



MD 3499 F1 2008.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3499** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61B 17/42* (2006.01)
C12Q 1/25 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 35/00 (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	
(21) Nr. depozit: a 2007 0281 (22) Data depozit: 2007.10.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.02.29, BOPI nr. 2/2008
(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	

(54) Metodă de tratament diferențiat al cancerului endometrial

(57) Rezumat:

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

5
10
15
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 înalt 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 și 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu

2
salpingooforectomie bilaterală. În cazul când nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar, se indică două serii de chimioterapie cu Cisplatină - 100 mg/m² în perfuzie timp de 4 ore, o dată la serie și concomitent se indică hormonoterapie cu Depo-provera - 500 mg, intramuscular, o dată pe săptămână și antiestrogenoterapie cu Tamoxifen - 20 mg/zi, seria constituind 3 luni cu interval de 3 săptămâni între serii.

Revendicări: 1

MD 3499 F1 2008.02.29

Descriere:

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

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, și dacă pacientelor cu un risc scăzut pentru recurență (stadiile IA, IB, gradul de diferențiere 1 sau 2, invazie miometrială mai puțin de 50%), se efectuează intervenție chirurgicală, care constă în histerectomie totală, salpingooforectomie bilaterală, fără radioterapie sau chimioterapie adjuvantă, pe când pacientelor cu risc mediu (stadiul IC, gradele I și 2 și invazie miometrială mai mult de 50% sau stadiile IA, IB, gradul 10 3 și invazie miometrială mai puțin de 50%) se efectuează intervenție chirurgicală, care constă în histerectomie totală, salpingooforectomie bilaterală, după care urmează o cură de radioterapie sau chimioterapie [1].

Dezavantajele metodei cunoscute constau în aceea că nu este eficientă, 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 chimioterapia, totodată aplicarea metodei duce la multe complicații postchimioterapice 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 chimioterapiei la diferite paciente cu același risc de recidivare după efectuarea tratamentului 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 înalt de 13,8 unități convenționale, iar la paciente se stabilește stadiul bolii IA, IB, gradul de diferențiere 1, 2 și 3, invazie 25 miometrială mai puțin de 50% sau stadiul IC, gradul de diferențiere 1 și 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală. În cazul când nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar, se indică două serii de chimioterapie cu Cisplatină - 100 mg/m² în perfuzie timp de 4 ore, o dată la serie și concomitent se indică hormonoterapie cu Depo-provera - 500 mg, intramuscular, o dată pe săptămână și antiestrogenoterapie cu Tamoxifen - 20 mg/zi, seria constituind 3 luni cu interval de 3 30 săptămâni între serii.

Rezultatul invenției constă în obținerea unei metode eficiente de tratament diferențiat al cancerului endometrial pentru fiecare pacientă în particular în baza unor indici de laborator, după care se determină necesitatea efectuării chimioterapiei necesare la unele paciente cu același risc de recidivare și evitarea 35 complicațiilor postchimioterapice la pacientele, care nu necesită tratament chimioterapic 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 o rată înaltă a reușitei tratamentului. Factori de pronostic deja bine stabiliți ai cancerului endometrial sunt: gradul de 40 diferențiere histologică, adâncimea invaziei miometriale și răspândirea extraterină, inclusiv metastazele în nodulii limfatici retroperitoneali (Parker S.L., Tong T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics. 1997, p. 5-27, 47). Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) oferă un sistem de stabilizare chirurgicală referitor la evoluția și pronosticul cancerului endometrial (Creasman W.T. New gynecologic cancer staging. Obstet. Gynecol., Nr. 75, 1990, p. 287-288). Stabilizarea 45 morfopatologică și chirurgicală a pacientelor 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 stabilizări incomplete din cauza obezității, vârstei sau altor probleme medicale (Calais G., Descamps P., Vitu L., Bodz G., Lansac J., Bougnoux P. Le Floch O. Is lymphadenectomy useful in the treatment of endometrial carcinoma. Gynecol. Oncol., Nr. 38, 1990, p. 71-75). Iată de ce identificarea preoperatorie a pacientelor ce ar avea un risc majorat pentru o 50 evoluție nefavorabilă poate fi utilă în luarea deciziei privitor la manopera chirurgicală și tratamentul adjuvant postoperator. În acest sens, cercetările recente subliniază importanța diferiților factori în pronosticul evoluției tumorii, atribuindu-le rolul de markeri tumorali.

