

4. Mathe G., Rappaport H., O'Connor G., Torloni H. Histological and cytological typing of Neoplastic Biseases of Haemopoetic and Lymphoid tissues. WHO, Geneva, 1976.
5. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage// Cancer. 1982, V.49, p. 2112-2135.
6. Robu M. Limfoamele nehodgkiniene. Patogenie, tabloul clinic, patomorfoza de vârstă, tratamentul. Chişinău, 2003.
7. Vlădăreanu Ana-Maria. Actualităţi în limfoamele maligne non-hodgkiniene. Editura medicală AMALTEA, 2002, 395 p.

**DINAMICA INDICILOR EXOPANCREATICI ÎN RAPORT CU VOLUMUL
OPERAȚIILOR RADICALE PE MOTIV DE CANCER GASTRIC ȘI TRATAMENTUL
CONSERVATIV APLICAT**

**Nadejda Corobcean, Nicolae Ghidirim, Gurii Coşciug, Lilian Antoci, Lilia Codrean, Vitalie
Godoroja, Victor Catrinici, Ana Donscaia, Lorena Mednicov, Ilie Suharschi, Nicolae
Buruian, Viorel Ceban**

Catedra Hematologie și Oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Oncologic, laboratorul gastropulmonologie

Summary

***Dynamics of exopancreatic indexes regarding the volume of radical
operation in case of gastric cancer and the conservativ treatment***

In our study we have included 11 patients with gastric cancer radically operated, who manifested an acute pancreatitis in the postoperative period. The patients have been examined in the aspect of changing the enzymatic indexes: α -amilase, lipase, C-reactive protein and pancreatic amilase (P-amilase). The first group consisted of 4 patients with direct and large injury of pancreas within the radical enlarged and combined operations, were treated with contrical and sandostatin. The second group was formed of 7 patients, who ungergone radical enlarged operations, were treated only with contrical, so being motivated the easier evolution of acute postoperative pancreatitis, due to a minimal injury of pancreas.

The radical enlarged and combined operations in gastric cancer increase the period of hyperfermentemia and increase the risk of severe evolution of acute postoperative pancreatitis. Values of plasmatic amilase to grow up beginning from the operation day and during the first two days after operation, but the period of hyper- α -amilazemia is longer in case of radical enlarged and combined operations. Values of lipase grow too during the first days after operations, despite the data from literature, but the period of hiperlipazemia is longer in cases of radical enlarged and combined operations. C-reactive protein increases during the first postoperative days and maintains until the moment when patients go home. In cases of radical enlarged operations with minimal injury of pancreas, contrical is recommended to be administered intraoperatively and during the first postoperative days it is enough for reglation of exopancreatic disorders. In cases of radical enlarged and combined operation with large direct injury of pancreas or parapancreatic tissue, the administration of sandostatine in the first days after operations is recommended.

Rezumat

În studiul clinic am inclus 11 pacienți operați radical pe motiv de cancer gastric, care au manifestat, în perioada postoperatorie, pancreatită acută. Bolnavii au fost investigați în aspectul modificării indicilor enzimatici: α -amilaza, lipaza, proteina C-reactivă și amilaza pancreatică (P-amilaza). Grupul I format din 4 pacienți cu traumatizarea mai profundă a pancreasului în cadrul

operațiilor lărgite (limfodisecție D₁ –D₃) și combinate, au fost tratați cu contrical și sandostatin. Grupul II format din 7 pacienți, au suportat operații radicale lărgite, tratați doar cu contrical, astfel fiind argumentată evoluția ușoară a PAPO, rezultată în urma unui traumatism minimal al organului.

Operațiile radicale lărgite și combinate pe motiv de cancer gastric majorează durata hiperfermentemiei și crește riscul evoluției PAPO spre forme severe. Valorile amilazei plazmatice cresc chiar din ziua operației și primele 2 zile ale perioadei postoperatorii, iar durata hiper- α -amilazemiei este mai mare în cazul operațiilor radicale lărgite și combinate. Valorile lipazei sporesc la fel din primele zile după operație, spre deosebire de datele literaturii, iar durata hiperlipazemiei este mai mare în cazul operațiilor radicale lărgite și combinate. Proteina C-reactivă crește în primele 10 zile postoperator și se menține până la externare. În cadrul operațiilor lărgite, unde traumatismul pancreasului este mai mic, contricalul administrat intraoperator și în primele zile postoperatorii este suficient pentru reglarea disfuncției exopancreasului. În cazul operațiilor radicale lărgite, în timpul cărora are loc un traumatism mai masiv și direct al pancreasului, sau a țesutului parapancreatic, este argumentată administrarea și a sandostatinei, îndeosebi, din primele zile după operație.

