

Deși sunt multe planuri și idei, realizarea lor depinde de conceptul de dezvoltare al muzeului și de finanțarea acestora.

### **Concluzii**

Fiecare om e o întrebare pusă din nou spiritului Universului, iar calea de descoperire nu poate fi decât porunca firească : să cerceteze, să caute, să afle; ceea ce ar implica pasarea cunoștințelor mai departe pentru a rămâne zidite în temelii memoriei asemeni unui testament.

În urma prezentării acestor date, putem afirma cu convingere că Muzeul de Istorie a Medicinii are cele mai distinse șanse de a atinge scopul dorit: posedarea unui arsenal puternic cu care un popor își poate arăta ce a moștenit de la strămoși în domeniul medicinei. Retrospectivele evoluției presupun crearea unui muzeu virtual pe site-ul universității, în vederea recunoașterii pe larg a acestuia. Astfel, aceste scopuri ar genera un adevărat Muzeu de Istorie a Medicinii din Republica Moldova.

### **Bibliografie**

1. Анестиади Н.Х.. „Развитие медицинской науки» Кишинев,1967.
2. Ежов Н. Очерки истории медицины, Кишинев,1958
3. Тестемицану Н. А. Кишиневский государственный медицинский институт, Кишинев 1984.

## **PROGRAMUL SCREENING-ULUI ȘI MONITORING-ULUI FAMILIILOR CANCEROASE ÎN REPUBLICA MOLDOVA. CERCETAREA RUDELOR ASIMPTOMATICE**

**Diana Garit-Brega, Larisa Spinei**

Școala de Management în Sănătate Publică, USMF „N. Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The screening and monitoring programme of the cancer families in the Republic of Moldova. Investigation of the asymptomatic relatives of the patients***

Individuals having high family risk (there are 3 and more cases of the malignant neoplasms registered in the family) need special screening approach, in comparison with those, having the moderate risk and requesting standard screening.

Among the 278 investigated relatives from 163 families having a non-complicated oncological anamnesis, different pathologies were found out at 78 (28.0%) of people. This pathology was prevalingly represented by colorectal adenomas (13.3%) and other benign tumors (12.6%) The rate of malignant neoplasms among the immediate relatives formed 2.3%.

In those 74 families having a complicated oncological anamnesis in which, there were 2 and more cases of NFM, among the immediate relatives except the probands who were not formally referred to anyone of the mentioned syndromes; the frequency of finding out the pre-cancerous and cancerous pathologies at the immediate relatives was considerably high – 44.8 % Among the immediate relatives in these families the CCR was found in 11(10.3%) cases, NMPM – in 3(2.8%), CEM, CGM and other NFM in 1(0.9%) cases. The colorectal adenomas were found at 19 (17.7%) patients.

The highest rate per cent of finding the NFM was marked in the families with the classic syndrome of HNPCC. From the 45 asymptomatic immediate relatives of the probands with the HNPCC syndrome, via colonoscopic investigations 29 (64.4%) cases found to have colorectal pathology: 11(24.4%) – solitary and multiple adenoamas colorectal and at 18(37.7%) too. The increasing rate per cent of finding the malignant neoplasms among the members of the families, having a complicated hereditary-collateral anamesis, requires the necessity of the screening at

these people, with a purpose of early finding out the incipient cancer forms and secondary prevention of cancer.

The dates obtained during the investigation can be used as a base for the elaboration of the screening algorithm of the asymptomatic relatives of the patients with PTK, cancer of the reproductive system organs at the women and primary-multiple malignant neoplasms (NMPM).

### **Rezumat**

Indivizii care prezintă un risc canceros familial majorat (în familie sunt identificate 3 și mai multe cazuri de neoformațiuni maligne) necesită o abordare de screening deosebită de persoanele cu risc mediu, ce necesită screening standard.

Printre cele 278 rude cercetate din 163 de familii cu anamneza oncologică neagravată diverse patologii au fost depistate la 78 (28.0%) persoane. Preponderent această patologie era reprezentată prin adenome colorectale (13.3%) și alte tumori benigne (12.6%). Rata neoformațiunilor maligne printre rudele de gradul întâi a constituit 2.3%.

În cele 74 familii cu anamneza oncologică agravată, în care printre rudele de gradul întâi, în afară de proband, erau 2 și mai multe cazuri de NFM, dar formal care nu se raportau nici la unul din sindroamele menționate, frecvența depistării patologiilor precanceroase și canceroase la rudele de gradul întâi era destul de înaltă - 44.8%. Printre rudele de gradul întâi în aceste familii CCR a fost depistat în 11(10.3%) cazuri, NMPM – în 3(2.8%), CEM, CGM și alte NFM în câte 1(0.9%) caz. случая. Adenome colorectale au fost depistate la 19(17.7%) pacienți.

