

# INTRODUCERE

Manifestările clinice ale neoplasmelor de faringo-laringe își pun o amprentă vizibilă, serioasă asupra funcțiilor vitale fiziologice afectând vocea, respirația și deglutiția iar endoscopia la nivelul aparatelor respirator și digestiv (considerată ca principala metodă paraclinică de diagnostic) reprezintă o practică curentă, este totuși inexplicabil numărul mare de cazuri descoperite în stadii avansate. Unul dintre motive este și acela de a folosi metode conservatoare de tratament, cu scopul de a “salva” organul afectat și poate contribui la acest fenomen. Evoluția naturală a neoplasmului de hipofaringe poate fi de asemeni multă vreme asimptomatică [1].

Semnele clinice sunt uneori dificil de sesizat de către pacienți, diagnosticul fiind astfel întârziat la o mare parte dintre pacienți, chiar dacă metodele de diagnostic paraclinice sunt foarte evolute (Slah JP, 1997). Astfel, incidența cancerului de laringe este de 4.3/100.000, conform diferitelor date statistice (Australian Institute of Health and Welfare) și reprezintă aproximativ 1% din totalul mortalității prin cancer [2], iar prognosticul bolii depinde foarte mult de stadiul în care a fost diagnosticată. De exemplu rata supraviețuirii la 5 ani în cancerul glotic variază de la 88% în stadiul T2 la 67% în stadiul T3 [3].

Supraviețuirea în neoplasmul faringian rămâne la 50% în Statele Unite în ciuda instituirii unui tratament oncologic avansat [4].

Cancerurile cu celule scuamoase în sfera ORL au origini histopatologice diferite. Carcinoamele reprezintă majoritatea cazurilor la populația adultă[5].

**Screening-ul populației** prin endoscopie aerodigestivă poate reprezenta o altă cale pentru detectarea acestor tipuri de cancer. Reticența unor indivizi aparent sănătoși pentru investigații laborioase, slaba promovare a autoresponsabilității medicale (Dodd, 2008) și slaba adresabilitate a pacienților către serviciile medicale poate explica stabilirea tardivă a diagnosticului acestor boli.

Investigațiile imagistice împreună cu examenul clinic constituie baza stabilirii primei

În aprecieri a stadiului bolii. Atât computer tomografia cât și rezonanța magnetică nucleară reprezintă alternative la fel de bune pentru aprecierea extensiei unei tumori deja cunoscute[6]. Totuși, nici una dintre metode nu poate fi utilizată pe scara largă pentru depistarea tumorilor noi.

**Găsirea altor metode de detecție a cancerelor de laringe și faringe ar constitui un management mai bun** al acestei patologii și un tratament mai eficient, cu rate de supraviețuire pe termen lung mai bune. În acest sens, s-au studiat tot enzime cu rol de biomarker în această patologie. Astfel metaloproteinazele matriciale sunt un grup mare de enzime care în mod uzual degradează diferitele componente ale țesuturilor conjunctive. Rolurile lor sunt discutate pe larg și pot include: apoptoza, angiogeneza, diferențierea celulară și răspunsul imun [7]. Promovarea creșterii tumorale de către MMP 10 a fost, de asemenea bine documentată [8]. Unii autori au sugerat urmărirea metaloproteinazelor matriceale ca markeri tumorali[9]. Dintre metaloproteinaze, gelatinazele A și B (MMP-2 și MMP-9) au fost cercetate pentru rolul lor în invazia și diseminarea celulelor tumorale. Mai multe ipoteze au fost formulate despre rolul lor în evoluția tumorală, majoritatea legate de angiogeneza [10]. Unele studii au detectat o corelație între nivelele de MMP-9 și metastazarea ganglionară [11]. În virtutea acestor teorii unii cercetători s-au gândit să analizeze corelația dintre nivelele de metaloproteinaze matriceale și evoluția tumorală [12]. Totuși, aceste teorii sunt controversate și alte cercetări nu au depistat nici o corelație între nivelele de MMP-9 și aspectele clinice și evolutive ale cancerelor în studiile lor [13].

