

Raport Științific la
Contractul de cercetare, nr 3621/10.09.2013 ,obținut prin competiție,
„EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE HIPOFARINGE ȘI
ESOFAG CERVICAL „
PROIECT DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ

1. DATE GENERALE

- a) Denumirea proiectului: „EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE HIPOFARINGE SI ESOFAG CERVICAL” (WIRAECHÉ)
- b) Elaborator/Director de proiect : **Wira Grup SA/Dr. Berteșteanu Șerban Vifor Gabriel**
- b) Beneficiar : **Alfa Brio Medical**
- c) Finantare : Din fonduri proprii
- d) Mod de acordare a contractului : Prin competitie
- e) Amplasamentul : România, București
- f) Tema, cu fundamentarea necesității și oportunității investiției:

Scopul proiectului de cercetare (a investiției) : „Epidemiologia cancerului de hipofaringe și esofag cervical - WIRAECHÉ”

Prin țesuturi, se înțeleg : piele, tendon, cornee, ligament, alogrefe de os și cartilaj,etc.

Obiectivul principal al proiectului de cercetare medicala, consta **in evidențierea/ identificarea soluției optime** pentru realizarea investiției pe baza unor analize complexe **tehnico-științifice si economico-financiare** care pot evalua necesitatea, oportunitatea, competitivitatea in cercetare, durabilitatea si fezabilitatea economico-financiara a investiției (WIRAECHÉ).

Situația pe plan național si internațional

Programul de guvernare prevede ca obiective strategice in domeniul - cercetare științifica si dezvoltare tehnologica:

- ❖ creșterea rolului cercetării in dezvoltarea si transferul in economie al tehnologiilor avansate pentru a asigura rolul competitiv al unor sectoare pe plan internațional
- ❖ corelarea mai strânsa a activităților de cercetare-dezvoltare si inovare cu politica industrială a României si întărirea pe termen lung a legăturii între sectorul de cercetare-dezvoltare si mediul economic prin:

- dezvoltarea mecanismelor care asigura transferul tehnologic in economie
- încurajarea participării sectorului privat in activități de cercetare-dezvoltare si inovare
- majorarea cheltuielilor totale destinate sectorului de cercetare-dezvoltare din fonduri bugetare la 1% PIB pana in 2010

La nivelul Uniunii Europene, pe baza Strategiei Lisabona revizuita, știința si tehnologia sunt considerate adevăratele instrumente cheie pentru viitorul european, fapt stipulat in comunicatele Comisiei Europene referitoare la:

- linii directive privind politicile specifice de promovare a cercetării Comunicat CE EC COM 853-2004 Science and technology the key to Europe`s future – Guidelines for future European Union policy to suport research
- direcțiile privind rolul cercetării si inovării in stabilirea noilor linii directoare integrate pentru creșterea economica si crearea de noi locuri de munca pe perioada 2005 – 2008. Comunicatul CE - EC COM 488 final/ 2005 – More Research and Innovation-Investing for Growth and Emplyment A Common Approach
- obiectivele Programului Cadru de Cercetare al UE – PC7 Comunicatul CE COM 119 – final (2005)

Constrângerile la nivel local, regional, național sunt determinate de:

- lipsa unei strategii (la orice nivel) privind elaborarea, realizarea si implementarea unor tehnologii medicale avansate in domeniul cancerului de hipofaringe și esofag cervical;
- lipsa fondurilor alocate realizării unei infrastructuri, dotata si amenajata corespunzător pentru a genera prin cercetare metode si proceduri clinice menite sa conducă la creșterea competitivității economiei naționale;
- caracterul de noutate al noilor tehnologii medicale apărute in ultimii ani, a făcut ca acestea sa nu se prolifereze in masa, acestea sunt mai scumpe, cer mai multa pregătire de specialitate.

Necesitatea și oportunitatea proiectului de cercetare – a investiției.

În prezent, in România, in cadrul a catorva spitale clinice exista doar cateva unități independente pentru cancerul de hipofaringe și esofag cervical. Acestea nu pot sa satisfacă decât o cazuistica limitată, de regula locală.