Procentajul cel mai înalt de depistare a NFM a fost observat în familiile cu sindromul clasic HNPCC. Din cele 45 de rude asimptomatice de gradul întâi a probanzilor cu sindromul HNPCC, prin cercetarea colonoscopică la 29(64.4%) s-a depistat patologie colorectală: la 11(24.4%) – adenome solitare și multiple colorectale și la 18(37.7%). Procentajul majorat de depistare a neoformațiunilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredo-colaterală agravată dictează necesitatea efectuării screeningului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Datele obținute în urma cercetării pot servi ca bază pentru elaborarea algoritmului de screening la rudele asimptomatice ale pacienților cu CCR, tumori maligne ale sistemului reproductiv feminin și neoformațiunilor maligne primar multiple.

### **Actualități**

Efectuarea și implementarea screening-ului în oncologie este o problemă dificilă. La moment există mai multe modalități de abordare a metodelor și termenelor efectuării screening-ului. Una din modalități este efectuarea screening-ului o singură dată pe parcursul vieții la întreaga populație. Însă, în acest caz este extrem de dificil de depistat persoanele cu maladii pre-și canceroase, iar cheltuielile materiale și resursele umane utilizate la depistarea unui asemenea caz sunt destul de importante. O altă modalitate constă în identificarea persoanelor cu predispunere pentru apariția neoformațiunilor maligne (inclusiv – primar multiple), adică cu risc oncologic înalt. În baza istoricului familial este necesar de identificat persoanele care necesită să fie supuse screening-ului [3,18]. Indivizii care au un risc familial oncologic înalt (în familie sunt depistate 3 și mai multe cazuri de neoformațiuni maligne) necesită o abordare specială în screening, comparativ cu persoanele care prezintă un risc moderat și necesită un program standard de screening [1,2,12,16]. În legătură cu acest fapt mulți cercetători propun efectuarea screening-ului la rudele asimptomatice, care corespund următoarelor criterii: a) două și mai multe rude de gradul I afectate oncologic; b) una din rudele afectate este mai tânără de 45 ani; c) prezența în familie a pacienților cu neoformațiuni maligne primar-multiple; d) cancer familial ereditar dominant evident, inclusiv cancer colorectal, endometrial, mamar, ovarian [14]. Un grup special este constituit din pacienții cu vârsta până la 45 ani cu sindroame ereditare cunoscute: cancer colorectal nonpolipozic ereditar – sindromul Lynch-I [5,9,10,11] sindromul cancer mamar-ovarian, cancer ovarian ereditar, cancer endometrial ereditar, cancer mamar ereditar, sindromul ereditar cancer mamar/ovarian, sindromul ereditar cancer mamar/ovarian/endometrial,

sindromul ereditar cancer mamar/ovarian/endometrial/colorectal (sindromul Lynch-II); sindromul ereditar cancer mamar/endometrial/gastrointestinal/pulmonar, sindromul ereditar cancer endometrial/gastrointestinal [4,9,15]. "Anamneza canceroasă familială" la acești pacienți este întâlnită, conform datelor diferitor autori, de la 19% până la 44%. Însă, ținând cont de faptul că în aceste familii predispunerea ereditară pentru cancer nu este strict specifică, screening-ul trebuie să fie complex. În afară de screening-ul endoscopic, la rudele de gen feminin se efectuează consultația mamologului și ginecologului, iar la rudele de gen masculin se cercetează prostata. O astfel de abordare a screening-ului este economic argumentată, deoarece permite identificarea familiilor cu risc canceros major și reducerea cheltuielilor pentru tratamentul patologiei depistate.

### **Scopul**

Depistarea precoce și prevenirea dezvoltării tumorilor maligne în familiile oncologic agravate și, ca rezultat, diminuarea morbidității și mortalității prin neoplazmele maligne (NM) la persoanele cu predispunere ereditară.

### **Materiale și metode**

La baza lucrării se află datele registrului familiilor canceroase (circa 6357), care include datele cercetărilor clinico-genealogice ale pacienților cu cancer colorectal, genital feminin, glandei mamare, tumori maligne primar multiple verificate morfologic. Pentru analizarea datelor au fost utilizate metodele clinice, epidemiologice, clinico-genealogice și matematice. Obiectul de bază al cercetării: familiile cu sindroame canceroase ereditare, familiile cu cancer colorectal, cancer al sistemului reproductiv feminin, neoplasmele maligne primar multiple (NMPM), familiile cu adenoame colorectale, introduse în registrul familiilor canceroase al Institutului Oncologic sau noi depistate.

