



MD 3616 F1 2008.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3616** (13) **F1**
(51) Int. Cl.: *A61B 17/42* (2006.01)
A61N 5/00 (2006.01)
C12Q 1/26 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
<p>(21) Nr. depozit: a 2007 0231 (22) Data depozit: 2007.08.24</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.06.30, BOPI nr. 6/2008</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC, MD (72) Inventatori: SOFRONI Dumitru, MD; GUȚU Lilian, MD; TENNER Katja, DE; CERNÎI Anatolie, MD; CARDANIUC Corina, MD; TODIRAȘ Mihail, MD; BADER Michael, DE (73) Titular: INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL ONCOLOGIC, MD</p>	

(54) **Metodă de tratament diferențiat al cancerului endometrial**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologia ginecologică.

5
10
Esența metodei de tratament diferențiat al cancerului endometrial constă în aceea că se stabilește stadiul bolii, gradul de diferențiere, nivelul de invazie miometrială, se determină nivelul triptofanhidroxilazei-1. În cazul în care nivelul triptofanhidroxilazei-1 este mai mare de 13,8 unități convenționale, iar la pacienți se stabilește stadiul bolii IA, IB, gradul de diferențiere 1, 2 și 3, invazie

2
miometrială mai puțin de 50% sau stadiul IC, gradul de diferențiere 1, 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală. În cazul în care nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar se indică tratament radio-terapic.

Revendicări: 1

MD 3616 F1 2008.06.30

Descriere:

Invenția se referă, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru tratamentul diferențiat al pacienților cu cancer endometrial cu risc scăzut sau mediu de progresare.

5 Este cunoscută metoda de tratament diferențiat al cancerului endometrial, care constă în aceea că se stabilește stadiul bolii, gradul de diferențiere, nivelul de invazie miometrială. Pacientele cu un risc scăzut de recurență (IA, IB gradul de diferențiere 1 sau 2, invazie miometrială mai puțin de 50%), sunt supuse unei intervenții chirurgicale, care constă în histerectomie totală, salpingo-
10 oforectomie bilaterală, fără radioterapie adjuvantă, pe când pacientele cele cu risc mediu (stadiul IC, gradele 1 și 2 și invazie miometrială mai mult de 50% sau IA, IB, gradul 3 și invazie miometrială mai puțin de 50%) sunt supuse unei intervenții chirurgicale, care constă în histerectomie totală, salpingooforectomie bilaterală, după care urmează o cură de radioterapie [1].

Dezavantajele metodei cunoscute constau în efectivitatea scăzută, deoarece la pacientele cu risc scăzut de recurență după efectuarea intervenției chirurgicale în unele cazuri numărul de recidive este mare, iar pentru pacientele cu risc mediu de recurență în unele cazuri nu este necesară
15 radioterapia, ce poate duce la multe complicații postiradiante precoce și tardive.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode eficiente de diferențiere a tratamentului cancerului endometrial pentru fiecare pacientă în particular în baza unor indici de laborator, după care se determină necesitatea efectuării radioterapiei la diferite paciente cu același risc de recidivare după tratamentul chirurgical.

20 Esența metodei de tratament diferențiat al cancerului endometrial constă în aceea că se stabilește stadiul bolii, gradul de diferențiere, nivelul de invazie miometrială, se determină nivelul triptofanhidroxilazei-1. În cazul în care nivelul triptofanhidroxilazei-1 este mai mare de 13,8 unități convenționale, iar la paciente se stabilește stadiul bolii IA, IB, gradul de diferențiere 1, 2 și 3, nivelul invaziei miometriale mai puțin de 50% sau stadiul IC, gradul de diferențiere 1, 2 și nivelul
25 invaziei miometriale mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală. În cazul în care nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar se indică tratament radioterapic.

Rezultatul invenției constă în elaborarea unei metode eficiente de diferențiere a tratamentului cancerului endometrial pentru fiecare pacientă în particular în baza unor indici de laborator, după
30 care se determină necesitatea efectuării radioterapiei la pacientele cu risc de recidivare, astfel evitându-se complicațiile post- radioterapeutice la pacientele, care nu necesită tratament radio-terapeutic în perioada postoperatorie.

