

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

MOȚ ION CRISTIAN



REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT

**ASPECTE PARTICULARE CLINICE,
HISTOPATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE ÎN
TUMORILE SINCRONE ȘI METACRONE ÎN
SFERA ORL**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. POENARU MARIOARA

**Timișoara
2020**

Teza de doctorat intitulată "Aspecte particulare clinice, histopatologice și imunohistochimice în tumorile sincrone și metacrone în sfera ORL" coordonată de către Prof. Univ. Dr. Mărioara Poenaru desfășurată în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, în Clinica ORL Timișoara și cu colaborarea Servicului de Anatomie Patologică a Spitalului de Urgențe Municipal Timișoara își propune studierea unor noi aspect clinice și histologice ale carcinoamelor scuamocelulare din sfera ORL asociate cu tumori cu altă localizare(tumori secundare primare MPT), sincrone sau metacrone.

Teza este structurată în trei părți, parte generală (aceasta cuprinde date epidemiologice; etiologia, prognosticul, factorii predictivi ai cancerului scuamocelular din sfera ORL și a cancerelor multiple primare, evoluția acestora, date despre histologia și imunohistochimia acestor tumori, despre profilul molecular și tratamente utilizate la aceste cancere), parte specială care cuprinde date despre material, metodă, rezultatele studiului și discuții) și un capitol de concluzii.

Cancerale din sfera ORL asociate cu alte tumori sincrone sau metacrone reprezintă o adevărată provocare atât pentru chirurul ORL oncolog cât și pentru radioterapeut. Odată cu creșterea speranței de viață și prezența unor tratamente de succes a cancerelor, s-a observat o creștere a incidenței tumorilor multiple atât sincrone cât și metacrone. Incidența acestora a crescut exponențial în ultimul timp. Astfel, am considerat că un studiu amănunțit al acestei patologii, poate duce la ameliorarea și îmbunătățirea atât a diagnosticului cât și al conduitei terapeutice.

Protocolul de pe parcursul activității de cercetare a urmărit evaluarea clinic-statistică retrospectivă și prospectivă a pacienților din Clinica ORL Timișoara care au prezentat cancer în sfera ORL corelat cu cu tumori sincrone și sau metacrone atât în sfera ORL cât și în alte regiuni. S-au analizat particularitățile clinico-patologice, histologice și imunohistochimice.

Incidența tumorilor primare multiple(MPT) este de 0,7-11% din numărul total al cancerelor și pot apărea în orice regiune a corpului.

Din punct de vedere statistic, incidența tumorilor primare secundare este de 15% pentru tumorile sincrone și de 4% pentru tumorile metacrone.

Conform World Health Organisation carcinomul scuamocelular din sfera ORL(cavitate bucala, orofaringe, rinofaringe, hipofaringe, laringe cavitate nazală și sinusuri paranazale) reprezintă 6 % din numarul total de cancere nou aparute anual. Studii recente arată că în 2012 a avut loc o creștere la nivel global a cancerului din sfera ORL(HNC), au fost înregistrare 686000 cazuri noi și un număr de 404000 decese într-un an.

Supraviețuirea pacienților este mai mica după diagnosticarea cu un cancer primar metacron decât după diagnosticarea unui cancer inițial de cap și gât deoarece localizările cele mai frecvente ale cancerelor primare secundare metacrone, altele decât cele de la nivelul căilor respiratorii superioare sunt esofagul și plămânul, ambele localizări manifestând un prognostic foarte nefavorabil care implică o reducere semnificativă a supraviețuirii.

Supraviețuirea la 5 ani la pacienții cu un singur cancer de cap și gât este în jur de 50%, comparativ cu o supraviețuire de 20% după diagnosticul unui cancer primare secundar metacron.

Carcinomul scuamocelular reprezintă cel mai frecvent tip de cancer în sfera ORL (90%), întâlnit în special la adulții bărbați cu tabagism cronic și alcoolism conform Organizației Mondiale a Sănătății. Pe lângă carcinomul scuamocelular, celelalte 10 % din cazuri sunt reprezentate de adenocarcinom, urmat de melanom, tumorile de țesuturi moi și limfoamele.

Din punct de vedere al vârstei, este întâlnit în decada șase și șapte de viață, mai frecvent la pacienții din mediul urban decât din mediul rural.