Criterii clinice pentru includerea familiilor în studiu au servit: a) vârsta tânără de depistare a neoformațiilor maligne (NFM) (mai puțin de 45 ani); b) prezența în familie a două și mai multe cazuri de CCR sau NFM de altă localizare; c) NFM primar-multiple; d) sindromul HNPCC; e) adenoame solitare sau multiple colorectale;

La efectuarea screening-ului familiile erau divizate în patru grupuri de risc: I - grupul cu risc redus, era compus din familiile pacienților cu cancer colorectal, vârsta cărora depășea 50 ani; II - grupul cu risc moderat – familiile pacienților (cu vârsta de la 45 până la 50 ani), în care erau 1-2 cazuri de NFM; III - grupul cu risc înalt l-a constituit familiile pacienților cu următoarele sindroame elucidate: cancer nonpolipozic colorectal ereditar (HNPCC), NFM primar-multiple, familiile pacienților cu cancer colorectal și ale sistemului reproductiv feminin, în care erau 3 și mai multe cazuri de NFM cu vârsta mai tânără de 45 ani. Și în final, IV - grupul de control - datele populaționale.

### **Rezultate**

În procesul screening-ului în familiile pacienților cu cancer colo-rectal (CCR) au fost cercetați 416 rude (392 – de gradul I de rudenie, 24 – de gradul II) din 242 familii ale probanzilor cu CCR și tumori maligne primar-multiple.

Printre rudele de gradul I frecvența NFM a constituit 6.2%. CCR a fost depistat la 14(3.8%) rude, inclusiv la 4 – adenome multiple (fig. 1). ACR au fost decelate la 54(14.5%) rude examinate, adenoame solitare la 47(12.6%) și multiple - la 7(1.9%), cea ce depășește frecvențele populaționale de 3,9 și 1.3 ori corespunzător. NMPM au fost depistate la 5(0.8%) rude, alte NFM - la 5(1.3%): CGM - la 2(0.8%), cancer endometrial – la 2(0.8%) rude. Alte NFB au fost decelate la 46(12.4%) rude, inclusive: polipoză endometrială - la 7(2.7%), miom uterin - la 25(9.5%), chist ovarian - la 9(3.4%), endometrioză - la 1(0.4%), polip al colului uterin - la 1 rudă etc.