Cancerul endometrial este una dintre cele mai frecvente patologii maligne ginecologice și alcătuiește circa 6% din cancerul întâlnit la femei. Este o tumoare cu rată înaltă a reușitei
35 tratamentului. Factorii de pronostic deja bine stabiliți ai cancerului endometrial sunt: gradul de diferențiere histologică, adâncimea invaziei miometriale și răspândirea extrauterină, inclusiv metastazele în nodulii limfatici retroperitoneali. Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) oferă un sistem de stabilizare chirurgicală care reflectă asupra evoluției și pronosticului cancerului endometrial (Creasman W. T. New gynecologic cancer staging. Obstet.
40 Gynecol., 1990, №75, p. 287-288.). Stadializarea morfofpatologică și chirurgicală a pacienților este recomandată pentru a determina o metodă de tratament adecvată fiecărei paciente individual, deoarece acești factori de pronostic nu pot fi cercetați preoperator. Oricum, unele paciente sunt supuse unei stadializării incomplete din cauza obezității, vârstei sau altor probleme medicale (Calais G., Descamps P., Vitu L., Body G., Lansac J., Bougnoux P., Le Floch O. Is lymphadenectomy
45 useful in the treatment of endometrial carcinoma?. Gynecol. Oncol., 1990, №38, p. 71-75). Iată de ce, identificarea preoperatorie a pacienților ce ar avea un risc majorat pentru o evoluție nefavorabilă poate fi utilă în luarea deciziei privitor la manopera chirurgicală și tratamentul adjuvant postoperator. În acest sens, cercetările recente subliniază importanța diferitor factori în pronosticul evoluției tumorii, atribuindu-le rolul de markeri tumorali.

50 Investigațiile legate de sistemul endocrin difuz la nivel uterin au pus în evidență o legătură specifică dintre morfologia și patogenia hiperplaziei atipice și a cancerului endometrial. Sistemul endocrin difuz (SED) reprezintă o totalitate de celule endocrine, populând diverse organe, ce au capacitatea de a sintetiza amine biogene și hormoni polipeptidici în spațiul interstițial tisular (Launay JM, Tabuteau F, Haimart M, Ganem Z, Villette JM, Dreux C, Debous-Guillemain MC, Roseto A, Peries J. The diffuse neuroendocrine (APUD) system. Biomed Pharmacother. 1983,
55 №37, p. 322-328). S-a stabilit cu certitudine că celulele SED captează din patul vascular circulant sangvin, sau sintetizează local, amine biogene (adrenalină, noradrenalină, serotonină, histamină) și modulează, într-o manieră specifică paracrină, homeostazia și procesele metabolice în celulele parenchimului (Lutan V., Pelin E., Eșanu N. Caracteristica generală și proprietățile biochimice ale

celulelor serotoninice ale sistemului endocrin difuz al uterului șobolanului. //Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, v.1. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău 2000, p. 100-105). Un rol deosebit în modificările intervenite la nivelul endometrului afectat de cancer îi revine anume serotoninei (Anichkov N.M., Serezhin B.S., Lomakina I.I., Smirnov O.A. Apud cells in endometrial cancer Arkh Patol. 1992, №54, p. 33-39). Astăzi sunt încă neelucidate căile enzimatic implicate în geneza serotoninei în țesutul cancerului endometrial. Pe animale de laborator, recent s-a depistat că serotonina rezultă prin intermediul a două verigi distincte, dependente de subtipul de Tph (triptofanhidroxilază) prin intermediul cărora se produce amina din triptofan. Prima, Tph-1 dependentă realizează serotonina circulatorie, iar pe calea Tph-2 rezultă serotonina de origine neurogenă, care este implicată în transmiterea sinaptică.

În (Ueda G., Zamasaki M., Inoue M., Tanka Z., Hiramatsu K., Inoue Z., Kurachi K. Effects of amine precursor administration on the morphological findings of transplanted argyrophil cell adenocarcinoma of the endometrium. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1982, № 34(3), p. 388-390) este descrisă teoria existenței într-o formă latentă a celulelor APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, sinonim al SED) în celulele argirofile ale adenocarcinomului endometrial, iar activarea lor se produce în anumite condiții. Hiperplazia apudocitelor duce la dezvoltarea primei variante hormono-dependente de patogeneză a cancerului endometrial cu manifestarea sindromului parancoplazic endocrino-metabolic și influențează evoluția clinică a tumorii, inhibând procesele de mitoză celulară. S-a constatat că endometrul normal conține 5...10 apudocite în câmpul de vedere, iar în endometrul atrofic ele lipsesc, ceea ce denotă un nivel scăzut al proceselor metabolice din țesutul atrofiat. În cazul hiperplaziei glandulare celulele endocrine se decelează în 18% cazuri, în hiperplazia glandulară atipică – în 25%. În adenocarcinomul înalt diferențiat celulele endocrine se determină în 47%, iar în adenocarcinomul slab diferențiat scad până la 14...15%.

