individual*, a dispoziției fiecăruia de a reacționa. De ce, în aceleași condiții de mediu, unii fac astm, alții nu? De ce, în contact cu aceleași antigene, unii se imunizează, alții se alergizează? De ce unii au sensibilități particulare? Această ultimă întrebare se leagă și de răspunsul căutat pentru a explica existența "individizilor sensibili în mod special" atât în cadrul experimentărilor patogenetice (numai unii probatori dezvoltă toate simptomele sau un număr important de simptome, deși condițiile sunt egale pentru toți), cât și la administrarea terapeutică (există tipuri care răspund mult mai constant și mai rapid la un anumit remediu sau grup de remedii). Se poate admite că, "tipul sensibil" la o substanță este un individ ale cărui predispoziții morbide potențiale corespund organotropismelor patogenice ale acestei substanțe. Este evident că modul de reactivitate se schimbă în decursul timpului, pe măsură ce "memoria biologică" suferă noi agresivități și se încarcă cu noi "impresii".¹⁰

Teoria diatezelor (miasmelor) a avut consecințe terapeutice. Prin faptul că miasmele constituie o stare cu desfășurare în timp, *medicamentele se aleg* tot în funcție de similitudinea cu simptomele, dar nu în funcție de simptomele "tabloului patologic pe care îl avem sub ochi în prezent", ci de *totalitatea tuturor semnelor și simptomelor întregii boli (deci inclusiv "preistoria" bolii actuale)*. Numai atunci când, eventual în mai multe ședințe, întregul tablou al bolii va fi fost desfășurat, vor fi alese simptomele cele mai particulare și caracteristice, după care, pentru începerea tratamentului va fi ales primul medicament, "conform celei mai bune potriviri cu lista de simptome" (Hahnemann). Pentru fiecare din diateze au fost găsite substanțe care, toxicologic și experimental, pot provoca la indivizi sănătoși toate sau o parte din simptomele caracteristice fiecărei diateze. Conform legii similitudinii, aceste substanțe vor putea fi utilizate ca remedii homeopatice atunci când simptomele corespunzătoare sunt prezente. Ele reprezintă agenți terapeutici eficace și cu acțiune în profunzime, dar introduc totodată o nuanțare în concepția de tratament. Deoarece Hahnemann a descris numai trei diateze, remediile acestora grupează și ele trei familii, restrângându-se numeric. Așa după cum medicina oficială modernă grupează boli pe baza simptomelor și semnelor comune - spre exemplu boli de collagen sau afecțiuni alergice - tot astfel și medicina homeopatică, ca efect al doctrinei diatezelor, grupează modalități reacționale, pentru care are la dispoziție istoricul bolnavului, din care se poate evalua terenul individului, după cum a reacționat în trecut la alte agresivități morbide.

Se poate aprecia că teoria diatezelor a determinat o deplasare și mai importantă a principiilor de tratament spre includere și a unui punct de vedere etiologic. Hahnemann însuși a scris: "În prezența miasmei, cu toate îngrijirile acordate, cu toată atenția minuțioasă și a celor mai bune prescripții, veți constata în curând că terapeutică pe care o administrați este insuficientă și veți rămâne dezarmați dacă nu veți utiliza un *nosod*". Administrarea nosodului parcă ar desființa un baraj aflat în calea acțiunii remediilor homeopatice, altminteri bine alese. În limbaj modern s-ar spune că potențează acțiunea acestora.

Prin nosod se înțelege un remediu homeopatic preparat dintr-o leziune specifică și care presupune astfel că include agentul cauzal. Nosodul *Psorinum* s-a preparat din raclat de pustulă de râie, *Syphilinum* (sau *Luesinum*) din raclat din șancru sifilitic, *Medorrhinum* din

secreție uretrală de la un bolnav cu gonoree. Odată cu apariția bacteriologiei și cu izolarea agenților cauzali și obținerea de culturi, s-au preparat nosode din culturi. Nosodele sunt echivalentul vaccinurilor și autovaccinurilor din medicina oficială pe care le-au precedat.

Homeopații din generațiile care au urmat lui Hahnemann, au observat că modul de a reacționa sictic putea fi întâlnit după multe alte cauze și anume:

- după vaccinarea antivariolică (Jenner a fost contemporan cu Hahnemann, astfel că extinderea vaccinării antivariolice s-a făcut cam odată cu începuturile homeopatiei);

- după toate vaccinările și seroterapiile, preventive sau curative și, mai general, după introducerea parenterală a oricăror proteine străine;

- după orice chimioterapie, inclusiv ingerarea prin intermediul alimentației și intoxicația industrială cu substanțe chimice;

- după orice fel de hormonoterapie și, în mod special, după cortizonice, hormoni sexuali, contraceptive;

- după infecții cronice sau recidivante: rinofaringite recidivante, dar mai ales colibaciloze și salmoneloze, în special bacilul paratific B, care între altele, fixându-se în colecist, determină ceea ce Nebel și Michaud au descris sub denumirea de "sicoză biliară", ale cărei simptome se suprapun pe cele ale sindromului de "dischinezie biliară" al școlii oficiale, cu diferența că homeopații îi acordă o semnificație mult mai profundă. În ultima vreme trebuie să se țină seama din ce în ce mai mult de infestările fungice, consecință subsidiară a multiplicării tratamentelor cu antibiotice.

