

3. DUMBRAVAV., ONU V., POPAV. Urticaria și angioedemul generate de patologia gastrointestinală. mater. congresului ii național de dermatovenerol. cu participare internațională.- Chișinău.-2000. P.30.

4. DUMBRAVAV.A., ROMANCIUC I., LUPAȘCO I. Bolile ficatului în scheme și tabele.- Chișinău, 2003.-V.1.-340 P.

5. MOSCALU I.D. Starea funcțională a ficatului la pacienții cu hepatite cronice ce contactează cu un complex de pesticide. autoref. tezei de doctorat.-Chișinău, 2003.-20 P.

6. АНДРИЕШ Л.П. Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика аллергических заболеваний в различных экологических зонах молдовы и критерии мониторинга за состоянием здоровья населения.- автореф. докт. диссертации- М., 1994.-28 С.

7. ONU V., GRIBINIUCA., CHIRVAS E. Actualități în alerggia alimentară. // Mater. Conf. II Republicane "Actualitati in gastrohepatologie: aspecte terapeutice si chirurgicale".- Chisinau.-2003.-P.372-380.

8. LUPAȘCO I. Particularitățile evoluției hepatitelor cronice virale tip B și C. // Mater. Conf. II Republicane "Actualitati in gastrohepatologie: aspecte terapeutice si chirurgicale".- Chisinau.-2003.-P.207-220.

9. HORTOLOMEI V., HORTOLOMEI V. Manifestări cutanate în alerggia medicamentoasă. // Mater. Congresului II Național de Dermatovenerol. cu participare internațională.- Chișinău.-2000.-P.39.

10. BARBAD., URTICARIACRONICĂ RECIDIVANTĂ ȘI STAREA FUNCȚIONALĂ A FICATULUI. AUTREF TEZEI DE DOCTORAT. – 2005. -22p.

Andrei OLARU, doctorand , Dr. hab. în med., prof. univ. Nicolae CAPROȘ,  
 Dr. hab. în med., prof. univ. Ion MEREUȚĂ

## VIZIUNI CONCEPTUALE ÎN PATOGENEZA DISEMINĂRII METASTATICE ÎN COLOANA VERTEBRALĂ (Studiu bibliografic)

**This study is one informational and relates the contemporaneous scientific data of pathogenic mechanisms of metastatic vertebral dissemination. As material of study served articles from NASS, JBJS, Spine, Eurospine, Medline, PubMed etc., of the last 10 years.**

**Key words: metastatic vertebral dissemination, pathologic vertebral fracture.**

**Rezumat.** Prezentul studiu este unul informațional și constă în sistematizarea datelor științifice contemporane despre mecanismele diseminării metastatice în coloana vertebrală. Materialul studiului au servit o serie de articole și referate din bazele de date ale diferitor jurnale de specialitate (NASS, JBJS, Spine, Eurospine, Medline, PubMed etc.) din ultimii 10 ani, însă au fost incluse și alte publicații mai vechi, care și-au păstrat valoarea lor științifică fundamentală.

Coloana vertebrală prezintă cea mai frecventă implicare scheletică a leziunilor metastatice. Înțelegerea mecanismelor patologice implicate în diseminarea metastatică a tumorilor primare are o semnificație incontestabilă în contextul abordării terapeutice a acestei afecțiuni.

De-a lungul timpului au fost elaborate două teorii esențiale privind apariția și dezvoltarea metastazelor la nivel osos.

În 1889, chirurgul englez Stephen Paget a publicat observațiile sale asupra 735 necropsii la

pacienți cu cancer de sân. El a menționat că s-au găsit metastaze mai frecvent în ficat și creier decât în alte organe, cum ar fi rinichii și splina. Acest lucru a condus la formularea teoriei "seed and soil" – „semințe și sol”. Această teorie promovează ideea celulelor tumorale capabile de a supraviețui și prolifera ("seed") în condițiile prezenței unui microclimat biologic favorabil care intervine în mod esențial, prin furnizarea factorilor de creștere ("soil") [1, 6, 10, 24].

O altă teorie, *teoria fluxului sangvin*, a fost elaborată în 1928 de către patologul american James Ewing, conform căreia celulele tumorale diseminează hematogen la distanță de sediul primar al tumorii și colonizează organele în funcție de itinerarul impus de anatomia locală și particularitățile fluxului sanguin sistemic, care transportă celulele metastatice de la tumoarea primară către organele periferice. Aceste organele reprezintă receptori pasivi ai celulelor tumorale, fără a fi ținte specifice. Prin urmare, primul organ întâlnit în circulație ar trebui să poarte cel mai

mare număr de metastaze. Observația că ficatul și plămânii, care sunt primele organe traversate de celulele tumorale „separatiste”, au o incidență foarte ridicată a metastazelor, a sprijinit această ipoteza “mecanică” [6, 14, 19].