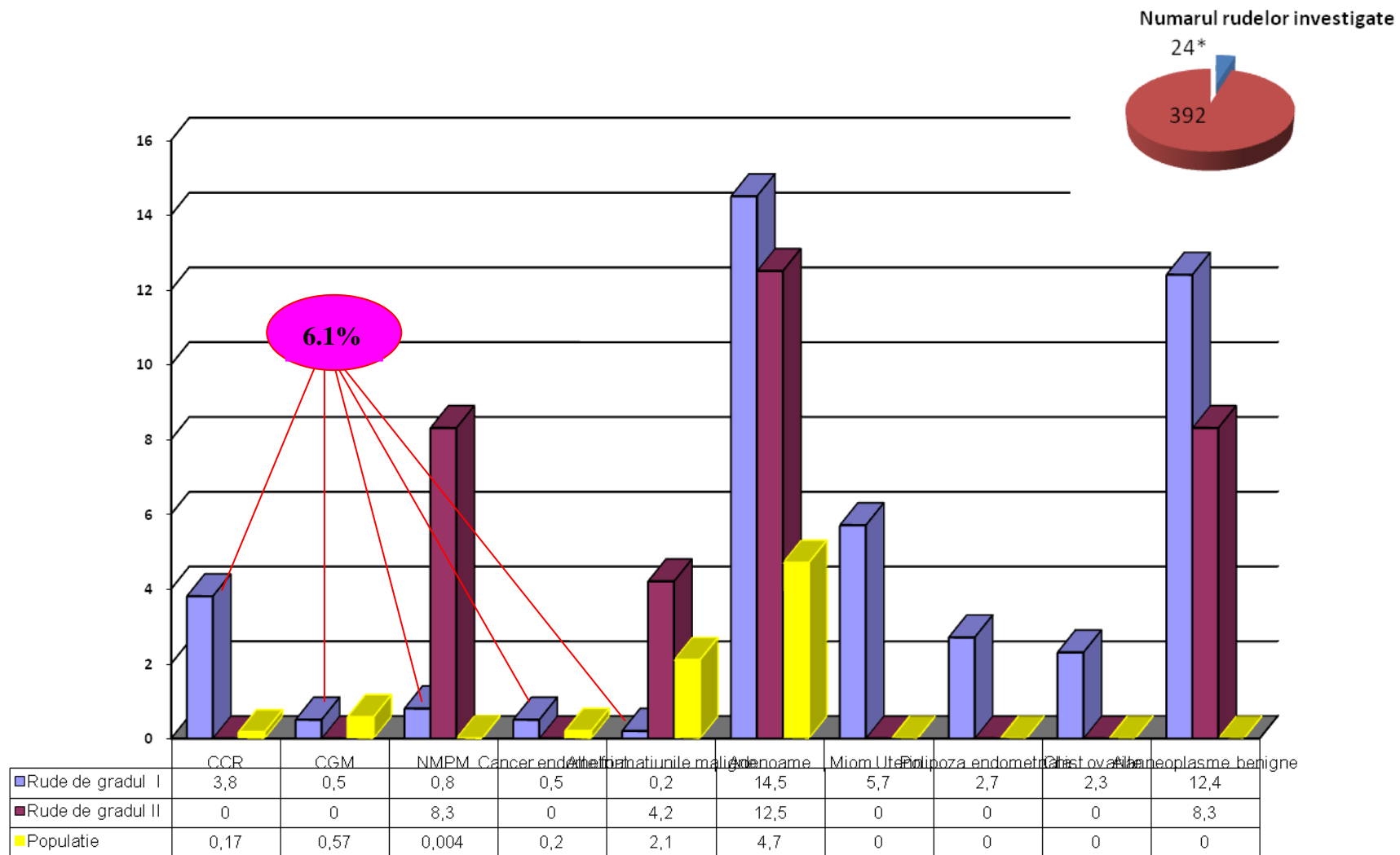


Figura 1. Rezultatele cercetării rudelor probanzilor afectați de CCR (total)

Rata cea mai înaltă de CCR a fost depistată la părinții (18.2%) și rudele (9.3%) probanzilor. Frecvența depistării active a CCR printre copiii cercetați ai probanzilor a constituit 1.1%. Frecvența adenoamelor colorectale depistate printre rudele de gradul I a constituit: la părinți – 27.3%; la sibși – 21.6% și copii – 11.4%. Alte NFM au fost depistate la 5 (1,3%) rude: CM – 2 (0.8%); CEM - 2 (0.8%) cazuri din totalitatea de femei cercetate; NMPM au fost depistate la 3 (0.8%) rude. Printre rudele de gradul II NFM au fost depistate la 12.5% persoane. Dintre ele la 8.3% au fost depistate NMPM, adenoame colorectale – la 12.3% și alte tumori benigne – la 4.2% persoane. Rata înaltă de depistare activă a NMPM printre rudele de gradul II a fost condiționată de faptul, că cercetării au fost supuse rudele din familiile ereditar agravate, în special cu sindroamele Lynch I-II și Gardner. Noi am efectuat analiza eficacității utilizării programului de screening în familiile ereditar agravate.

Printre cele 278 rude cercetate din 163 de familii cu anamneza oncologică neagravată diverse patologii au fost depistate la 78(28.0%) persoane. Preponderent această patologie era reprezentată prin adenoame colorectale (13.3%) și alte tumori benigne (12.6%). Rata neoformațiunilor maligne printre rudele de gradul întâi a constituit 2.3%, dintre care CCR - 3(1.1%), NMPM - 1(0.38%), CEM - 1 и CGM – 1 (fig. 2).

În cele 74 familii cu anamneza oncologică agravată, în care printre rudele de gradul întâi, în afară de proband, erau 2 și mai multe cazuri de NFM, dar formal care nu se raportau nici la unul din sindroamele menționate, frecvența depistării patologiilor precanceroase și canceroase la rudele de gradul întâi era destul de înaltă - 44.8%. Printre rudele de gradul întâi în aceste familii CCR a fost depistat în 11(10.3%) cazuri, NMPM – în 3(2.8%), CEM, CGM și alte NFM în câte 1(0.9%) caz. случает. Adenoame colorectale au fost depistate la 19(17.7%) pacienți, inclusiv solitare – la 15(14.0%) și multiple- la 4(3.7%) pacienți, cifre ce depășesc frecvența populațională pentru CCR de 60 ori, pentru NMPM – de 700 ori, pentru CEM – de 4,5 ori și pentru CGM – de 1,6 ori (fig. 3).

Procentajul cel mai înalt de depistare a NFM a fost observat în familiile cu sindromul clasic HNPCC. Din cele 45 de rude asimptomatice de gradul întâi a probanzilor cu sindromul HNPCC, prin cercetarea colonoscopică la 29(64.4%) s-a depistat patologie colorectală: la 11(24.4%) – adenoame solitare și multiple colorectale și la 18(37.7%) – CCR (fig. 4). Este necesar de menționat, că din 18 cazuri de CCR la 5(11.1%) rude a fost depistat CCR primar-multiplu: la 2 – metacron, la 1 – metacron-sincron și la 2 – sincron-metacron. CCR (inclusiv primar-multiplu) era depistat mai frecvent la femei – 10(55.5%) cazuri, decât la bărbați - 8(44.4%) cazuri. În același timp, dacă luăm în considerație numai CCR primar-multiplu depistat, atunci frecvența la rudele-bărbați - 4(80%) considerabil depășește acest indicator la rudele-femei – 1( 20%).

Ținând cont de prezența diversității de vârstă a manifestării patologiei, a fost efectuată analiza termenului de apariție a semnelor maladiei la probanzi și rudele lor de gradul I (fig. 5).

Astfel, vârsta medie a probanzilor în familiile cu sindromul HNPCC a constituit  $40.3 \pm 3.4$  ani. Vârsta medie la debutul maladiei la rudele de gradul I a probanzilor cu NMPM colorectale a constituit  $49.7 \pm 2.0$  ani (în populație –  $57.8 \pm 1.7$  лет). La 11 din 30 probanzi cu sindromul Lynch I, la care diagnosticul a fost confirmat până la 45 ani, printre eredocolateralele lor au fost depistate mai mult de două cazuri (cu excepția probandului) de neoformațiuni maligne. Totodată, NMPM la eredocolaterale se dezvoltă până la 50 ani ( $49.7 \pm 2.0$ ).