Semnalăm câteva elemente importante.¹¹ În primul rând, în ceea ce privește influențarea de ordin diatezic a organismului exercitată de agenți microbieni și fungici, la înțelegerea acestui mecanism pot fi de ajutor cunoștințele dobândite în domeniul persistenței latente în organism a unor germeni. Un exemplu clasic îl oferă bacilul Koch, care poate să persiste mulți ani somnolent sau mut, ceea ce nu înseamnă că nu există schimb de toxine între el și gazdă, chiar dacă până în prezent nu există încă teste biochimice doveditoare. O dovadă indirectă sunt totuși anticorpii fluorescenți specifici, o realitate cu aplicare azi în diagnostic. La fel cu Spirocheta. De asemenea, se vorbește insistent de persistența latentă, îndelungată, a unor "virusi lenți", care pot și ei deci să trăiască o vreme "în simbioză" cu gazda; în schimb se știe că schimbă codul genetic al celulelor în care pătrund. Și unii factori cocarcinogeni se

integrează în metabolism prin intermediul lanțurilor eredității. Formele "L", ca și facultatea lizotipiei se pot transmite latent chiar de la o generație la alta. Explicația modernă dată sicozei este că toți factorii menționați anterior au influență asupra sistemului reticulo-endotelial (SRE), sumându-se în decursul vieții și determinând treptat o reticulo-endoteliroză cronică, cu o primă fază de retenție de apă: starea hidrogenoidă. Această stare de retenție hidrică atrage după sine stocarea toxinelor, în loc ca acestea să fie eliminate. A doua fază, la care nu se ajunge totdeauna în mod obligatoriu, este caracterizată prin dezvoltarea unei scleroze localizate sau generalizate. În fond, este vorba de procesul de îmbătrânire, care la sictici survine mai precoce.

Vaccinurile, serurile, injecțiile medicamentoase de orice fel constituie o agresiune brutală a mediului intern organic, care este luat prin surprindere și mecanismele sale naturale de apărare sunt siderate înainte de a putea fi declanșate. În cazul unei boli naturale, locală sau generală, oricât de rapid ar fi invadat organismul, au loc procese de apărare, începând cu poarta de intrare (mucoasa respiratorie, mucoasa digestivă, conjunctiva, pielea); în cazul introducerii parenterale, mediul intern suferă un șoc brutal. În plus, în ultima jumătate de secol, m s-au înmulțit poluanții de tot felul, pe care unii homeopați îi consideră agenți sictogeni: hidrocarburi (gudron, gaze de eșapament), toxice chimice (arsenic, plumb și derivați sulfurici și nitrici) și substanțe radiante (stronțiu radioactiv provenit din exploziile nucleare).

Înmulțirea acestor factori face din sicoză diateza timpurilor moderne și a civilizației caracterizată prin poluare. Acidul nitric, sub formă de nitrați, se găsește în concentrații notabile în numeroase îngrășăminte chimice. De asemenea se găsește în ape, prin degradarea substanțelor proteice. Este interesant faptul că la portretul psihologic al remediului *Nitricum acidum* găsim un individ care se înfurie din pricina celui mai mic obstacol, din pricina unui obiect pe care nu-l găsește, din pricina unui buton pe care nu-l poate pune, din pricina ploii care-l împiedică să iasă. Nu suportă zgomotul mașinilor, în schimb îi place să se deplaseze în automobil (pe drumuri fără hopuri), fapt care îl calmează mult. Nu uită vexațiunile și nu iartă. În măsură importantă anxios (răzbunător prin anxietate).

Semnele de *Nitricum acidum* se întâlnesc des la pacienții actuali care se adresează homeopatiei.¹² Să fie oare ingestia prelungită de compuși nitrici una din cauzele agresivității omului modern?

Sicoza trebuie văzută ca o diateză foarte gravă. Și dacă nu este atât de spectaculară în manifestări ca sifilisul spre exemplu, este cel puțin tot atât de profundă ca influență, căci, prin intermediul SRE, endoteliul – cu rolul atât de important și cu suprafața mare pe care o reprezintă în organism – și tot ce deriva din mezoderm în general, viciază funcțiile sângelui, ale majorității glandelor endocrine, ale țesuturilor moi și ale celulelor reproductive. De aceea sicoticii sunt tot atât de des victimele sterilității și ale avorturilor spontane ca și sifiliticii, iar impotența este la ei frecvent întâlnită (hipofuncție tiroidogenitală).

Pielea sicoticii are un aspect particular. În primul rând este grasă și vâscoasă, moale, dezagreabilă la atingere. În patogeneza remedului *Thuja*, remediu clasic antisicotice, este consemnat că transpirația are miros de praz; în cazurile avansate mirosul transpirației este impregnat și persistă în cameră și după plecarea bolnavului.

Există o tendință marcată la producerea de tumori benigne cutanate sau glandulare: veruci, nevi, lentigosuri, cheratoze senile și, la mucoase, excrescențe, hipertrofii mucoase, condiloame, vegetații veneriene, moluscum contagiosum. De asemenea, lipoame, chisturi mamare, chisturi ovariene, fibroame etc.

Implicațiile morbide ale sicozei sunt atât de profunde, încât influențează și morfologia persoanei: creșterea volumului părților moi, în special în jurul bazinului, feselor, adipozitate cu tendință progresivă la generalizare și celulită

dureroasă. De asemenea, modifică *intelectul și psihicul*. Copilul sicotice are o dezvoltare intelectuală lentă. Procesul hiperplaziant amintit pe plan organic, este dezorganizat ("face patul neoplasmului") și această dezorganizare se regăsește și pe plan psihic. Cei mai mulți demenți și criminali fac parte din categoria sicoticii. Într-un grad mai mic de alterare psihică se caracterizează prin tristețe și depresiune; adesea cu o mentalitate obsesională sau pot avea alterarea conștiinței corpului.