Un studiu a arătat că apariția tumorii secundare primare depinde de consumul ridicat de alcool și fumatul (mai mult de 20 țigări pe zi) .

Incidența carcinomului scuamocelular de laringe si hipofaringe este în creștere în toată lumea atât la femei cât și la bărbați datorită creșterii consumului de alcool și tutun. Cea mai importantă formă de prevenție este reducerea consumului acestora.

Studiul a arătat că pacienții cu cancer de orofaringe și hipofaringe au dezvoltat cancer secundar primar esofagian iar pacienții cu cancer laringian au avut tendința de a dezvolta cancer primar secundar la nivelul pulmonar.

Tratamentul pentru cancerul scuamocelular al capului și gâtului în stadiu incipient este în general unic, fie chirurgie, fie prin radioterapie. Tratamentul pentru cancerul capului și gâtului în stadiul avansat și avansat local este multimodal, fie cu o intervenție chirurgicală urmată de radiații adjuvante sau de chimioradiere, așa cum este indicat de caracteristicile patologice sau chimioradiere definitivă. Pentru boala recurentă care nu este susceptibilă unei abordări locale sau regionale de salvare și pentru boala metastatică, este indicată chimioterapia cu sau fără un agent biologic. Până în prezent, testarea moleculară nu a influențat selecția tratamentului în cancerul capului și gâtului.

Partea specială a tezei de doctorat cuprinde date despre materialele folosite, metodă, rezultatele studiului, discuții și în final concluziile.

Studiul efectuat este unul de tip prospective și retrospective, desfășurat între anii 2008-2018 în Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, secția ORL, unde au fost tratați pacienți pentru tumori cu localizări diferite în sfera ORL și în colaborare cu Serviciul de Anatomie Patologică din cadrul Spitalului.

În această perioadă au fost diagnosticați 902 pacienți cu tumori în sfera ORL dintre care au fost identificați 12 pacienți cu tumori metacrone care reprezintă 1,33% din numărul total de pacienți.

Dintre cei 12 pacienți, 11 au fost de sex masculin și 1 pacient de sex feminin.

Criteriile de înrolare în studiu a pacienților cu tumori multiple primare (MPT) au luat în calcul criteriile lui Warren și Gatesinca din 1932:

- tumorile au fost confirmate ca fiind maligne prin examen histopatologic.
- cu ajutorul examenului histopatologic au fost excluși pacienții cu tumori metastatice sau recidive tumorale.

- au fost excusi pacienții care au avut examen histopatologic neconcludent cu privire la tumora secundara care ar fi putut fi o metastaza a tumorii primare.

- pentru tumorile care au ocupat acelasi organ, au fost considerate ca fiind tumori metacrone daca examenul histopatologic a pus în evidenta două tipuri diferite de tumori.

- tumorile au fost diagnosticate clinic si histopatologic la mai mult de 6 luni de la diagnosticarea primei tumori.

Atât numărul cât și localizarea tumorilor a fost variată.

Nouă pacienți au prezentat două tumori, un pacient a prezentat trei tumori, un pacient patru tumori și un pacient cinci tumori.

Tumorile metacrone au fost localizate în diferite organe cum ar fi: o localizare în cavitatea orală, faringe sau la nivelul laringelui și a doua localizare la nivelul prostatei, rinichilor, ureterului, plămânilor, glandelor salivare, glandei tiroide, meningelui, colonului, rectului sau la nivelul pielii.

Localizarea tumorilor in organele de la nivelul capului și gâtului au fost distribuite astfel: o tumoră a fost la nivelul comisurii intermaxilare drepte, o tumoră la nivelul apexului maxilar, o tumoră la nivelul amigdalei palatine, cinci tumori la nivelul faringelui și patru la nivelul laringelui.

Un singur pacient a prezentat două tumori metacrone cu localizare în sfera ORL: una la nivelul corzii vocale drepte și a doua localizare la nivelul rinofaringelui.

O altă localizare frecventă pentru tumorile metacrone primare a fost la nivelul pielii.

Din cei 12 pacienți diagnosticați cu tumori secundare primare, cinci dintre aceștia au prezentata o a doua tumoră cu localizare la nivelul pielii, care reprezintă 41,66% din pacienți.