Este interesant faptul, că adenoamele colorectale la acest contingent de pacienți sunt depistate la o vârstă și mai tânără –  $44.5 \pm 6.1$  ani. Deosebirile depistate de vârstă la apariția maladiei sunt condiționate probabil de factorii genetici. Acest fapt trebuie luat în considerație în cazul efectuării screening-ului. Deoarece CCR pe fondal de adenom se dezvoltă în timp de circa 7-10 ani, cercetarea rudelor pacienților trebuie începută la vârstă mai tânără cu 10 ani decât cea a probandului.

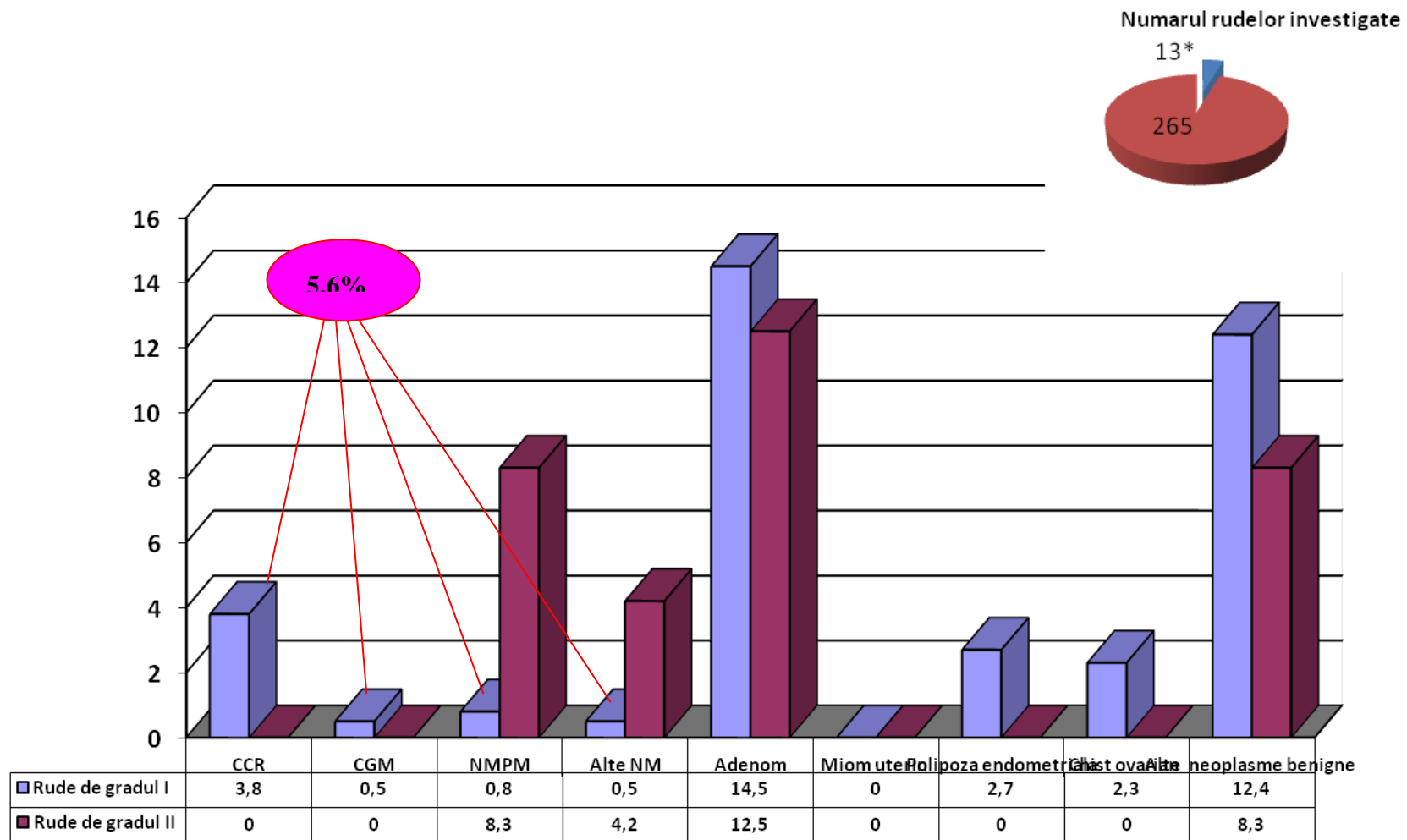


Figura 2. Rezultatele cercetării rudelor probanzilor în familiile neagravate

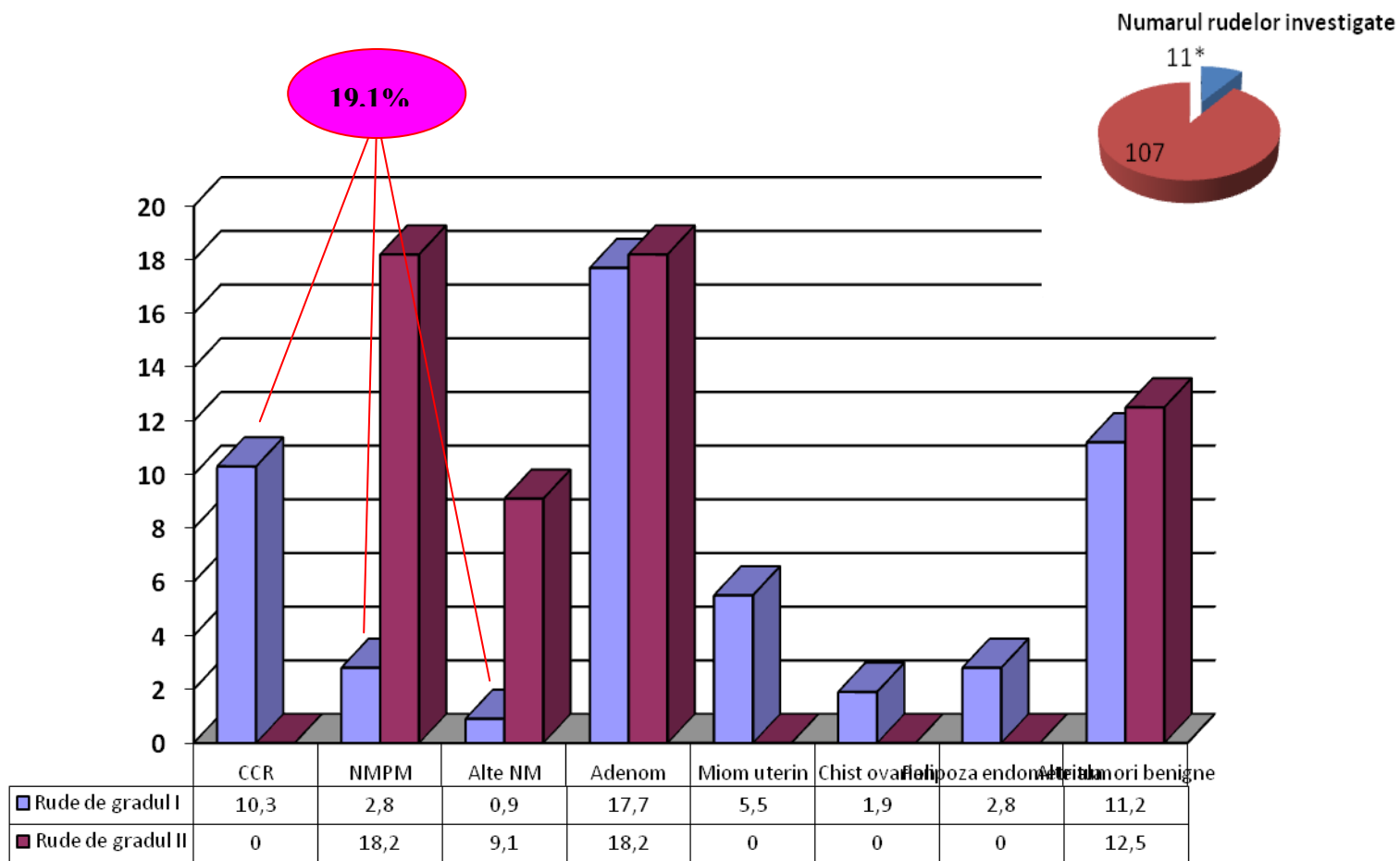


Figura 3. Rezultatele cercetării rudelor probanzilor în familiile canceros agravate