În rezumat, sunt de reținut pentru sicoză patru mari trăsături clinice caracteristice:

- producerea de tumori cutanate și glandulare benigne;
- iritație cronică a mucoaselor (hipertrofii, secreții groase);
- imbibitia generală a țesuturilor;
- dezvoltarea lentă, insidioasă, progresivă a manifestărilor.

Ca factori etiologici sunt incriminați gonoreea și alte infecții cronice sau recidivante, vaccinările, seroterapia, chimioterapia, hormonoterapia.

Majoritatea sicoticii sunt friguroși, agravați la umiditate (dar sunt și excepții, spre exemplu bolnavul de *Argentum nitricum* nu este în mod special sensibil la umiditate, iar bolnavul corespunzător *Medorrhinului* și *Causticului* sunt chiar ameliorați la umiditate, deși sunt sicotici; pentru *Medorrhinum* este foarte caracteristică ameliorarea la malul mării); de asemenea, sicoticii sunt ameliorați de mișcare și de timp

Tabelul III. Mănunchiul de elemente clinice care se consideră că pot sugera ideea diatezei cancerinice și alcătuirea acesteia

1. Modificări ale tegumentului, fanerelor și mucoaselor. Exprimă o îmbătrânire a țesuturilor; cheratoză senilă, xeroderma pigmentosum, Pete palmare care se înmulțesc și se închid la culoare. Excrescențe. Fisuri, ragade (cu secreții, adesea hemactice). Tulburări în secreția sebacee: piele grasă, chisturi sebacee, comedoane. Unghii canelate, dure, îngropate, care se clivează la tăiat. La mucoase: leucoplazie. Limbă uneori fisurată.

2. Tulburări ale circulației venoase și capilare. Circulație venoasă colaterală foarte vizibilă. Dilatația venelor subcutanate pe zone limitate, corespunzător regiunii sau organului unde va surveni un cancer. Mici varicozități discrete de-a lungul rebordului costal drept, care reflectă congestii repetate ale ficatului. Hemoroizi.

3. Oboseală generală și slăbire. Mentalitate înclinată spre tristețe și hipersensibilitate. Uneori tendință la hipotermie. De multe ori persoanele în cauză au suferit repetate șocuri emotive triste (decese la persoane apropiate). Uneori teama de a avea cancer. (În mod curios, această teamă diminuează adesea, atunci când cancerul este constituit).

4. Unele aspecte morfologice particulare. Precancerorii aparțin, mai frecvent decât media generală a populației, megalosplanhnicilor (sau tipul rond digestiv) și în al doilea rând tipului plat, cocoșat. Au fost descrise și modificări ale aspectului mâinii:

- degetul auricular scurt și cu alte anomalii;
- aspect strangulat la mijlocul degetelor (falangina fiind mai puțin groasă decât normal);
- eminență hipotenară în formă de pungă (capătul ei proximal urcă mai sus decât al celei tenare);
- marginea cubitală a mâinii este rectilinie și în prelungirea exactă a auricularului;
- cele două mari linii orizontale din palmă sunt confundate într-una singură;
- modificări ale aspectului general, ale plasticii, tonusului și transpirației mâinilor, fie într-un sens, fie în celălalt, astfel încât rezultă fie o mână "umedă", împătată cu țesuturile oarecum infiltrate, dând la contact senzație de umed, uneori de cald, dar de cele mai multe ori de rece și, ca urmare o impresie neplăcută cu palma groasă, largă, cu plastic moale, dar putând fi și ferm, cu degete plinuțe, cilindrice, fie o mână "uscată", descărnată (aproape anatomică), acoperită de o piele deshidratată și închisă la culoare, cu degete subțiri, dând din această cauză mâinii întregi o aparență lungă, adesea noduroasă; poate să prezinte o tendință la rigiditate articulară, după ce înainte se caracteriza prin hiperextensibilitate; palmele sunt plane sau plate, neavând grosime, deci fără mult relief.

uscat (dar *Causticum* este agravat de timp uscat). Kent consideră caracteristică apariția durerilor la răsăritul soarelui și dispariția lor la apus. Pentru *Medorrhinum* această modalitate este foarte accentuată. În sfârșit, tendința la tristețe și depresiune.

Școala austriacă denumeste sicoza, datorită *tendinței spre construire*, inclusiv formarea de calculi, *diateza litemică* (calculoasă), considerând drept caracteristică pentru ea calculoza, productivitatea, hipertrofia, hipertonia. Factor cauzal frecvent: gonoreea. Ca tip somatic este supraponderal, exagerat, vorbăreț, fanfaron.

Principalele remedii antisicotice sunt: *Thuja*, care corespunde atât fazei hidrogenoide, cât și fazei de eliminare și fazei de construcție tumorală; *Eatrum sulfuricum*, *Nitricum acidum*, *Causticum*, *Silicea* și ca nosod: *Medorrhinum*. Desigur că ar putea fi întrebuițate și alte nosode pentru a combate efectele nocive ale vaccinării antivariolice (*Variolinum*, *Vaccinum*), sau vaccinări antipertussis (*Pertussinum*), ș.a.m.d.