# DATE GENERALE

---

## NEOPLASMELE DIN SFERA ORL

**Adina Zamfir-Chiru-Anton**

Afecțiunile în sfera ORL, în particular neoplasmeme, sunt boli complexe cu implicații deosebite asupra calității vieții, datorită interesării unor funcții vitale precum cele de respirație și de deglutiție, a vorbirii, a unor simțuri precum mirosul și gustul, dar și a funcției estetice.

Cancerere în regiunea capului și gâtului includ în proporție de peste 95% carcinoame cu celule scuamoase, restul de 5% reprezintă limfoame, sarcoame, melanoame, cancerere ale glandelor salivare și glandei tiroide, precum și alte metastaze în ganglionii cervicali ai unor cancerere ce nu au punct de plecare în sfera ORL[14, 15].

Conform American Cancer Society's (Facts and Figures 2003), incidența cancerelor cavității bucale, faringelui, laringelui este de 3% și mortalitatea prin aceste neoplasme este de 2 procente[16]. Studii clinice au demonstrat ca neoplasmemele cavității orale reprezintă jumătate, iar cele de faringe și laringe ocupă în egală măsură celalalta jumătate din cancererele mai sus menționate. În privința sexului pacienților care prezintă acest tip de cancer s-a constatat că bărbații sunt de două ori mai afectați decât femeile[17].

Citând aceeași sursă, American Cancer Society's, neoplasme cu celule scuamoase în sfera ORL sunt descoperite în fiecare an câte 500.000 de cazuri în întreaga lume[16].

Tumorile maligne conțin două componente de baza: celulele neoplazice (fiind considerate clone celulare modificate structural și funcțional care au scăpat de sub reglarea organismului) și stroma (alcătuită din țesutul conjunctiv și vasele de sânge).

Celulele neoplazice rezultă în urma alterării genomice, mai precis a ADN-ului[18]. Aceasta poate fi rezultatul unor instabilități (mecanism intrinsec) sau a agresiunii metabolice manifestate prin intermediul radicalilor liberi, agenților chimici (fumat, consumul de alcool, lucrul în mediu toxic) [19], radiațiilor ionizate și ultraviolete (mecanism extrinsec) [20]. Astfel, iau naștere clone sau subclone celulare care nu mai răspund mecanismelor intră și extracelulare de control a creșterii și crescând necontrolat, formează tumori.

**În aceste procese sunt implicate [21]:**

1. oncogenele (care activate duc la proliferarea continuă celulară)
2. genele supresoare tumorale (care inhibă ciclul celular cu activare anormală și inhibă activarea tumorală prin reducerea mutațiilor genetice sau prin mecanismul de “down regulation”, prin metilare )
3. genele care inhibă apoptoza
4. genele care stimulează apoptoza (care stimulează creșterea celulelor tumorale și inactivează apoptoza)
5. gene care “repară” ADN – ul a căror inactivare duce la imposibilitatea eliminării celulelor cu alterări ale materialului genetic și sintetizarea unor celule care conțin în structura lor mutații genetice
6. gene responsabile de senescența celulară
7. gene responsabile de angiogeneza
8. gene modificate structural sau funcțional (care pot fi moștenite) care pot sustrage celulele tumorale de la supravegherea sistemului imun

Odată formate tumorile, acestea sunt grupate, conform American Joint Comitee on Cancer (2006), în grupe TNM și în funcție de acestea, în stadii.