În ultimii ani, cercetătorii au ajuns să aprecieze faptul că atât teoria lui Paget cât și cea a lui Ewing în fond sunt corecte, dar nici una din ipoteze nu explică pe deplin procesul de diseminare metastatică, deoarece predispoziția de diseminare metastatică este cel mai probabil multifactorială [10, 15, 23].

Ulterior, a fost emisă ipoteza precum că celulele tumorale se depun în locurile traumatate, eventual atrase de TGPF (*tumor growth-promoting factor*) eliberate de celulele moarte. Înțelegerea interacțiunilor existente între celulele osoase normale și celulele neoplazice s-a îmbunătățit foarte mult în ultimii ani. Boala metastatică osoasă implică o comunicare intensă între celulele tumorale, osteoblaste, osteoclaste, dar și alte celule. Această comunicare este mediată de orchestra citokinică. La nivel molecular, această interacțiune este foarte complexă și presupune activarea mai multor căi biologice, care se condiționează reciproc și care se autoîntrețin [12, 22].

Acest lucru a fost demonstrat prin faptul că trabeculele osoase ale corpului vertebral devenite porotice dezvoltă microfracturi, care pot furniza micromediul necesar pentru însămânțarea metastatică, închizând astfel cercul patogenetic vicios [32].

Drept răspuns la agresiunea tumorală în țesutul osos are loc activarea proceselor osteoreparative. Se consideră că activitatea acestor procese este invers proporțională potențialului biologic al tumorii primare [4, 23, 27].

Astfel, tumorile agresive, cu creștere rapidă sunt acompaniate de reacții osteoreparative minime și imagistic sunt vizualizate ca focare osteolitice. Formațiunile mai puțin agresive sunt acompaniate, de asemenea, de activizarea proceselor osteoreparative, însă imagistic ele sunt vizualizate ca focare osteoblastice [21].

Modificarea activității tumorii pe parcursul întregii perioade de creștere este caracterizată de o creștere intertrabeculară și reacție osteoreparativă de tip mixt (litic și blastice). În acest caz tabloul imagistic este reprezentat concomitent

de procese oteolitice și osteoblastice, atât în focare cu localizare diferită (ex.. atingere metastatică multiplă), cât și în limitele aceluiași focar.

La examinarea histologică a acestor focare nu se determină careva diferențe calitative în reacția țesutului osos la procesele litice și blastice, în schimb se determină diferențe cantitative, care reflectă intensitatea proceselor osteoreparative. Deoarece riscul dezvoltării unei fracturi patologice este destul de înalt în cazul unei tumori osteolitice, putem presupune că posibilitatea producerii acesteia este determinată de tipul răspunsului țesutului osos la invazia tumorală [26].

Țesutul neoplazic în creștere produce un număr important de diferiți factori activatori ai osteoclastelor (inclusiv IL-1, factorul macrofagal stimulator de colonii și IL-6, care prin mecanisme directe sau indirecte are efect de resorbție osoasă) sau modificatori ai statutului hormonal al organismului cu dezvoltarea unei osteoporoze locale severe [33].

Celulele tumorale alterează homeostazia osoasă, prin sinteza de factori atât proosteoblastici, cât și proosteoclastici, ceea ce explică prezența metastazelor osoase atât sub forma leziunilor osteoblastice, cât și a celor osteoclastice. Explicația acestui tipar metastatic unic la nivel osos constă în faptul că depozitele osteoblastice, sclerotice, se formează în locul resorbției osteoclastice inițiale.

Principalul factor proosteoclastic eliberat de celulele tumorale este RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B-ligand*). RANKL este un membru al familiei TNF care poate fi eliberat și de către celulele T-activate. Acest ligand se leagă de receptorul său, RANK, prezent la nivelul precursorilor osteoblastici și a osteoclastelor mature, inducând formarea și activarea osteoclastelor. Prin intermediul acestui ligand, celulele tumorale inițiază direct osteoclastogeneza și resorbția osoasă. Se pare că RANKL intervine, de asemenea, și în angieneză, prin activarea celulelor endoteliale și creșterea permeabilității vasculare [30, 34].