Actualitatea

Volumul intervențiilor chirurgicale traduce un anumit grad de traumatism al pancreasului și țesutului parapancreatic, cele mai frecvent întâlnite, fiind decapsularea pancreasului în timpul mobilizării stomacului, traumatismul cozii pancreasului în timpul splenectomiei, extirparea tumorii de la pancreas în cazul invaziei sale, ce își găsește exprimare în severitatea evoluției atât clinice, cât și de laborator a PAPO, care, la rândul său, dictează tactica de tratament.

Atitudinea specialiștilor către valoarea diagnostică a activității crescute a α -amilazei este diferită. Șalimov S.A. și coaut. (1990) relatează, că hiperamilazemia poate surveni după: laparotomie, ca răspuns secretor sistemic, intubarea traheei, aplicarea sondei nazogastrale, explicată fiind, prin compresia inevitabilă a glandelor salivare (S-amilaza). Mai mult ca atât, α -amilaza este secretată de plămâni, ficat, prostată, mușchi scheletici, trompe uterine. În același timp, V. Lupalțev (1988) în experimentele sale a demonstrat, că ascensiunea serică a α -amilazei pancreatice (P-amilaza) corespunde doar pancreatitei.

Corelația dintre nivelul activității α -amilazei, gravitatea evoluției pancreatitei și pronostic deseori lipsește. Conform datelor lui Scepotin I. B. (1987), în 50% cazuri de pancreonecroză, nu a fost semnalată creșterea activității α -amilazei. Șalimov S.A. și coaut., (1990) consideră, că în pancreatitele distructive, nivelul α -amilazei își pierde valoarea sa diagnostică. V. I Strucicov (1976) consideră, că în diagnosticul pancreatitei, o mai mare valoare îl are nivelul α -amilazei în urină (diastaza) decât în ser, deoarece S-amilaza, secretată de glandele salivare, are o masă moleculară mai mare în raport cu P-amilaza și nu trece bariera renală.

În rezultatul unui studiu, cu privire la evoluția pancreatitei acute poastoperatorii (PAPO) la 318 bolnavi, V. Lupalțev (1988) a apreciat creșterea nivelului α -amilazei în sânge la 56,2% bolnavi, în urină la 17% bolnavi, iar în 15,8 cazuri – atât în ser cât și în urină. Unii autori menționează despre o importanță diagnostică majoră în aprecierea activității α -amilazei în eliminările prin drenaje din cavitatea abdominală. [Сигал М. З., 1987; Мясников А. Д и соавт., 1987; Костюченко Л. Г и соавт., 2000; Konno H. et al., 1997]. Pe lângă cele relatate mai sus, A. Cerneavschii, N. Lavrov, (2008) menționează, că majorarea unică și moderată a activității α -amilazei, care în perioada postoperatorie precoce după gastrectomii (GE) cu LD-lărgite s-a apreciat la 64,4% pacienți, iar după rezecții gastrice subtotale distale (RGSD) cu LD-lărgite – la 28,4% pacienți, s-a considerat fără valoare diagnostică. În studiul lor au fost examinate doar cazurile clinice cu majorarea persistentă (cel puțin 2 zile la rând) sau creșterea recidivantă a activității acestui ferment în ser și/sau în urină nu mai puțin de 1,5 ori în raport cu norma sa. La o astfel de concluzie autorii au ajuns încă din anul 2000 în baza suprapunerii tabloului clinic al PAPO cu nivelul activității α -amilazei în ser și/sau în urină. Aceeași tactică în diagnosticul

PAPO o au autorii V.A. Kubişkin și V.V. Vişnevskii menționată în monografia „Cancerul pancreasului” în 2003.