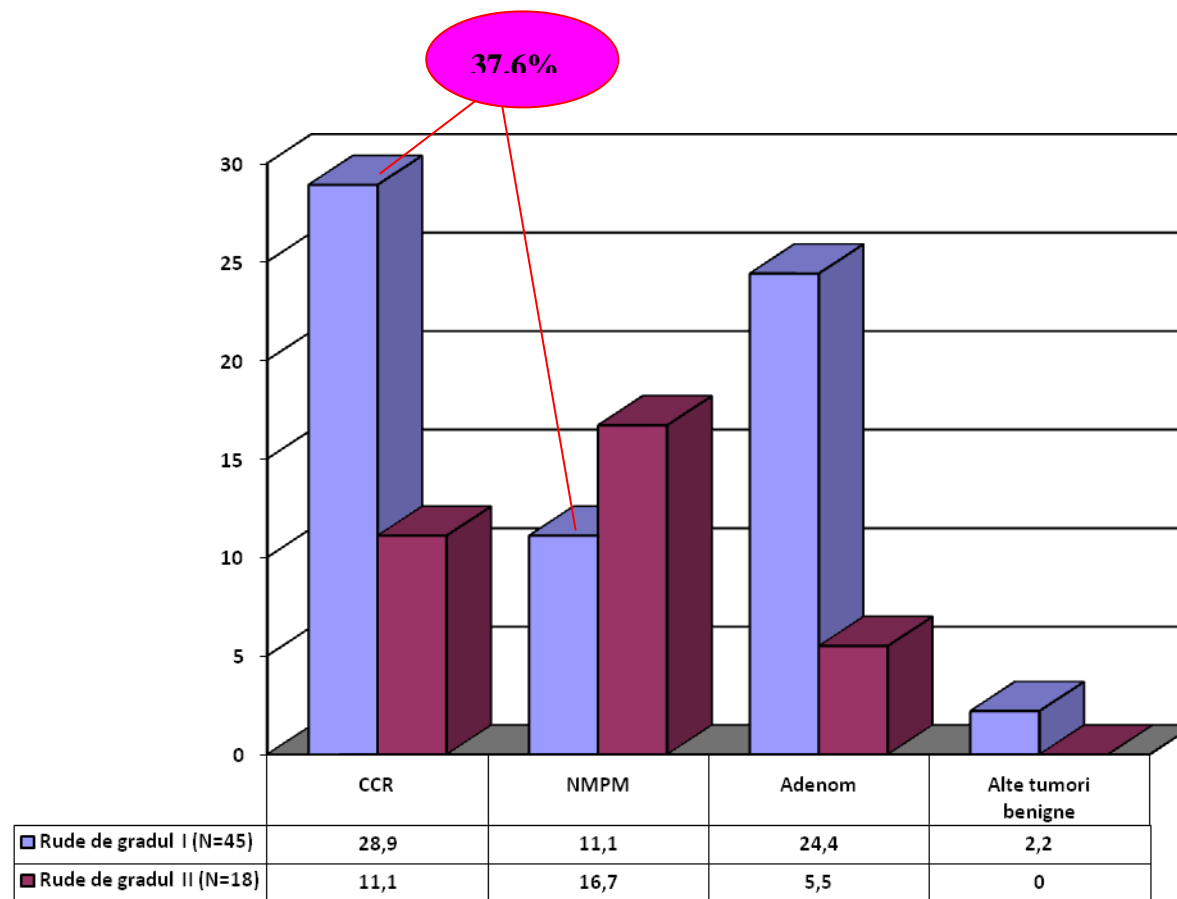


Figura 4. Rezultatele cercetării rudelor probanzilor cu sindromul HNPCC



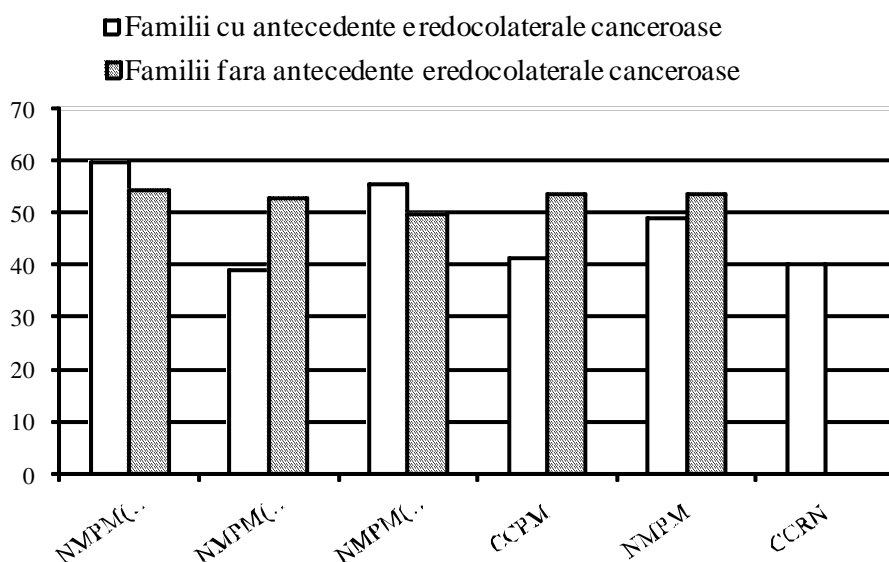


Figura 5. Vârsta medie la debutul maladiei la rudele de gradul I a probanzilor cu NMPM și sindromul HNPC

Ținând cont de variabilitatea interindividuală după vârsta manifestării maladiei, am efectuat analiza vârstei de manifestare a maladiei la probanzi. Vârsta medie a maladiei a variat de la  $51.6 \pm 1.9$  în cazul NMPM (cancer ovarian) până la  $60.4 \pm 1.5$  – în cazul NMPM (una din tumori afecta corpul uterin).