Investigațiile legate de sistemul endocrin difuz la nivel uterin au pus în evidență o legătură specifică 55 dintre morfologia și patogenia hiperplaziei atipice și cancerului endometrial. Sistemul endocrin difuz (SED) reprezintă o totalitate de celule endocrine, poluând diverse organe, ce au capacitatea de a sintetiza amine biogene și hormoni polipeptidici în spațiul interstițial tisular (Launaz J.M., Tabuteau F., Haimart M., Ganem Y., Villette J.M., Dreux C., Debous-Guillemain M.C., Roseto A., Peries J. The diffuse neuroendocrine (APUD) system. Biomed Pharmacother, 1983, p. 322-328, 377). 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 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., Smirmov O.A. Apud cells in endometrial cancer. Arkh Patol. 1992, p. 33-39, 54). Astăzi sunt încă neelucidate căile enzimatiche implicate în geneza serotoninei în țesutul cancerului endometrial. Pe animale de laborator recent s-a depistat că serotonină rezultă din două verigi distincte dependente de subtipul de Tph (triptofanhidroxilază), prin intermediul căreia se produce amina din triptofan. Prima, Tph-1 dependentă, realizează serotonină circulatorie, iar pe calea Tph-2 rezultă serotonină de origine neurogenă, care este implicată în transmiterea sinaptică.

În (Ueda G., Zamasaki M., Inoue M., Tanaka Y., Hiramatsu K., Inoue Y., Kurachi K. Effects of amine precursor administration on the morphological findings of transplanted argirophil cell adenocarcinoma of the endometrium. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1982, p. 90, 343-388) 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 variantei I hormono-dependente de patogeniza cancerului endometrial cu manifestarea sindromului paraneoplazic endocrinometabolic 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% cazuri, iar în adenocarcinomul slab diferențiat scad până la 14...15% (Кветной И.М. APUD-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии). Успехи Физиологических наук, 1987, Том 18, №1, с. 84-102).

Unii savanți afirmă că celulele secretoare de serotonină sau celulele argirofile sunt prezente substanțial în endometrul 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., Bucklez C.H., Fox H. Argyrophil cells in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. J. Clin. Pathol., 1984, p. 81, 374-378).

Anterior, studiile noastre 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 ale USMF „N. Testemițanu” ediția VII, Vol. I. Probleme medico-biologice și farmaceutice, p. 83-87).

Alte cercetări efectuate în cadrul grupului nostru au stabilit că în cancerul endometrial se constată o corelație directă dintre nivelul expresiei triptofanhidroxilazei-1 și al 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 95 paciente cu cancer endometrial risc scăzut (51 paciente) și mediu (44 paciente) pentru recurența patologiei. Vârsta medie a fost de 53,7±9,0 ani. În urma efectuării metodei protecției ribonucleazei care este o procedură extrem de sensibilă pentru detectarea și cuantificarea speciilor ARN (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 de ARN mesager pentru Tph-1, au fost studiate histologic țesuturile de endometru pregătite printr-o metodă, unde au fost studiați 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%, deshidratate în soluție de alcool cu concentrații crescând și în clorofom, apoi au fost incluse în parafină la temperatura de 60%. Secțiunile au fost confecționate la microtom și colorate cu hematoxilina și eozină.

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

60 I grup (51 pers.) – bolnavele cu stadiile 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

MD 3499 F1 2008.02.29

5

3 și invazie miometrială mai puțin de 50%, la care nivelul triptofanhidroxilazei-1 a fost cuprins între 3,6 și 13,8 unități convenționale;

5 al II-lea grup (44 pers.) – bolnavele cu stadiile 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%, la care nivelul triptofanhidroxilazei-1 a fost mai mare de 13,8 unități convenționale.

10 Supravegherea medie (median follow-up) a pacientelor a alcătuit 4,9 ani. Indicele supraviețuirii totale mai mult de 5 ani a alcătuit 82%, iar supraviețuirea fără patologie la 5 ani a fost de 90%. Ambele, rata supraviețuirii totale și cea fără patologie la 5 ani au corelat cu nivelul triptofanhidroxilazei-1, serotoninei, receptorilor estrogenici și progesteronici (P=0,001; P=0,001; P=0,001). Recurențele au fost stabilite la 12 paciente (11,4%): 9 (8,5%) în regiunea pelvisului, 2 (1,9%) în afara pelvisului și 1 (0,9%) atât în pelvis, cât și în afara lui. Drept factori independenți ai recurenței locale au servit vârsta (P=0,03) și subtipul histologic (P=0,039), în timp ce factori independenți de risc pentru extinderea patologiei extrauterin au servit stadiul (P=0,001) și vârsta înaintată (P=0,011). Complicații severe precoce și tardive au fost constatate la 29 (27,5%) și 8 paciente (7,6%), respectiv.

15 Rezultatele studiului au arătat că la pacientele din grupul I s-au înregistrat 11 recidive (10,4%), dintre care 8 (7,6%) în regiunea pelvisului, 2 (1,9%) în afara pelvisului.

Totodată, în grupul II s-a depistat 1 caz (1,05%) de recidivare a patologiei.

20 În așa mod, s-a demonstrat că la pacientele cu cancer endometrial care au fost supuse intervenției chirurgicale în volum de histerectomie totală cu ambele anexe și au prezentat stadiile 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 stadiile 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 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 înalt de 13,8 unități convenționale, iar la paciente se stabilesc stadiile bolii IA, IB, gradul de diferențiere 1, 2 și 3, invazie miometrială mai puțin de 50% sau stadiul IC, gradul de diferențiere 1 și 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală. În cazul când nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 30 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar, se indică două serii de chimioterapie cu Cisplatină - 100 mg/m² în perfuzie timp de 4 ore, o dată la serie și concomitent se indică hormonoterapie cu Depo-provera - 500 mg, intramuscular, o dată pe săptămână și antiestrogenoterapie cu Tamoxifen - 20 mg/zi, seria constituind 3 luni cu interval de 3 săptămâni între serii.