Calitatea diagnosticului de laborator crește prin testarea altor fermenți secretați de pancreas: tripsina, inhibitorul tripsinei, lipaza, fosfolipaza A, transaminidaza, α -glutamyltranspeptidaza. [Костюченко Л. Г и соавт., 2000; Вашетко Р. В и соавт., 2000]. E regretabil faptul, că diagnosticul de laborator al activității acestor fermenți nu este standardizată în practica clinică generală.

Aprecierea **lipazei pancreatice** poate fi efectuată după diverse metode. Conform metodei utilizate de către IMSP CRDM limitele normei variază între 0-60 U/L. Activitatea lipazei crește din primele ore ale debutului, iar cifre maxime atinge la a 3-5 zi din momentul declanșării PAPO. Valorile ei rămân constante timp de 12 zile, în timp ce, α -amilaza nu se mai apreciază, sau se apreciază foarte rar. Astfel, lipaza prezintă o valoare diagnostică mai tardivă în timp pentru pancreatita acută și, deci, poate fi considerată mai specifică vis-a-vis de α -amilază. [E. Maloman 2009]. Unii autori consideră diagnostică doar valoarea triplă a lipazei serice.[I-Ming Kuo., Frank Wang., Keng-Hao Liu., Ji-Jin Ian (2009)]

Unii autori susțin utilizarea diversilor **marcheri biologici** pentru identificarea formelor severe de pancreatită acută. Printre ei se enumeră proteina C-reactivă și procalcitonina. Caracteristicile unui marker biologic ideal ar fi foarte buna sensibilitate și specificitate în detectarea formelor severe, utilizabil în fazele precoce ale bolii, simplitate în determinare și costuri acceptabile pentru a putea fi folosit de rutină. Cu regret, majoritatea markerilor biologici menționați mai sus, nu corespund acestor condiții. Din acest punct de vedere doi marker biologici și-au demonstrat utilitatea: proteina C-reactivă și procalcitonina.

Proteina C-reactivă este sintetizată de hepatocit în dependență strictă și exclusivă de IL-6. Inconvenientul proteinei C-reactive este sinteza ei tardivă după 48 ore de la debutul puseului acut. Ea s-a impus în ultimii ani ca marker de severitate al pancreatitei acute, datorită accesibilității dozării în practica curentă și datorită bune corelații cu nivelul seric al IL-6 și elastazei leucocitare. O valoare $\geq 70\text{mg/l}$ informează despre formele severe ale pancreatitei acute, în timp ce, valoarea dublă în raport cu norma ($\geq 100\text{mg/l}$) în prima săptămână de la debut, denotă necroza pancreasului la fel de bine ca și tomografica.

Procalcitonina este un aminoacid precursor calcitoninei, format din 116 aminoacizi. Are niveluri crescute în foarte multe circumstanțe: traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale, pneumonii bacteriene, meningite, sepsis, endotoxemie, etc. În pancreatita acută permite depistarea formelor severe cu o sensibilitate de 52% (conform studiului Helsinki, publicat în 2001) și diferențierea între necroza sterilă și cea septică. Combinația cu proteina C-reactivă are cea mai bună sensibilitate.

PAPO ar avea careva particularități, având în vedere trauma chirurgicală, hemoragia pre- și intraoperatorie, statutul imun pereclitat de către maladia oncologică, care epuizează pacientul cu mult înainte de ziua intervenției. Pe parcursul studiului vom analiza, care sunt, totuși, particularitățile clinice și de laborator ale PAPO.

Astfel conchidem, că metodele de laborator permit, în mare măsură, aprecierea perioadei de debut și evoluție precoce ale PAPO și în asociere cu tabloul clinic, joacă un rol important în alegerea metodei de tratament.

Scopul

Analiza dinamicii valorilor enzimelor pancreatice în raport cu volumul operațiilor radicale pe motiv de cancer gastric și tratamentul medicamentos aplicat.

Obiective

1. Estimarea dinamicii indicilor exopancreasului la toți pacienții incluși în studiu.
2. Distribuția bolnavilor conform volumului operațiilor radicale suportate și tratamentului administrat.

3. Evaluarea rezultatelor indicilor de laborator în conformitate cu volumul operațiilor radicale și tratamentul administrat.
4. Evaluarea dinamicii indicilor exopancreatici în conformitate cu tratamentul administrat.