Sivridis et al. afirmă că celulele secretoare de serotonină sau celulele argirofile sunt prezente substanțial în endometriul normal, în particular în faza de secreție a ciclului menstrual. Ele sunt de asemenea decelate în variate tipuri de hiperplazie endometrială și sunt depistate în mai mult de jumătate din carcinoamele endometriale. În unele neoplasme endometriale ele sunt prezente din abundență, dar nu au o clinică tipică unui carcinoid și sunt morfologic aproape identice adenocarcinoamelor fără celule argirofile (Sivridis E, Buckley CH, Fox H. Argyrophil cells in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. J Clin Pathol. 1984, № 37, p. 378-81). O serie de studii, din contra, subliniază agresivitatea evoluției clinice în cazul depistării cancerului endometrial, de col uterin ce conțin celule neuroendocrine, acestea fiind tratate chirurgical, actinic, chimioterapeutic, dar o metodă optimă de tratament nu este definitivă (Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. Am J Surg Pathol. 1994, №18(4), p. 364-375).

Anterior, studiile efectuate prin utilizarea metodei protecției ribonucleazei au demonstrat că în circa 70% a fost stabilită o creștere semnificativă (de 2...100 ori) a nivelului de expresie genetică al ARN-ului mesager pentru triptofanhidroxilaza-1 (Guțu Lilian. Cancerul endometrial, particularități etiopatogenetice, conexiuni cu sistemul serotoninergic. Analele Științifice a USMF „N. Testemițanu” ediția VII, vol. I, pag. 83-87).

Alte cercetări efectuate au stabilit că în cancerul endometrial se constată o corelație directă dintre nivelul expresiei triptofanhidroxilazei-1 și proprietățile agresivității țesutului cancerului endometrial. Astfel, s-a dovedit cu certitudine că tumorile de cancer de corp uterin cu un nivel mai înalt al ARN mesager pentru triptofanhidroxilaza-1 sunt cele mai bine diferențiate și au un potențial de creștere mai mic și viceversa, cancerul endometrial cu nivel scăzut al ARN mesager pentru triptofanhidroxilaza-1 posedă caracteristici histologice mai agresive și o evoluție nefavorabilă.

În studiu a fost evaluat un eșantion de 126 paciente cu cancer endometrial risc scăzut (69 paciente) și mediu (57 paciente) pentru recurența patologiei. Vârsta medie a fost de 51,8±9,0 ani. În urma efectuării metodei protecției ribonucleazei care este o procedură extrem de sensibilă pentru detectarea și cuantificarea speciilor RNA (Molecular Cloning, 1989; and Friedberg et. al., 1990), la paciente s-a determinat nivelul triptofanhidroxilazei-1, ulterior țesuturile preluate de la aceleași paciente au fost incluse într-un studiu morfopatologic. După determinarea nivelului ARN-ului mesager pentru Tph-1, au fost studiate histologic țesuturile de endometru pregătite, stabilindu-se următorii factori: diferențierea tumorii, nivelul de invazie al țesutului tumoral, numărul de straturi nucleare în glande, polimorfismul nuclear, care per total caracterizează agresivitatea țesutului endometrial. Piesele tisulare au fost fixate în formol 10%, dehidratate în soluție de alcool cu concentrații crescând și în cloroform, apoi au fost incluse în parafină la temperatura de 60%. Secțiunile au fost confecționate la microton și colorate cu hematoxilina și eozină.

Pacientele incluse în studiu au fost divizate aleator în 2 grupe.

I grupă (n=69) – bolnavele cu stadiul IA, IB, gradele de diferențiere 1 și 2; invazie miometrială <50% stadiul IC, gradele 1 și 2 și invazie miometrială >50% sau IA, IB, gradul 3 și invazie

MD 3616 F1 2008.06.30

5

miometrială <50%; la care nivelul triptofanhidroxilazei-1 a fost cuprinsă între 3,6 și 13,8 unități convenționale.

5 a II-a grupă (n=57) – bolnavele cu stadiul IA, IB, gradele de diferențiere 1 și 2; invazie miometrială <50% stadiul IC, gradele 1 și 2 și invazie miometrială >50% sau IA, IB, gradul 4 și invazie miometrială <50%; la care nivelul triptofanhidroxilazei-1 a fost mai mare de 13,8 unități convenționale.

10 Supravegherea medie a pacienților a alcătuit 5,2 ani. Indicele supraviețuirii totale mai mult de 5 ani a alcătuit 86%, iar supraviețuirea fără patologie la 5 ani a fost de 92%. Rata supraviețuirii totale și cea fără patologie la 5 ani a corelat cu nivelul triptofanhidroxilazei-1, serotoninei, receptorilor estrogenici și progesteronici. Recurențe au fost stabilite la 16 paciente (12,7%):13 (10,1%) în regiunea pelvisului, 2 (1,4%) în afara pelvisului și 1 (1,2%) atât în pelvis, cât și în afara lui. Drept factori independenți ai recurenței locale au fost vârsta și tipul histologic, în timp ce factori independenți de risc pentru extinderea patologiei extrauterin au fost stadiul și vârsta înaintată. Doza totală normalizată (suma radioterapiei externe și celei intracavitare calculată în baza ecuației linear-cuadrate), tipul regimului radioterapic, timpul total de radioterapie și intervalul între operație și radioterapie nu a corelat cu riscul recurenței. Complicații severe timpurii și tardive au fost constatate la 43 (34%) și 13 paciente (10%), respectiv.