Grupele TNM sunt bazate pe dimensiunea tumorii (T), grupul de ganglioni limfatici interesați (N) și existența metastazelor (M).Descrierea lor se face astfel [1]:

**Cancerle de buză și cavitate bucală:**

Tx - Tumora primară nu poate fi decelată

T0 - Tumora primară nu poate fi evidențiată

Tis - Carcimon în situu

T1 - Tumora care măsoară în dimensiunea maximă până la 2 cm

T2 - Tumora care măsoară în dimensiunea maximă între 2cm și 4 cm

T3 - Tumora care măsoară în dimensiunea maximă peste 4 cm

T4a - Tumora invadează corticală osoasă, nervul alveolar inferior, planseul, pielea feței, bărbia sau nasul (buza)

T4a- Tumora invadează corticală osoasă,muşchii profunzi ai limbii (genioglos, hioglos, palatoglos și stiloglos), sinusul maxilar, sau pielea feței

T4b- Tumora invadează spațiul masticator, placa pterigoida, sau baza craniului sa/sau artera carotida internă

Metastazele la nivelul limfonodulilor regionali se clasifică astfel [1]:

Nx - metastaze limfoganglionare nu pot fi decelabile

N0 - nu există metastaze limfoganglionare

N1 – metastaza într-un singur limfoganglion situat ipsilateral, cu dimensiune maximă până la 3cm

N2 – metastaza într-un singur limfoganglion ipsilateral cu dimensiuni maxime cuprinse între 3 cm și 6 cm, sau multiple metastaze limfoganglionare situate ipsilateral măsurând în dimensiune maxim 6 cm, sau situate bilateral sau controlateral în măsurând dimensiune maxim 6 cm

N2a- metastaza într-un singur limfoganglion situat ipsilateral, măsurând între 3cm și 6 cm

N2b- metastaza în multipli limfoganglioni situați ipsilaterali cu dimensiune maximă de până la 6 cm

N2c- metastaza în limfoganglioni situați bilateral sau controlateral, cu dimensiune maximă de până la 6 cm

N3 – metastaza într-un singur limfoganglion cu dimensiune maximă mai mare de 6 cm

**Metastazele la distanta se clasifică astfel [1]:**

Mx – metastazele la distanta nu pot fi decelate

M0 – nu există metastaze la distanta

M1 – metastaze la distanta decelabile

**Stadializarea cancerului de laringe, conform [1]:**

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadiul IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N2	M0
Stadiul IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	orice N	M0
Stadiul IVC	orice T	orice N	M1

### **Cancerale de orofaringe:**

T1 - Tumora cu dimensiunea maximă până la 2 cm;

T2 - Tumora cu dimensiunea maximă cuprinsă între 2 și 4 cm

T3 - Tumora cu dimensiunea maximă de peste 4 cm

T4a - Tumora care invadează laringele, mușchii limbii, mușchiul pterigoidian medial, palatul dur sau mandibula

T4b - Tumora care invadează mușchiul pterigoidian lateral, placa pterigoida, partea laterală a nazofaringelui, sau baza craniului sau artera carotidă

### **Cancerale de hipofaringe:**

T1 - Tumora limitată la una din regiunile hipofaringelui și cu dimensiunea maximă de până la 2 cm

T2 - Tumora care ocupă mai mult de o regiune anatomică a hipofaringelui și care măsoară în dimensiune maximă între 2 cm și 4 cm, dar care nu determină fixarea hemilaringelui

T3 - Tumora care măsoară în dimensiune maximă peste 4 cm sau care determină fixația hemilaringelui

T4a - Tumora la nivelul hipofaringelui invadează cartilajele tiroid/cricoid, osul hioid, glanda tiroidă esofagul sau țesutul moale

T4b - Tumora la nivelul hipofaringelui care invadează fascia prevertebrala, artera carotidă sau interesează structurile mediastinului.

### **Metastazele la nivelul limfonodulilor regionali se clasifică astfel[1]:**

Nx - metastaze limfoganglionare nu pot fi decelabile

N0 - nu există metastaze limfoganglionare

N1 - metastază într-un singur limfoganglion situat ipsilateral, cu dimensiune maximă până la 3cm