Materiale și metode

Studiul nostru prezintă analiza și evaluarea rezultatelor modificării indicilor enzimatici la 11 pacienți cu cancer gastric supravegheați pe parcursul anilor 2010-2011 – 3 femei și 8 bărbați, cu vârsta cuprinsă între 40 – 65 ani, care au fost operați radical (7 operații radicale lărgite: 6 gastrectomii, două dintre ele efectuate prin abord transtoracal și o rezecție gastrică subtotală; 4 operații radicale lărgite (limfadenectomie D₁ – D₂) și combinate: gastrectomie cu splenectomie, rezecție de corp, coadă a pancreasului și colon transvers; gastrectomie cu splenectomie, rezecție de pancreas și ficat; gastrectomie combinată cu splenectomie; rezecție gastrică subtotală distală combinată cu splenectomie).

Toți bolnavii incluși în studiu la o anumită etapă a perioadei postoperatorii au manifestat modificări ale indicilor exopancreatici, demonstrând evoluția unei pancreatite acute postoperatorii, nu în toate cazurile manifestată și clinic.

Pe lângă investigațiile paraclinice de laborator efectuate de rutină: hemograma, analiza biochimică a sângelui, am monitorizat bolnavii în aspectul modificării indicilor enzimatici: α -amilaza, lipaza, proteina C-reactivă (indice indirect pentru PAPO), amilaza pancreatică (P-amilaza). Investigațiile s-au efectuat în ziua operației, primele 3 zile după operație și în ziua externării bolnavului, dacă indicii reveneau la normă. În cazul în care enzimele rămâneau la nivele sporite, determinarea lor se prelungea pe toată perioada necesară și la externare.

Toți pacienții au fost tratați cu contrical. Sandostatina a fost inclusă în tratament doar în cazurile traumatismului intraoperator mai sever al parenchimului pancreatic: 4 operații radicale lărgite (limfadenectomie D₁ – D₂) și combinate: gastrectomie cu splenectomie, rezecție de corp, coadă a pancreasului și colon transvers; gastrectomie cu splenectomie, rezecție de pancreas și ficat; gastrectomie cu splenectomie; rezecție gastrică subtotală distală combinată cu splenectomie.

Astfel am supravegheat grupul I format din 4 pacienți cu trauma operatorie mai severă a pancreasului în urma operațiilor lărgite și combinate, tratați cu contrical și sandostatin. Grupul II format din 7 pacienți, care au suportat operații radicale doar lărgite, tratați doar cu contrical, astfel fiind argumentată evoluția ușoară a PAPO, rezultată în urma unui traumatism minimal al pancreasului.

În rezultatul studiului am stabilit că **amilaza plasmatică** (0 – 90 U/L) sporește, indiferent de grup, chiar din ziua operației (la 8 pacienți), în I zi (la 1 pacient), la a 2 zi (la 2 pacienți) a perioadei postoperatorii, iar durata hiper- α -amilazemiei la grupul I de bolnavi este comparativ mai mare, variind între 3 și 25 zile postoperatorii (cu excepția unui singur caz), pe când, în cazul grupului II – se limitează doar la 3 – 4 zile după operație (cu excepția unui singur caz).

Suportă modificări semnificative și nivelul **lipazei** (0 – 60 U/L), dar spre deosebire de aceasta, sporește, de regulă, mai târziu, conform datelor literaturii la a IV zi după operație și se menține timp mai îndelungat. Pe parcurs noi am observat, că la pacienții din I grup, nivelul lipazei are tendință să sporească mai devreme (între I și a VI zi postoperatorie) decât la pacienții din grupul II (între III și a IX zi postoperatorie). Durata hiperlipazemiei pentru grupul I variază între 6 – 12 zile, iar în grupul II – de la 1zi până la 6 zile (cu excepția unui singur caz). La 2 pacienți din grupul I, care au evoluat spre pancreonecroză și fistulă pancreatică s-a observat repetarea puseului de hiperlipazemie după o acalmare relativă a indicilor de laborator, fiind astfel mai informativă în cazurile cu evoluție severă a PAPO.