De notat că *Thuja* și sateliții săi nu mai sunt indicați dacă indivizii slăbesc și se "usucă", semn de probabilă evoluție spre malignitate. Dar trebuie reținut că trei din remediile antisicotice și anume: *Causticum*, *Hydrastis* și *Conium* pot fi utilizate cu succes în faza de sicoză scleroasă. Au tropism selectiv pentru tegument și organele genitale.¹³

Westlake, care apreciază că în condițiile moderne au apărut cauze noi generatoare de diateze, consideră modificările induse în organism de expunerea la particulele ionizante, ca fiind la fel de profunde și de "stigmatizante" din punct de vedere biologic, cu repercursiuni definitive asupra reactivității organismului, ca și diatezele clasice. De aceea, consideră justificat să se accepte o nouă diateză, pe care a denumit-o "Andromeda" și care ar fi produsul creșterii în atmosferă a concentrațiilor de ioni radioactivi. S-a vorbit și despre o diateză a "drogurilor", pomenită prima oară de Kent. Sunt cuprinse, ca factori etiologici, nu numai toxinele majore și toxicele față de care se manifestă oarecare indulgență în unele țări, ca marijuana și LDS și majoritatea medicamentelor alopatiche administrate timp prea îndelungat. Adesea bolnavii ajung să solicite ajutorul homeopatiei "fiindcă nu mai tolerează nici un medicament": este vorba de organisme suprasaturate iatrogen, ca urmare a polipragmăziei, practică uneori de necesitate, alteori în mod inutil. În ciuda ideii destul de răspândită că psihedelicul pe bază de acid

lisergic, nu este chiar atât de nociv, cercetări efectuate pe cromozomi la tinere care practicau beția LDS au pus în evidență alterări certe. Este astfel demonstrat că alterează profund organismul și fondul genetic al speciei, deci atribute de diateză.

Pe măsura înmulțirii cazurilor de cancer, homeopații s-au preocupat și ei din ce în ce mai mult de problema unei eventuale diateze cancerinice, denumită și "carcinosis" și de modul cum ar putea fi recunoscută.

Potrivit părerii celor care s-au ocupat de diateza "carcinosis", aceasta ar fi rezultatul combinării psorei cu sifilisul și cu sicoza; de aceea este caracterizată drept o tridiateză.

Cele spuse la *sicoză*, despre care s-a arătat că, se caracterizează printr-o *tendința la hiperplazie* (inițial a fost identificată cu papiloamele venerice), fac ușor de înțeles că într-un stadiu mai grav – gravitate pe care poate să o aducă asocierea cu diateza sifilitică – hiperplazia va deveni haotică, distructivă și va căpăta caracterele tumorilor maligne.

Această părere nu este unanim acceptată. Potrivit părerii lui Martigny, *cancerinicul ar fi un psoric hidrogenoid*, iar Nehel înclina și să se considere diateza cancerinică drept *epilogul evoluției psorei*, dar nu exclude intervenția și a tuberculinismului. Poate că aceste păreri sunt influențate de faptul că sifilisul a diminuat mult din timpul lui Hahnemann până în prezent, iar cancerul se află în plină expansiune.

Diferențele de opinii citate, reflectă faptul că *semnele clinice prin care se încearcă definirea stării precanceroase sunt lipsite de precizie*. Cu toate acestea, având în vedere gravitatea problemei, s-a perseverat mult în încercările de a aduna un mănunchi de prezumții, care să circumscrie starea de predispoziție ce precede apariția tumorii. Și în privința aceasta homeopații consideră că tumoarea malignă, ca și tofii, tuberculidele sau calculii, nu sunt decât reacții de apărare ale unui organism amenințat să fie altminteri suprasaturat cu toxine. Că exista o intoxinație specifică, în ciuda faptului că încă nu s-a izolat o asemenea toxină, o dovedește sindromul paraneoplazic. Homeopații întrebuițează termenul de "intoxinație" pentru a exprima starea rezultată din excesul de toxine, termenul de "intoxicație" rămânând destinat efectelor introducerii în organism a unui toxic chimic. Acest sindrom este caracterizat prin existența de tulburări, în general dureri, la distanță de locul tumorii, și care se amendează o dată cu extirparea acesteia. Spre exemplu: dureri articulare și periarticulare (uneori cu deformare) în membre în cancere bronhopulmonare; sau

grupajul sclerită, episclerită, irido-ciclită, cataractă cu evoluție rapidă, care dispar după exereza cancerului sau după iradierea tumorii.

Mănunchiul de elemente clinice care se consideră că pot sugera ideea acestei diateze cancerinice și alcătuirea acestuia este prezentată în tabelul III.¹⁴

Ca semne paraclinice ale carinozei sunt citate: *alcaloza sângelui și a lichidelor tisulare, alcaloza negazoasă și decompensată; deplasarea punctelor izoelectrice ale mușchilor și sângelui către pH alcalin; creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, hiperglobulinemie și hipervagotonie.*

În tratamentul cancerinicilor se va proceda conform regulii generale, adică se va începe cu un remediu ales în funcție de similitudinea simptomelor. Este de preferat să se facă apel la un remediu cu acțiune mai profundă, chiar dacă într-un prim timp se administrează un alt remediu cu acțiune mai puțin profundă, fiindcă se potrivește mai bine ca simptome. Din remediile cel mai frecvent recomandate, fiindcă bolnavii prezintă de obicei tablouri simptomatice asemănătoare cu patogeneziile lor, menționăm: *Thuja, Lachesis, Arsenicum album, Psorinum, Nitricum acidum, Carbo animalis, Condurango.* În ordinea frecvenței, pe locul al doilea cităm: *Iodum, Silicea, Lycopodium, Sulfur, Sepia, Carbo vegetabilis, Petroleum, Graphites, Causticum, Phosphorus, sărurile de Kalium, Baryta carbonica, Calcarea fluorica* - în diluții în general înalte: C₂₀₀, C₁₀₀₀. Aproape toate sunt remedii de psoră și sicoză, ceea ce ar putea constitui un argument favorabil celor ce susțin că diateza cancerinică este rezultatul combinării dintre psoră și sicoză. Nebel, care susține asocierea psora-tuberculinism, prescrie deseori și preparate tuberculice.