Exemplul 1

35 Pacienta N., a.n. 1953, a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie pe 12.10.04 cu diagnosticul clinic de Cancer al corpului uterin st. IB, gradul de diferențiere 1, invazie miometrială mai puțin de 50%, Tph1=6,7 U.C. Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic: Analiza generală a sângelui: hemoglobina – 137 g/l; eritrocitele – 4,4 mil.; hematocritul – 0,42; leucocitele – 4,5 mi.

40 Patologie concomitentă: Cardiopatie ischemică și dismetabolică, I.C. I N.I.H.A., colecisto-pancreatită cronică, pielonefrită cronică.

După o serie de tratament preoperator, pe 17.10.04 s-a efectuat intervenție chirurgicală în volum de histerectomie totală cu anexele bilateral. Intraoperator: procesul tumoral ocupa $\frac{3}{4}$ din cavitatea endometrială. Histologia postoperator: adenocarcinom bine diferențiat cu invazie 1/3 miometrului.

45 Pacienta a urmat, în cadrul tratamentului combinat, o cură de tratament chimioterapie postoperator ce a inclus 2 serii de monochimioterapie (Cisplatină – 100 mg/m² infuzie pe 4 ore); Depo-provera-500 mg i/m 1 dată/săptămână; Tamoxifen – 20 mg/ zi. Seria a durat timp de 3 luni cu un interval dintre serii de 3 săptămâni. A fost externată în stare satisfăcătoare. Recidive nu s-au observat.

Exemplul 2

50 Pacienta E., a.n. 1951, a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie pe 02.08.04 cu diagnosticul clinic de Cancer al corpului uterin st. IA, gradul de diferențiere 1, invazie miometrială mai puțin de 50%, Tph1= 6,4 U.C.

Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic. Analiza generală a sângelui: hemoglobina – 122 g/l; eritrocitele – 3,0 mil.; hematocritul – 0,4; leucocitele – 5,8 mi.

55 Patologie concomitentă: Cardiopatie ischemică, pielonefrită cronică. După o serie de tratament preoperator, pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale în volum de histerectomie totală cu anexele bilateral. Intraoperator: procesul tumoral ocupa 2/3 ale cavității endometriale. Histologia postoperator: adenocarcinom bine diferențiat în limitele endometrului. Pacienta a urmat, în cadrul tratamentului combinat, o cură de tratament chimioterapie postoperator ce a inclus 2 serii de monochimioterapie (Cisplatină – 100 mg/m² infuzie pe 4 ore); Depo-provera – 500 mg i/m 1 dată/săptămână (3 luni); Tamoxifen – 20 mg/zi (3 luni). A fost externată în stare satisfăcătoare. Peste 6 luni s-a constatat o 60 recidivă a patologiei.

MD 3499 F1 2008.02.29

6

Exemplul 3

Pacienta A., a.n. 1954, a fost internată în I.M.S.P.I.O., oncoginecologie pe 02.08.04 cu diagnosticul clinic de Cancer stadiul IC, gradul de diferențiere 1, și invazie miometrială mai mult de 50%, Tph1 = 14,4 U.C.

5 Pacienta a fost investigată clinic și paraclinic. Analiza generală a sângelui: hemoglobina – 130 g/l; eritrocitele – 3,5 mil.; hematocritul – 0,44; leucocitele – 6,8 mii. Patologie concomitentă: Cardiopatie ischemică. După o serie de tratament preoperator, pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale în volum de histerectomie totală cu anexele bilateral. Intraoperator: procesul tumoral ocupa 2/3 ale cavității endometriale. Histologia postoperator: adenocarcinom bine diferențiat cu invazie 1/3 miometrului. După intervenția chirurgicală nu a fost indicat tratament chimioterapic. A fost externată în stare satisfăcătoare.

15

(57) Revendicare:

20 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 ei este mai înalt de 13,8 unități convenționale, iar la pacientele 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 și 2 și invazie miometrială mai mult de 50%, se efectuează histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală, iar în cazul când nivelul triptofanhidroxilazei-1 variază de la 3,6 până la 13,8 unități convenționale, după histerectomie, suplimentar, se indică două serii de chimioterapie cu Cisplatină - 100 mg/m² în perfuzie timp de 4 ore, o dată la serie și concomitent se indică hormonoterapie cu Depo-provera - 500 mg, intramuscular, o dată pe săptămână și antiestrogenoterapie cu Tamoxifen - 20 mg/zi, seria constituind 3 luni cu interval de 3 săptămâni între serii.

30

(56) Referințe bibliografice:

1. Huntsman D.G., Clement P.B., Gilks C.B., Scully R.E. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. Am. J. Surg. Pathol. Nr. 18, 1994, p. 364-375

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

CANȚER Svetlana