Proteina C-reactivă (0 – 5 mg/l), ca mediator indirect al inflamației, este informativă doar la valori ce depășesc 70 mg/l și în asociere cu valori peste normă a α -amilazei și lipazei. În rezultatul studiului am observat că valorile proteinei C-reactive depășesc limitele normei începând cu ziua operației (la 3 pacienți), a III zi (la 3 pacienți), a VI zi (3 pacienți), a IX zi postoperatorie (la 2 pacienți) fără specificitate de grup, însă durata perioadei valorilor crescute a

proteinei C-reactive este semnificativ mai mare la grupul I de pacienți (de la 25 până la 30 zile), decât la grupul II (de la 4 până la 18 zile). Aceste cifre reiese din perioada internării în staționar, deoarece în rare cazuri (1 singur caz din 11) proteina C-reactivă atinge cifrele normale la momentul externării pacientului. N-am reușit să confirmăm pe parcursul studiului valoarea proteinei C-reactive drept criteriu de severitate și pronostic în declanșarea pancreonecrozei, deoarece în toate cazurile s-au înregistrat cifre de peste 100mg/l, care n-au evoluat spre pancreonecroză, cu excepția unui singur caz.

Cât privește P-amilaza, nu putem face concluzii certe, deoarece am reușit să examinăm doar 4 pacienți, dar în 3 din 4 cazuri, totuși se observă persistența acesteea cu 1 – 2 zile după normalizarea nivelului seric al α -amilazei.

Tactica diferită de tratament în cele 2 grupe de bolnavi, după cum am menționat mai sus, a depins de traumatismul intraoperator (volumul chirurgical) și de rezultatele indicilor exopancreasului. Trebuie de menționat că tuturor pacienților din studiu li s-a administrat contrical intraoperator, primele ore după operație și în primele zile ale perioadei postoperatorii cu scopul profilaxiei declanșării PAPO. Tactica administrării ulterioare a contricalului și sandostatinei era dictată, în mare măsură, de expresia indicilor de laborator examinați și a continuat pe toată perioada hiperfermentemiei.

Analizând grupul I de bolnavi am observat 2 cazuri clinice comparabile din punct de vedere al volumului intervenției chirurgicale suportate, dar cu diferite moduri de administrare a sandostatinei. Primul caz prezintă gastrectomie combinată cu splenectomie, rezecție de corp, coadă a pancreasului și colon transvers, în care normalizarea α -amilazei serice a survenit către ziua a 12 a perioadei postoperatorii, iar dinamica hiperlipazemiei a continuat până la a 25 zi, când a fost efectuată relaparotomia pe motiv de pancreonecroză, după care toți indicii exopancreasului au revenit la normă. Al doilea caz prezintă gastrectomie combinată cu splenectomie, rezecție de pancreas și ficat, în care α -amilaza coboară la valori normale chiar din I zi a perioadei postoperatorii, iar lipaza – la a III zi după operație. În acest caz sandostatina a fost administrată 3 zile începând cu prima zi a perioadei postoperatorii ($\times 2$ ori/24h), pe când în primul caz – 11 zile începând, doar cu a IV zi după operație ($\times 1$ dată/24h). Reieșind numai din aceste 2 cazuri, s-ar crea impresia, că sandostatina administrată chiar din prima zi după o operație radicală lărgită și combinată în cancerul gastric ar fi mai eficientă în lupta cu desfășurarea clinico – biologică a unei pancreatite postoperatorii.

În grupul II de pacienți n-am observat devieri mari în dinamica indicilor de laborator, iar tratamentul doar cu contrical este suficient pentru reglarea fermentemiei și evoluției PAPO, cu excepția unui singur caz, în care hiper- α -amilazemia și hiperlipazemia a durat peste 10 zile.