Și pentru cancer și stări precanceroase au fost preparate remedii direct din formațiuni tumorale sau din culturi de tumori (nosode):

- *Carcinosinum* s-a obținut inițial din cancer de mamelă; ulterior s-a înmulțit gama preparatelor, obținându-se produse mai specifice: *Carcinosinum gastric, Carcinosinum intestinal*, în funcție de organul de la care s-a prelevat tumoarea. Se administrează de obicei a 200-a diluție centezimală câte o picătura pe limbă zilnic sau la doua zile.

- *Scyrrhinum* s-a recoltat dintr-un cancer schiros de mamelă.

- *Onkolysina* lui Nebel, extrasă din tumori epiteliale (diluția 6/1000 subcutanat, o dată pe săptămână) și o *Onkolysine sarcom*.

- Rubens Duval a preconizat utilizarea de *globuline extrase din tumori canceroase ("Gloxine")*. Când este vorba de tumori constituite,

atunci în principiu ar trebui utilizate specific, pentru fiecare tip anatomic de tumoare, gloxina ei. Atunci când nu s-a putut determina acest tip, se pot întrebuința *Gloxine polyvalente* (în diluția a 21-a decimală). Rubens Duval recomandă câte 2 fiole pe zi, peroral; alții au administrat intradermic câte o fiolă zilnic, cu rezultate mulțumitoare.

În sfârșit, există autori care recomandă asocierea altor nosode (*Tuberculinum, Syphilinum, Medorrhinum*), după cum se apreciază că au o contribuție etiologică diatezele corespunzătoare. Având în vedere gravitatea cancerului, se acceptă față de el complexarea tratamentului homeopatic ortodox cu administrarea de organoterapice, în funcție de organul bolnav.

Cancerul propriu-zis:

-Grupa *kalium* este foarte importantă. Potasiul pare a juca un mare rol în formarea și apariția cancerului. Toate formele de Potasiu pot fi remedii ale cancerului: Kali carbo., Kali sulf., Kali bicr., Kali iod., și, în particular, Kali cyanatum și Kali ferro-cyanatum. Mult mai importante sunt remediile satelite: *Phitolacca, Hyadrastis, Geranium.*

-Grupa *ammonium* mult mai puțin importantă, afară de *Causticum* care poate fi citat printre remediile anticanceroase.

-Grupa *aluminium* este importantă *Lycopodium, Alumina* și adesea *Alumen* sunt mari remedii anticanceroase, cât și *Rathania* și *Momordica balsamica*.

-Grupa *zincum* are o tendință marcată anticanceroasă prin *Zincum cyanatum* și, adesea, *Cadmium sulfur*.

-Grupa *plumbum*. *Plumbum* este adesea un remediu al sclerozei, precum și mai mulți sateliți ai săi: *Viscum album, Secale cornutum, Agaricus, Tusilago*, care sunt prescrise în stări canceroase.

-Grupa *mercurius*. *Mercurius* și, adesea, *Euphorbium, Euphorbia lathyris, Mezereum* sunt indicate în cancer.

-Grupa *veninurilor*. Toate veninurile sunt remedii ale cancerului, dar cel mai adesea sunt folosite *Lachesis, Naja, Pelaps*.

-Grupa *acides*. Sunt remedii capitale. Toate substanțele acide sunt cancerinice, dar, în special, *Nitric acid, Sempervivum, Hydrocyanic acid, Laurocerasus, Acetic acid, Citric acid, Tartaric acid, Carboic acid, Creosotum*.

-Grupa *argentum*. Mai puțin importantă. Dintre acestea cităm *Argentum nitric, Argentum cyanatum, Argentum metallic, Ornithogalum*.

-Grupa *aurum*. Se pare a fi mult mai interesantă. *Aurum* și *Aurum mur.*, sunt adesea remedii ale sclerozei, dar ultimul are o tendință cancerinică accentuată. Mult mai importanți sunt *Conium* și vecinele sale: *Cistus canad., Asterias rubens, Condurango*.

-Grupa *phosphorus* este mai mult tuberculinică. Alături de Phosphorus se pot cita Sanguinaria, Sanguinaria nitrica, Iris vers., Iris minor, Ficus religiosa, Ficus carica, Champarro, Taraxacum, Hura brasiliensis care au o tendință cancerinică.

-Grupa *arsenicum*. Este foarte importantă. Adesea, Arsenicum și câteva vecine ale sale: Ridium bromatum, Galium aparine, China, Ceanothus.

-Grupa *silicea*. Este foarte importantă, dar înainte de a fi anticancerinică, este antituberculinică. Printre acestea se citează: Silicea, Ruta, Thiosinaminum, Cinnamonum, Scrophularia.