În condiții normale, balanța osteoclaste/osteoblaste este menținută prin intervenția osteoprotogerinei. Osteoprotogerina este o proteină sintetizată de osteoblastele activate, care acționează ca o moleculă trigger pentru RANKL

și inhibă secundar activitatea osteoclastică. S-a dovedit că osteoprotogerina este molecula țintă atât pentru RANKL, cât și pentru TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*). TRAIL este o citokină cu rol important în declașarea morții celulare programate. Osteoprotogerina, prin efectul exercitat asupra TRAIL suprimă apoptoza, iar sinteza ei pare a fi un mecanism compensator al organismului, o strategie de supraviețuire ca răspuns la proliferarea tumorală [2, 3, 9, 29].

Celulele tumorale intervin în alterarea homeostaziei osoase atât prin sintetizarea unor factori ce afectează în mod direct funcția osteoblastelor, cât și prin modificarea indirectă a matricei osoase sau a microclimatului țesutului osos. Astfel, celulele neoplazice exercită activitate osteomimetică și contribuie direct la formarea țesutului osos prin sinteza și depozitarea unor proteine ale matricei osoase, ca: osteopontina, osteonectina, sialoproteina osoasă, ș.a. [18, 29, 30]

Printre factorii proosteoblastici sintetizați de celulele neoplazice se numără membrii familiei factorilor de creștere și transformare-beta (TGF- $\beta$  – *transforming growth factor*) și urokinase plasminogen activator (uPA). TGF- $\beta$  acționează asupra celulelor stem și mieloblastelor, inducând diferențierea osteoblastelor secretante de fosfatază alcalină sau osteocalcină [13, 20].

Alte mecanisme implicate în procesul metastazării osoase a tumorii sunt: scăderea expresiei moleculelor de adeziune, alterarea interacțiunii celulă - matrice extracelulară, alterarea raportului între factorii proangiogenici și cei antiangiogenici, în favoarea angiogenezei tumorale, proliferarea tumorală, urmată de migrarea la distanță a celulelor neoplazice, sinteza unor factori cu activitate autocrină. În consecință, evenimentele moleculare par a deține rolul central în patogeneza bolii metastatice osoase [22, 23, 28].

Astfel, în ultimele două decenii au fost efectuate studii vaste asupra mecanismelor de metastazare osoasă și dezvoltării fracturilor patologice. Aceste cercetări au dus la progrese în realizarea obiectivului de a menține o bună calitate a vieții și a autonomiei pacientului oncologic. Cu toate acestea, există încă complicații care ar putea fi prevenite prin metode terapeutice noi.

Aceste studii au modificat filosofia managementului metastazelor osoase de la una pur și simplu expectativă – de a oferi confort în anticiparea unui deces timpuriu, la alta activă – de a lipsi de durere în activitatea cotidiană de întreținere normală, astfel încât pacientul să aibă cea mai bună calitate a vieții pentru restul timpului, fie că este vorba de săptămâni, luni sau ani [2-12, 15-18, 22, 23, 25, 26, 31].

#### Bibliografie:

1. Abeloff M. D., Armitage J. O., Niederhuber J. E. et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, Pa, USA, 4th edition, 2008.
2. Blair JM, Zhou H, Seibel MJ. Mechanisms of disease: roles of OPG, RANKL and RANK in the pathophysiology of skeletal metastasis. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:41–49.
3. Brown JM, Corey E, Lee ZD, et al. Osteoprotogerin and RANK ligand expression in prostate cancer. *Urology* 2001; 57:611–616.
4. Coleman R. E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Research*, 2006. 12(20):6243–6249.
5. Coman DR, deLong RP, Mccutcheon M. Studies on the mechanisms of metastasis; the distribution of tumors in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Res* 1951;11:648–651.
6. Crock HV, Yoshizawa H, Kame SK. Observations on the venous drainage of the human vertebral body. *J Bone Joint Surg Br* 1973; 55:528–533.
7. Dimar JR, VoorMJ, Zhang YM, et al. A human cadaver model for determination of pathologic fracture threshold resulting from tumorous destruction of the vertebral body. *Spine* 1998;23:1209–14.
8. Ebihara H, Ito M, Abumi K. et al. A biomechanical analysis of metastatic vertebral collapse of the thoracic spine: a sheep model study. *Spine* 2004;29:994-9.
9. Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotogerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000; 103:41–59.
10. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 453–8.
11. Findlay GF. The role of vertebral body collapse in the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:151–154.
12. Fisher B, Fisher ER. Trauma and the localization of tumor cells. *Cancer* 1967; 20:23–30.
13. Flaig T., Nordeen S., Lucia M. Conference report and review: current status of biomarkers potentially associated with prostate cancer outcomes. *J Urol*. 2007;177:1229–1237.
14. Gunzburg R., Szpalski M., Aebi M. *Vertebral tumors*. Lippincott, 2008. 215 p.
15. Harada M, Shimizu A, Nakamura Y, et al: Role of the vertebral venous system in metastatic spread of cancer cells to the bone. *Adv Exp Med Biol* 1992;324:83–92.
16. Harrington KD. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. *Instr Course Lect*. 1986;35:357-81.
17. Hiroshi T, Kiyoshi K, Naoki T. Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1997;22:239–45.