Concluzii

1. Operațiile radicale lărgite și combinate pe motiv de cancer gastric majorează durata hiperfermentemiei și crește riscul evoluției PAPO spre forme severe.
2. Valorile amilazei plasmatică cresc chiar din ziua operației și primele 2 zile ale perioadei postoperatorii, iar durata hiper- α -amilazemiei este mai mare în cazul operațiilor radicale lărgite și combinate.
3. Valorile lipazei sporesc la fel din primele zile după operație, spre deosebire de datele literaturii, iar durata hiperlipazemiei este mai mare în cazul operațiilor radicale lărgite și combinate.
4. Proteina C-reactivă crește în primele 10 zile postoperator și se menține până la externare și nu prezintă în rezultatul acestui studiu valoare diagnostică în calitate de criteriu de severitate și pronostic în evoluția PAPO.
5. În cazul operațiilor lărgite cu un traumatism minimal, contricalul administrat intraoperator și în primele zile postoperatorii este probabil suficient pentru reglarea disfuncției exopancreasului.

6. În cazul operațiilor radicale lărgite și combinate, în timpul cărora s-a produs trauma directă și profundă a pancreasului, sau a țesutului parapancreatic, este probabil argumentată administrarea și a sandostatinei, îndeosebi, din primele zile după operație.

ASPECTELE CLINICO-DIAGNOSTICE ALE TUMORILOR OVARIENE LA LIMITA MALIGNITĂȚII

Mariana Vîrlan, Tudor Rotaru, Nicolae Ghidirim, Alexandru Gudima, Ludmila Rotaru, Angela Stratulat, Andrei Vîrlan

Catedra Hematologie și Oncologie, Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, Catedra Obstetrică și Ginecologie Nr.1, Catedra Traumatologie și Ortopedie, USMF „N. Testemițanu”
IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie nr. 2.

Summary

Clinical diagnostic aspects of ovarian tumours at malignancy limit

The article was analyzed the clinical and diagnostical aspect in 59 patients with serous ovarian tumours (36 patients) and mucinous (23 patients) at the malignancy limit was identified and treated in IMSP Oncological Institute during 2001-2011. The parametres included in the study were: the age, clinical manifestation, paraclinical date of the patient, paraclinical aspect of the determined intraoperative tumours and histological outcomes.

Rezumat

În articolul au fost analizate aspectele clinice și diagnostice la 59 de paciente cu tumori ovariane seroase (36 paciente) și mucinoase (23 paciente) la limita malignității, diagnosticate și tratate în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2001-2011. Parametrii incluși în studiu sunt: vârsta pacientelor, manifestările clinice, datele paraclinice, aspectele tumorii determinate intraoperator și rezultatul histopatologic.

Actualitatea

Tumorile ovariene la limita malignității, reprezintă 10-15% dintre toate tumorile ovariene epiteliale[1,5,7], aflându-se la limita dintre chistadenomele benigne și chistadenocarcinoamele invazive ovariene (Societatea Europeană pentru Reproducere Umană și Embriologie, 2010). Descrise pentru prima dată de Taylor în 1929 ele au fost denumite pe rând: „tumori semimaligne”, „carcinoame cu potențial malign scăzut”, „malignități la limită” sau „malignități borderline”. Au fost clasificate separat de către Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) în 1971 și, ulterior, de Organizația Mondială a Sănătății OMS în anul 1973 creând, prin urmare, o categorie separată pentru aceste tumori, numite "de graniță" sau "cu potențial malign scăzut" (clasificarea IARC Press Lyon, 2003).

Aceste tumori prezintă caracteristici histologice și citologice de malignitate, caracterizate printr-un grad neobișnuit de proliferare celulară epitelială, fără invazia stromei adiacente[11,12,13]. Criteriile histologice rămân singura metodă de distincție între tumorile limitrofe și carcinoamele ovariene invazive. (Morphology of Neoplasms, 2002).

Etiologia acestei boli rămâne neclară din cauza numărului mic de cazuri și lipsa studiilor randomizate și controlate[4,6]. Ca și alte tipuri de tumori ovariene, sunt dificil de detectat clinic. Vârsta medie de apariție este, de aproximativ 10 ani, mai tânără decât cea a femeilor cu cancer ovarian. (Clinical Obstetrics and gynecology vol. 49 nr.3 -2007, pag. 515-525).

Tipul histologic cel mai frecvent întâlnit este chistadenomul seros la limita malignității în 65%, iar chistadenomul mucinos la limita malignității în 32%[2,9]. Se presupune că tumorile seroase provin din epiteliul germinal, iar tumorile mucinoase nu au o origine în mod clar definită (Morphology of Neoplasms, 2002).