În studiul nostru, tumorile secundare primare au apărut în special la sexul masculine. Din cei 12 pacienți, un singur pacient a fost de sex feminin(8,33%) iar ceilalți 11 au fost de sex masculin(91,67%).

Considerăm că incidența crescută a tumorilor metacrone în sfera ORL la sexul masculin poate fi datorat consumului de alcool și tutun, factori de risc la care sexul masculin este mai expus decât sexul feminin(deși în ultima perioadă numărul de femei consumatoare de alcool și tutun este în continua creștere).

În ceea ce privește repartizarea pacienților cu tumori metacrone în funcție de vârstă s-a observat ca doar unul a avut vârsta sub 60 ani, majoritatea pacienților 75% au avut vârste cuprinse între 60-69 ani. Cu vârste peste 70 ani au fost identificați doar doi pacienți.

Dintre pacienții introduși în studiu cu tumori metacrone, nouă au provenit din mediul rural și doar trei au provenit din mediul urban.

În funcție de consumul de alcool sau tutun, pacienții s-au împărțit astfel: nouă dintre aceștia (75%) erau consumatori de alcool și zece(83,33%) fumau aproximativ 20 țigări/zi.

În ceea ce privește stadializarea tumorală, un singur caz a fost diagnosticat în stadiul I, trei cazuri au fost diagnosticate în stadiul II, șase cazuri în stadiul III și două în stadiul IV.

Examenul histopatologic a pus în evidență faptul că toate tumorile primare metacrone localizate la nivelul capului și gâtului au fost carcinoame scuamocelulare keratinizate(SCCs). Dintre acestea un singur caz a fost considerat ca fiind bine diferențiat(G1), opt cazuri au fost carcinoame moderat diferențiate(G2) și trei au fost slab diferențiate(G3).

În studiul nostru, la examinarea histopatologică a materialului s-a observat că stroma tumorală a avut aspecte diverse de la o stromă de tip lax, la o stromă de tip desmoid bogată în fibroblaste și fibre de collagen. Stroma tumorală a fost sediul unui infiltrat inflamator cronic, cu dispunere neomogenă, format preponderent din limfocite, plasmocite, macrofage și rare mastocite. Au fost identificate numeroase vase de angiogeneză a căror densitate s-a corelat cu intensitatea infiltratului inflamator.

Studiul imunohistochimic a arătat un index de proliferare tumoral ki67 relativ înaltă, în special în carcinoamele slab și moderat diferențiate, o

intensă reacție pentru anticorpul anti-p53 și de asemenea o intensă reacție pentru anticorpul anti-EMA.

Studiul citokinelor a arătat că celulele tumorale erau pozitive pentru pan-CK AE1/AE3, totuși intensitatea reacției a crescut de la formele de carcinom slab diferențiat la cele bine diferențiate

Contrar acestora, CK7 și CK20 au fost negative pentru toate carcinoamele scuamocelulare(SCCs).

Tumorile metacrone localizate în alte organe cu avut examenul histopatologic și imunohistochimic diferit de tumora primară cu localizare în sfera ORL. Aici putem prezenta doar o tumoră metacronă de plămân care la examenul histopatologic și imunohistochimic s-a dovedit a fi un carcinom scuamocelular slab diferențiat(G3).

În funcție de stadiul TNM și de localizarea primară tumorală, în tratamentul carcinomului scuamocelular din sfera ORL sunt utilizate în diferite combinații chirurgia, radioterapia și chimioterapia. În prima fază (stadiul I și II) când boala este limitată este folosită ca metodă de tratament chirurgia sau radioterapia. În această fază întâlnim aproximativ 40% din pacienți. La pacienții cu boală locală avansată(stadiile III și IV B) necesită tratament chimioterapic. La pacienții cu metastaze este necesară chimioterapia combinată la pacienții cu stare de performanță bună. Tratamentul recurenței locale sau regionale depinde de locul recidivei, de sarcina tumorii și terapia efectuată anterior. Poate varia de la o intervenție chirurgicală de salvare până la radiații sau reirradiere asociat cu chimioterapie sau chimioterapie singură. Toate aceste tratamente sunt asociate cu toxicitate crescută care duc la un anumit grad de disfuncție tardivă de organ.