15 Rezultatele studiului au arătat că la pacientele din I grupă s-au înregistrat 15 recurențe (21,7%), dintre care 12(17,4%) în regiunea pelvisului, 2 (2,8%) în afara pelvisului.

20 Totodată, în grupa a II-a s-a depistat 1 caz (1,7%) de recurență a patologiei.

În așa mod, am demonstrat că la pacientele cu cancer endometrial care au fost supuse intervenției chirurgicale în volum de histerectomie totală cu ambele anexe și au prezentat stadiul IA, IB, gradele de diferențiere 1 și 2; invazie miometrială mai puțin de 50% stadiul IC, gradele 1 și 2 și invazie miometrială mai mult de 50% sau IA, IB, gradul 3 și invazie miometrială mai puțin de 50% un rol deosebit în evoluția patologiei a revenit nivelului triptofanhidroxilazei-1.

25 Metoda propusă constă în utilizarea combinată a determinării nivelului triptofanhidroxilazei-1 și a metodei histologice pentru aprecierea tacticii de tratament postoperator al cancerului endometrial: în cazul în care nivelul triptofanhidroxilazei-1 este mai mare de 13,8 unități convenționale, iar la paciente se stabilește stadiul bolii IA, IB, gradul de diferențiere 1, 2 și 3, invazie miometrială mai puțin de 50% sau stadiul IC, gradul de diferențiere 1, 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală. În cazul în care nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar se indică tratament radioterapic.

Exemplu 1

35 Pacienta A., 1956 a.n., a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie cu diagnosticul clinic de Ca corpului uterin st. I $T_{1a}N_xM_0$, Tph1=7,2 U.C. Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic. Analiza generală a sângelui: hemoglobina – 142 g/l; eritrocitele – 4,5 mln; hematocritul – 0,43; leucocitele – 5,2 mii.

40 Patologii concomitente: cardiopatie ischemică și dismetabolică, I.C. I N.I.H.A., colecistopancreatică cronică, diabet zaharat tip II, obezitate gradul 3.

După o cură de tratament preoperator, pacienta a fost supusă unei intervenții chirurgicale și anume histerectomie totală cu anexele bilateral. Intraoperator: procesul tumoral ocupa 2/3 din cavitatea endometrială. Histologia postoperator: adenocarcinom bine diferențiat cu invazie 1/3 miometrului.

45 La examenul histologic B-2, C-2, D-3, E-1 B+C+D+E=8 puncte ale agresivității tumorale. Pacienta a urmat, în cadrul tratamentului combinat, o cură de radioterapie intracavitare și la distanță. A fost externată în stare satisfăcătoare.

Exemplul 2

50 Pacienta T, 1946 a.n., a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie cu diagnosticul clinic de Ca corpului uterin $T_{1a}N_xM_0$ · Tph1=6,9 U.C.

Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic. Analiza generală a sângelui: hemoglobina – 129 g/l; eritrocitele – 3,2 mln; hematocritul – 0,4; leucocitele – 7,5 mii.

55 Patologii concomitente: cardiopatie ischemică, colecistopancreatică cronică. După o cură de tratament preoperator, pacienta a fost supusă unei intervenții chirurgicale, și anume histerectomie totală cu anexele bilateral. Intraoperator: procesul tumoral ocupa 1/2 superioară a cavității endometriale. Histologia postoperator: adenocarcinom bine diferențiat în limitele endometrului.

La examenul histologic B-2, C-2, D-2, E-1, B+C+D+E=7 ale agresivității tumorale.

60 La pacientă s-a constatat peste 5 luni o recidivă a patologiei, iar peste 11 luni de la intervenția chirurgicală a survenit decesul bolnavei.

MD 3616 F1 2008.06.30

6

(57) Revendicări:

5 Metodă de tratament diferențiat al cancerului endometrial, care constă în aceea că se stabilește stadiul bolii, gradul de diferențiere, nivelul de invazie miometrială, se determină nivelul triptofanhidroxilazei-1 și în cazul în care nivelul acesteia este mai mare de 13,8 unități convenționale, iar la pacienți se stabilește stadiul bolii IA, IB, gradul de diferențiere 1, 2 și 3, invazie miometrială mai puțin de 50% sau stadiul IC, gradul de diferențiere 1, 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală, iar în cazul când
10 nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar se indică tratament radioterapic.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Jereczek-Fossa B., Badzio A., Jassem J. Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and patterns of failure. Int. J. Gyn. Cancer, 1999, № 9, p. 285-294

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

LOZOVANU Maria