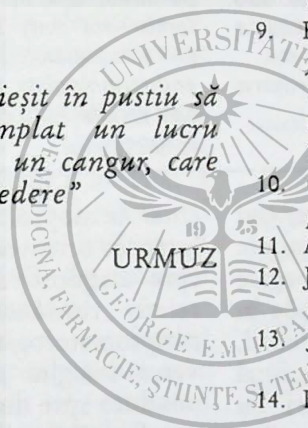
-Grupa *carbo* este de asemenea foarte importantă, mai ales Carbo animalis și satelitele sale: Carboneum, Fuligo ligni. Se citează de asemenea Carbo vegetabilis, Eupion, Carboneum sulphur, Benzol.

ÎN LOC DE CONCLUZII

"Ieri fiind duminică, am ieșit în pustiu să mă plimb și mi s-a întâmplat un lucru îngrijorător: m-am întâlnit cu un cangur, care m-a privit din punctul lui de vedere"

BIBLIOGRAFIE

1. BURR HS - *Blueprint for immortality. The electric patterns of life*, Ed Neville Spearman - London, 1972
2. PURICA I - *Energia astăzi și mâine*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1979
3. MILLER RA - *Bioluminescence, Kirlian photography and medical diagnostics*, M RUJ, Seattle, 1974
4. GUJA C, IONESCU G, POPESCU O - *Interdisciplinaritate și integrare*, București, Editura Enciclopedică, 1993:25-39
5. POEHLMANN KARL HORST - *Cancerul și tratamentul său biologic* - Conferința Internațională de Asistență Holistică a Sănătății din Pune / India, Deerghayu International, Vol. XII-3, nr. 47, Iulie-Septembrie 1996
6. Institutul Gerson, P.O.Box 430, Bonita, California 9Z002, ISBN 0-88268-105-2
7. ULRICH ABEL - *Chemotherapy of Advanced Cancer*, Editura Hippokrates, Stuttgart, Germania, ISBN 3-773-0996-6
8. HULDA CLARK - *The Cure for All Diseases*, New Century Press, 2232 Verus St, Suite D, San Diego, California 92154, ISBN 1-890035-01-7
9. BĂRZU I, CELAN E, ANDRIAN T, ȘOLTUZ V - *Distrugearea focarelor tumorale cu ajutorul curentului electric*, Cancerul - oncologie comparată, vol.6, Institutul Oncologic Cluj - Facultatea de Medicină Veterinară Cluj-Napoca, 1981
10. CORNELIU AURIAN-BLAJENI - *Homeopatia - teorie și practică*, Editura Litera, București, 1985
11. ANTON JAYASURYA - *Homeopatia clinică*, Apimondia
12. JAMES TYLER KENT - *Repertory of the homeopathic materia medica*, First Indian edition, Calcutta, 1961
13. JAMES TYLER KENT - *Lectures on homeopathic materia medica*, Philadelphia - Boricke & Tafel, 1932
14. ROLAND ZISSU - *Matiere medicale homeopathique constitutionnelle*, vol.2, J Peyronnet & Cie, Paris, 1964



Tabloul clinic și sindroamele paraneoplazice în cancerul bronhopulmonar

Alexandru Boțianu¹, Petre Boțianu¹, Alexandrina Ioniță², Anca Sin³, Ioan Pribac⁴,
Vasile Damian¹, Dan Rediș¹

Autorii prezintă principalele aspecte ale tabloului clinic și investigațiilor clinice, accentuând descrierea "măștilor" cancerului bronhopulmonar și a sindroamelor paraneoplazice. Ignorarea acestora este integrată printre cauzele ce pot duce la întârzierea diagnosticului acestor neoplazii în timp util chirurgical. Conceptul modern de "mască" a neoplasmului și de sindrom paraneoplazic are valoarea unui factor de sensibilizare nu numai a chirurgului toracic sau pneumoftiziologului, dar și a medicilor de familie sau a specialiștilor endocrinologi, interniști, nefrologi, etc.

Cuvinte cheie: cancer bronho-pulmonar, sindroame paraneoplazice, diagnostic precoce

The authors present the main aspects of the clinical signs and investigations in bronchopulmonary cancer, laying emphasis on the description of the "masks" of the bronchopulmonary cancer and paraneoplastic syndroms. The ignorance of these "masks" is one of the causes which delay the early diagnosis of these neoplasms from the surgical point of view. The modern concept of "mask" related to the neoplasm and of paraneoplastic syndrom has the value of a sensitizing factor not only for the thoracic surgeons and for pneumophthysiologists, but also for the family phisicians, endocrinologists, internists, nephrologists, etc.

Key words: lung cancer, paraneoplastic syndroms, early diagnosis

Tabloul clinic al cancerului bronhopulmonar nu prezintă nimic caracteristic. Pe fondul unei tuse tabagice de ani de zile, bolnavul devine astenic, scade în greutate, își pierde apetitul, uneori devine febril, uneori prezintă spute hemoptice, iar în final prezintă dureri toracice, disfonie, uneori cu voce bitonală prin prinderea nervilor recurenți.^{1,2}

Măștile canceroase. Astăzi, prin măștile cancerului bronhopulmonar ar trebui să se înțeleagă numai manifestările de la nivelul plămânului neoplazic care, prin simptomele dominante asupra bolii neoplazice (cum ar fi supurația cancerului bronhopulmonar) sau prin simptomele clinice și radiologice dominante ale unor boli asociate (cum ar fi tuberculoza), conduc la diagnostice eronate.³