18. Huang WC, Xie Z, Konaka H. Human osteocalcin and bone sialoprotein mediating osteomimicry of prostate cancer cells: role of cAMP-dependent protein kinase A signaling pathway. *Cancer Res.* 2005;65:2303–13.
19. Huvos AG. James Ewing: cancer man. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2(2):146-8.
20. Koutsilieris M, Frenette G, Lazure C. et al. Urokinase-type plasminogen activator: a paracrine factor regulating the bioavailability of IGFs in PA-III cell-induced osteoblastic metastases. *Anticancer Res* 1993; 13:481–486.
21. Krishnamurthy GT, Tubis M, Hiss J, Bland WH. Distribution pattern of metastatic bone disease. A need for total body skeletal image. *JAMA* 1977; 237:2504–2506.
22. Mareel M, Vermeulen S, Bracke M. Molecular mechanism of cancer seeding: adhesion molecules and signal transduction networks. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1997; 59:327–351.
23. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000; 88:2912–2918.
24. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1950;1:571–573.
25. Patel B, DeGroot H3rd. Evaluation of the risk of pathologic fractures secondary to metastatic bone disease. *Orthopedics* 2001;24:612–617.
26. Perrin RG, Laxton AW: Metastatic spine disease: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* 2004;15(4):365-373.
27. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350:1655-64.
28. Saaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene* 2000; 19:6122–6129.
29. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309–319.
30. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256:449–455.
31. Taneichi H, Kaneda K, Takeda N. Risk factors and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1997;22:239-45.
32. Vernon-Roberts B, Pirie CJ. Healing trabecular microfractures in the bodies of lumbar vertebrae. *Ann Rheum Dis* 1973; 32:406–412.
33. Zhang Y, Fujita N, Oh-hara T. Production of interleukin-11 in bone-derived endothelial cells and its role in the formation of osteolytic bone metastasis. *Oncogene* 1998; 16:693–703.
34. Zhang YH, Heulsmann A, Tondra MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem* 2001; 276:563–568.

Julian Țurcanu – doctorand, IMSP Institutul Oncologic

## PLASTIA DEFECTELOR PIELII ȘI ȚESUTURILOR MOI ALE REGIUNII FACIALE

**Surgical reconstruction of defects of the face after surgical excision of malignancies is a complex and unsolved problem yet. Decision-making is based on a lot of factors, such as treatment methods, defect localization and size, variety of missing tissue, patient preferences. Different reconstruction methods, and sometimes repeated surgery may be used to achieve the best results in reconstruction of form and function of the facial region.**

**Key words: surgical reconstruction, defects, treatment, facial region, methods.**

Tratamentul multimodal al tumorilor maligne ale pielii și țesuturilor moi ale regiunii faciale include actul chirurgical. Intervențiile de excizie tumorală la nivelul zonei faciale aduce la formarea defectelor pielii și țesuturilor subiacente care pot necesita procedee reconstructive pentru restabilirea formei și funcției zonei faciale respective.

Intervențiile reconstructive sînt laborioase, tehnic dificile, frecvent etapizate și temporizate și necesită o bună conlucrare între chirurg și pacient. Astfel pacientul trebuie să înțeleagă necesitatea amînării reconstrucției chirurgicale cît

și să accepte rezultatele la etapele intermediare de plastie. În cazul efectuării reconstrucțiilor primare este necesar de explicat pacientului de ce se va utiliza anume zona donatoare respectivă și care sînt posibilele complicații postoperatorii. Deasemenea atît chirurgul cît și pacientul trebuie să fie pregătiți pentru eșecul procedeeului reconstructiv utilizat și eventuala necesitate de reintervenții reparatorii.

Planificarea intervențiilor reconstructive în regiunea facială trebuie să țină cont de mai multe aspecte – localizarea și dimensiunile exacte ale defectului, posibilitățile de utilizare a țesuturilor