La 11 din 30 probanzi cu sindromul Lynch I, la care diagnosticul a fost stabilit până la 45 ani, în toate familiile printre rude au fost depistate mai mult de două cazuri (cu excepția probandului) de tumori maligne. În aceste cazuri NMPM la rude apăreau la vârsta până la 50 de ani ( $49.7 \pm 2.0$ ). Este important de menționat, că screening-ul endoscopic la rudele probanzilor decelează adenomele colo-rectale la o vârstă mai tânără –  $44.5 \pm 6.1$  ani. Vârsta medie a dezvoltării tumorilor metacrone în tot contingentul de pacienți cu polineoplazii a constituit  $95.1 \pm 4.5$  luni. Perioada de apariție a tumorilor metacrone la probanzii femeii cu NMPM (una din tumori afecta sistemul reproductiv feminin) a variat de la  $101.9 \pm 17.2$  luni în cazul NMPM (una din tumori afecta colul uterin) până la  $152.7 \pm 33.3$  luni în cazul NMPM (una din tumori afecta glanda mamară). În legătură cu acest fapt noi considerăm extrem de important determinarea vârstei medii a debutului maladiei la pacienții cu NMPM metacrone.

### Concluzii

1. Procentajul majorat de depistare a neoformațiilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredo-colaterală agravată dictează necesitatea efectuării screeningului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului.
2. La moment, fiecare familie cu anamneză eredo-colaterală agravată necesită o abordare individuală.
3. Persoanele, care au un risc sporit ereditar canceros necesită screening special, comparativ cu cei din grupul de risc moderat, cărora li se va aplica programul standart de screening.
4. Screeningul rudelor asimptomatice din familiile cu anamneză oncologică agravată poate fi o parte componentă a unui program complex de profilaxie a NFM, cu includerea aprecierii riscului familia și sănătății pe parcursul întregii vieți.
5. Sunt necesare eforturi suplimentare îndreptate spre crearea criteriilor efecace și credibile, care ar permite depistarea potențialilor pacienți din grupurile cu risc majorat.

## Bibliografie

1. Bampton P.A., Sandfort J/J., Young G.P. Applying evidence-based guidelines improves use of colonoscopy resources in patients with moderate risk of colorectal neoplasia //eMLA.-2002.-V.176,N4.-P.155-157.
2. Beaudin D.J. Results of screening first-degree relatives of patients with colorectal cancer: a community practice perspective //Can. J. Gastroenterol.-2000.-V.14,N.6.-p.489-492.
3. Bujanda L., Sarasqueta C., Zubiaurre L. et.al. Low adherence to colonoscopy in the screening of the first-degree relatives of patients with colorectal cancer //Gut.-2007.-V.56.-P.1714-1718.
4. Dove-Edwin I., de Jong A.E., Adams J. et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome //Gastroenterology.-2006.-Issue 7.-P.1995-2000
5. Halbert C. H., Lynch H., Lynch J., Main D. et.al. Colon Cancer Screening Practices Following Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC) Mutations //Arch Intern Med.-2004.-V.164.-P.1881-1887.
6. Halipli S.D. Aspecte clinico-genetice ale neoformațiunilor maligne primar-multiple //Disertație. D.m.- 2001.- p.151.
7. Heikki J. Järvinen, Jukka-Pekka Mecklin and Pertti Sistonen Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer //Gastroenterology.- 1995.-V.108, Issue 5. P.1405-1411
8. Heikki J. Järvinen, Markku Aarnio, Harri Mustonen, Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer //Gastroenterology.-V.118, Issue 5.- P.829-834.
9. Jarvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Gastroenterology.-2000.-V.118,N5.-P.829-834.
10. Lynch H.T., Lynch J.F. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer //Semin. Surg. Oncol.-2000.-V.18,N4.-P.305-313.
11. Lynch H.T., Lynch J.F., Attard T.A. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model //CMAJ.-2009.-V.181,N5.-p.273-278.
12. Platell C.F.E., Philpott G., Olynyk J.K. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal neoplasia in average-risk people: of a five-year rescreening interval.-2002.-V.176,N7.-P.371-373.
13. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group //Genet Med. 2009 V.11,N1.-P. 35–41.
14. Smith R. A., Cokkinides V., Brooks D., Saslow D. and Brawley O. W. Cancer Screening in the United States, 2010: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening //CA Cancer J Clin.- 2010.-V.60.-P.99-119.
15. Smith R.A., Cokkinides V., von Eschenbach A.C. et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer //CA Cancer J. Clin.-2002.-V.52,N1.-P.8-22.
16. Swaroop V.S., Larson M.V. Colonoscopy as a screening test for colorectal cancer in average-risk individuals //Mayo Clin. Proc.-2002.-V.77.-P.951-956.
17. Syrigos K.N., Charalampopoulos A., Zbar A. et al. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer //Ann. Surg. Oncol.-2002.-V.9,N5.-P.439-443.
18. Winawer S.J., Zauber A.G., Gerdes H. et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup //N.Engl. J. Med.-1996.-V.334.-P.82-87.