Frecvența acestor măști este foarte diferită, fiind foarte mare dacă se iau în considerare și simptomele minore, singulare, ca tusea și expectorația (mai mult sau mai puțin purulentă, mai mult sau mai puțin striată cu sânge sau

chiar hemoptoică), ca determinate de tabagism, întrucât orientează greșit pe pacient și pe medic spre diagnostice de BPCO. Frecvența poate fi relativ restrânsă, dacă ne referim numai la simptomatologia zgomotoasă, însoțită de diverse imagini radiologice pulmonare, ce pot conduce spre diagnosticul altor boli.⁴

Entitățile clinice care pot constitui măști ale cancerului bronhopulmonar, prin limitarea la investigațiile clinico-radiologice, sunt următoarele: *congestia pulmonară, supurația bronșică, abcesul pulmonar, pneumoniile cronice reziduale, infarctul pulmonar, pleureziile, pneumotoraxul spontan*, iar dintre bolile asociate cităm *tuberculoza, bronșiectazia, unele fibroze pulmonare*.

Cancerul solitar rotund este confundat adeseori cu boli cu aspect radiologic similar, cum ar fi *chistul hidatic, tuberculomul, aspergilomul, unele tumori benigne*.

Formele de carcinomatoză miliară sunt confundate cu unele boli diseminative ca *granulia rece, pneumoconiozele, fibrozele pulmonare, colagenozele, etc.*⁵

În perioada când nu se insista prea mult asupra precizării diagnosticului de tuberculoză pulmonară, prin evidențierea BK în spută, această boală rămânea principala sursă de eroare (de mască) și adesea se recurgea la aplicarea unor tratamente de probă cu tuberculostatice, până la dovedirea ineficienței lor. Dificultatea

¹Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica ATI II Târgu Mureș

³Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica de Pneumoftiziologie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Boțianu Alexandru, Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38

diagnostică este mare când realmente bolnavul este și eliminator de BK în spută, iar tabloul clinic este cel al unei boli inflamatorii cronice. Ameliorarea clinică temporară sub tratamentul tuberculostatic duce deseori la prelungirea acestui tratament până la apariția dominanței clinice a cancerului bronhopulmonar, când s-a pierdut momentul operator, iar evoluția bolii neoplazice devine infaustă. Același lucru este valabil și pentru unele pneumonii cronice, abcese pulmonare, care adesea sunt secundare, determinate de necroza și suprainfecția tumorii, iar medicii sunt tentați să aplice tratamente antibiotice timp îndelungat, pierzând momentul terapeutic util. Confuzia cu chistul hidatic, cu tumorile benigne, permite o atitudine expectativă, iar pleureziile, chiar și în etapa actuală, sunt considerate de etiologie tuberculoasă și tratate mult timp cu tuberculostatice. Numai caracterul intarisabil al pleureziei și evoluția nefavorabilă a bolii impune tardiv diagnosticul de pleurezie neoplazică. Concepând astfel măștile cancerului bronhopulmonar, în funcție de investigațiile paraclinice care se efectuează în vederea precizării diagnosticului, frecvența acestora variază între 20 și 70%.⁶

Pentru diagnosticul precoce, deosebit de importantă este cunoașterea sindroamelor paraneoplazice sau a ceea ce Guichard în 1942 a denumit sub termenul de paraneoplazii, descriind leucemii ce însoțeau unele cancere. Se întâlnesc la 80% din cancerozii pulmonari, 40-60% din cancerole colice și aproximativ 20% în alte localizări.⁷

Prin sindroame paraneoplazice se înțeleg manifestări clinice și biologice nespecifice care apar la bolnavii cu neoplazii, care nu se datorează acțiunii locale a tumorii sau metastazelor, care preced simptomatologia tumorii și dispar odată cu ablația ei, reapar în recidivă;⁸ ele nu sunt specifice tumorii, mecanismul patogenetic fiind explicat prin teoria hormonogenezi ectopice ce constă în secreția de hormoni la distanță de glanda endocrină corespunzătoare și de către un țesut care în mod normal nu produce hormoni. Teoria comportării paraendocrine: celulele canceroase produc polipeptide cu valoare de hormon-like, întâlnite în concentrație crescută în sângele venos corespunzător tumorii, ce nu se supune mecanismului reglator de feed-back. Aceste polipeptide pot fi de tipul ACTH, serotonină, TRH, STH, gonadotrop, melanotrop, ADH, parathormon, insulină, glucagon, gastrină, calcitonină, factor exoftalmiant. În afara teoriei endocrine s-a încercat explicarea cu mai mult sau mai puțin succes a sindroamelor paraneoplazice prin diverse teorii: toxică, alergică, carențială (pentru unele manifestări neurologice), anoxică (ostearticulare, poliglobulia), nervoasă (secționarea nervilor vagi sau a nervilor intercostali duce la dispariția sindromului), virală, genetică.^{9,10}

Sindroamele paraneoplazice prezintă trei caractere majore:

- lipsa de specificitate;
- predominanța;
- paralelismul evolutiv.