Cancerle multiple ale capului și gâtului nu sunt atât de rare cum am fi crezut. Numărul de pacienți cu cancer sincrone sau metacrone în zona capului și a gâtului a crescut în ultimii ani.

Datorită creșterii speranței de viață, un lucru foarte important de efectuat pentru aceștia este să monitorizăm și să investigăm toți pacienții

oncologici în ceea ce privește evoluția tumorii și deasemenea este importantă investigarea întregului tract aerodigestiv superior pentru o posibilă depistare precoce a cancerelor primare secundare sincrone sau metacrone.

În România s-a efectuat un număr scăzut de studii în ceea ce privește prezența tumorilor sincrone sau metacrone în sfera ORL. Aceasta se datorează și numărului scăzut de pacienți la care medicii au acces la toate datele referitoare la istoricul tumorilor.

În urma acestui studiu efectuat am putea concluziona următoarele:

- Tumorile primare multiple metacrone au reprezentat doar 1,33% din cazurile de tumori de cap și gât internate în Clinica ORL a Spitalului Clinic Municipal de Urgență din Timișoara, în perioada 2008-2018. Din cei 12 pacienți cu tumori metacrone, 9 pacienți au avut câte două tumori primare, un pacient a avut trei tumori, unul patru tumori, iar unul 5 tumori.
- Cea de a doua cea mai frecventă localizare a tumorii primare a fost tegumentul.
- În studiul nostru tumorile primare metacrone au apărut preponderent la bărbații cu vârsta de peste 60 de ani.
- Principalii factori de risc în apariția neoplaziilor metacrone au fost fumatul și consumul de alcool ceea ce impune monitorizarea și dispensarizarea pacienților din această categorie(cu vârstă peste 60 ani și consumatori de alcool și tutun).
- Cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați în stadiul III TNM.
- Cel mai frecvent a fost întâlnit carcinomul moderat diferentiat G2.
- La examinarea histopatologică a pieselor, stroma tumorală a avut aspecte diverse de la o stromă de tip lax, la o stromă de tip desmoid bogată în fibroblaste și fibre de colagen. Stroma tumorală a fost sediul unui infiltrat inflamator cronic, cu dispunere neomogenă, format preponderent din limfocite, plasmocite, macrofage și rare

mastocite. S-au observat numeroase vase de angiogeneză a căror densitate s-a corelat cu intensitatea infiltratului inflamator.

- Tumorile metacrone localizate în alte organe au avut examenul histopatologic și imunohistochimic diferit de tumora primară cu localizare în sfera ORL.
- S-a efectuat monitorizarea pacienților prin investigații clinice și paraclinice (panendoscopie, CT, RMN, PET-CT) a tractului aerodigestiv superior pentru o posibilă depistare precoce a cancerelor primare secundare sincrone sau metacrone.
- S-a observat că la examenul imunohistochimic a pacienților introduși în lotul de studiu celulele tumorale au prezentat o reacție pozitivă la citokeratinele AE1/AE3 și o reacție negativă la citokeratina 7 și la citokeratina 20.
- În imunomarcare cu anticorpul anti-CD20, stroma peritumorală este moderat infiltrată cu limfocite B sau chiar rare limfocite B.
- S-a observat că în funcție de gradul de diferențiere a tumorii la imunomarcarea cu anticorpul anti-CD34 stroma peritumorală prezintă numeroase vase de angiogeneză în carcinoamele moderat diferențiate și un infiltrat inflamator abundent și numeroase vase de neoformație de forme și calibre variabile în carcinoamele slab diferențiate
- Datorită incidenței scăzute a tumorilor sincrone și metacrone în sfera căilor aerodigestive superioare, precum și datorită accesului limitat la această categorie de pacienți la nivel național, datele obținute nu pot fi semnificative statistic.
- Datorită problemelor pe care le crează această categorie de pacienți ca și diagnostic și tratament considerăm că s-ar impune crearea unei baze de date electronice națională, accesibilă online, care să includă și aspectele histopatologice și imunohistochimice particulare ale tumorilor metacrone și sincrone din sfera aerodigestivă superioară,

în vederea stabilirii unor protocoale cu sfecific național pentru diagnosticul, tratamentul și dispensarizarea acestor pacienți.