Prezentăm clasificarea sindroamelor paraneoplazice după Institutul Oncologic Cluj-Napoca:

1. Manifestări endocrine și metabolice:

- hipertiroidie paraneoplazică: gușa absentă;
- hipercorticism;
- sindrom Schwartz-Barter (hipersecreție de ADH): confuzie, dezorientare, anorexie, grețuri, vărsături, hiponatremie, hipernatremie;
- ginecomastie;
- pubertate precoce;
- amenoree, hipertrofie mamară, galactoree;
- feminizare;
- hipercalcemie (digitalizarea poate duce la moarte subită);
- hipocalcemie;
- hipoglicemie (comă hipoglicemică, intolerantă la post);
- hiperglicemie;
- secreție crescută de STH (explică osteoartropatia hipertrofică pneumatică Pierre-Marie-Bamberger);
- secreție crescută de hormon placentar lactogen, eritropoietină, gastrină;
- sindrom carcinoid: flushing + cianoză + semne digestive (prin creșterea serotoninei);
- sindroame plurihormonale;
- amiloidoză paraneoplazică.

2. Manifestări neurologice:

- neuropatie senzitivă Denny-Brown: parestezii, dureri fulgurante;
- polinevrite mixte;
- neuropatii motorii;
- nevrită brahială paralytică;
- mielite transverse (în boala Hodgkin);
- atrezie cerebeloasă;
- leziuni encefalice;
- leucoencefalopatie multifocală progresivă;
- encefalomielită;
- retinopatie disorică: pată albă la examenul de fund de ochi;
- polimiozită;
- sindroame miopatică;
- sindroame polimiastenice.

3. Manifestări osteoarticulare (se întâlnesc și în supurațiile pulmonare):

- hipocratism digital;
- reumatism;
- osteoporoză paracancerosă decalcifiantă;
- rahitism.

BIBLIOGRAFIE

4. Manifestări cardiovasculare:
 -tromboflebitele canceroșilor (descrise de Trousseau în 1850);
 -trombozele extremităților;
 -embolii pulmonare;
 -ischemie digitală;
 -endocardita canceroșilor;
 -hipotensiune posturală.
5. Manifestări cutanate:
 -acantosis nigricans: piele rugoasă și neagră;
 -acrokeratoză;
 -ihtioză;
 -pemfigus;
 -boală Paget;
 -dermatomiozită;
 -lupus eritematos diseminat;
 -sclerodermie;
 -porfirie cutanată tardivă;
 -psoriazis;
 -xeroderma pigmentosum;
 -amiloidoză cutanată;
 -zona zoster;
 -varicelă.
6. Manifestări hematologice:
 -anemii (aplastice, hemolitice);
 -poliglobulii;
 -reacții leucemoide;
 -leucemii;
 -eozinofilii;
 -trombocitopenii;
 -tulburări de coagulare;
 -disproteinemii.
7. Manifestări renale:
 -hiperuricemii;
 -sindroame nefrotice.
8. Manifestări hepatice:
 -probe alterate.
9. Manifestări digestive:
 -sindrom Zollinger-Ellison: ulcer + diaree + hipokaliemie;
 -sindrom Verner-Morrisson - lipsa ulcerului.
10. Manifestări psihice:
 -sindromul catastrofei: diagnosticabil prin testul Rohrschach.
1. CĂRPINIȘAN C, STAN A - *Patologia chirurgicală a toracelui*, Ed Medicală, București, 1974:417-458
 2. SHIELDS TW - *Presentation, Diagnosis and Staging of Bronchial Carcinoma and of the Asymptomatic Solitary Pulmonary Nodule*, în Shields TW - *General Thoracic Surgery*, ediția a 4-a, Ed Williams&Wilkins, Baltimore, 1994:1122-1155
 3. HORVAT T, CORDOȘ I, GROZAVU C, ALECU L - *Erori de diagnostic în cazul unei tumori pulmonare maligne*, în *Jurnalul de Chirurgie Toracică*, 1996, 1:141-147
 4. FRAZER PARRE - *Sinopsis of diseases of the chest*, 2nd edition, W B Saunders Company, 1994:401-444
 5. GALBENU P - *Procese pulmonare postinflamatorii pseudotumorale. Studiu anatomo-clinic*, în *Jurnalul de Chirurgie Toracică*, 1996, 1:127-133
 6. COMAN C, COMAN BC - *Patologie chirurgicală toracică*, în Proca E (sub redacția): *Tratat de patologie chirurgicală*, vol V, partea a III-a, Ed Medicală, București, 1989:160-180
 7. COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS SL - *Robbins Pathologic Basis of Disease*, ediția a 4-a, Ed W B Saunders, Philadelphia, 1989:797-803
 8. D'AMICO TA, SABISTON DC JR - *Carcinoma of the Lung*, în SABISTON DC Jr, Lysterly HK - *Sabiston Textbook of Surgery*, Ed W B Saunders, 1997:1865-1876
 9. BOȚIANU A - *Elemente de chirurgie toraco-pulmonară*, Tipografia Universității de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1999:11-36
 10. WAIN JC - *Benign and Malignant Tumours of the Lung*, în MORRIS PJ, MALT RA - *Oxford Textbook of Surgery*, Oxford University Press, New York-Oxford-Tokio, 1994:1895-1913

SCHERING

Breast Cancer and Bone

Breast cancer is associated with skeletal complications. The vast majority (70%) of the women will develop bone metastases. A high degree of morbidity is caused by skeletal complications. As an active agent, bone metastases interfere with bone formation and resorption. The skeletal metastases lead to increased osteoclast activity, resulting from the generation of osteoclast-activating factors and an increased number of osteoclasts.



• Bonelox® inhibits osteoclast mediated resorption

the surface of metastases and thus

prevents

• is convenient to administer, either orally or intravenously

• for controlled daily oral maintenance treatment.