Decalajul care se manifesta in organizare, colaborare si dotare, fata de unități similare din UE fac ca o serie importanta de cazuri clinice sa nu poată fi realizate in România.

Prezentul proiect își propune înființarea unui Centru de cercetare in tehnici pentru epidemiologia cancerului de hipofaringe și esofag cervical care va concentra si valorifica in mod optim potențialul științific si tehnic din România.

Realizarea obiectivelor proiectului conduc la atingerea următoarelor direcții:

Dezvoltarea activității de C-D în domeniul crio-conservării de țesuturi, prin:

- dezvoltarea unei infrastructuri de cercetare în domeniul științelor medicale, la un nivel calitativ recunoscut pe plan național, european și internațional;
- dezvoltarea cercetărilor în trei direcții prioritare, în care România are șanse reale de a deveni partener sau furnizor de proceduri clinice și tehnologii medicale avansate:
 - optimizarea procedurilor de crioconservare țesuturi;
 - dezvoltarea software de monitorizare complexă a condițiilor din mediul de crioconservare;

- dezvoltarea procedurilor clinice de obținere a structurilor biocompozite, ca suport pentru diagnosticarea și tratarea cancerului de hipofaringe și esofag cervical.

Implicarea mai mare a cercetătorilor români la programele europene de c-d.

- prin crearea unui centru de diagnosticare și tratare a cancerului de hipofaringe și esofag cervical se asigură baza materială necesară cercetătorilor din România ;

Creșterea calității și diversificarea actului educațional

După crearea centrului, studenții Facultăților de Medicină pot beneficia de baza materială necesară cercetărilor în domeniul cancerului de hipofaringe și esofag cervical.

g) Descrierea proiectului investiției (descriere generală, stare actuală, preconizări)

Descriere generală: **Epidemiologia cancerului de hipofaringe și esofag cervical**

La începutul secolului XXI cancerul de hipofaringe și esofag cervical reprezintă o problemă importantă în toate țările lumii. Epidemiologia cancerului hipofaringeo-esofagian se ocupă cu studiul răspândirii acestei boli în populația umană în funcție de sex, vârstă, profesie, spațiu și timp, precum și factorilor de risc ce contribuie la aceste fenomene. Scopul principal este investigarea cauzelor și factorilor implicați în producerea tumorilor joncțiunii faringo-esofagiene, cunoașterea acestora contribuind prin colaborarea interdisciplinară (ORL-ist, chirurg generalist, radioterapeut, chimioterapeut, nutriționist) la progresele terapeutice realizate în ultima perioadă. Epidemiologia cancerului de hipofaringe și esofag cervical cuprinde trei mari ramuri : descriptivă (studiul răspândirii în populație), analitică (studiul cauzalității unor factori de risc asupra bolii) și experimentală (ce verifică prin experimente pe animale ipotezele identificate anterior) (10).

1. Epidemiologia descriptivă

Cancerul de hipofaringe și esofag cervical sunt studiate de obicei împreună ca urmare a vecinătății anatomice ce face ca leziunile canceroase să invadeze cele două regiuni în momentul diagnosticului ,de obicei tardiv. Din această cauză mijloacele terapeutice (esofagectomie cervicală/ totală cu laringectomie totală, chimioterapie,radioterapie) și urmărirea oncologică postterapeutică sunt similare. Din punct de vedere anatomo-patologic 95% din carcinoamele hipofaringelui și esofagului cervical sunt carcinoame scuamoase, putând întâlni și adenocarcinoame. În prezent există în lume aproximativ 200 registre populaționale, printre care și registrele de cancer faringian și esofagian, ce apreciază incidența și permit urmărirea evoluției mortalității în timp, în funcție de tratamentul aplicat.

Există diferențe în **distribuția geografică** a cancerului de hipofaringe, interpretarea datelor fiind complicată de inexistența unei subclasificări pe diferite regiuni anatomice (sinus piriform, perete posterior, regiune retrocricoidiană). De exemplu, cancerul regiunii retrocricoidiene diferă ca răspândire geografică, distribuție bărbați/femei, factori de risc, de celelalte cancere hipofaringiene. Incidența anuală este în medie de 1 la 100000 locuitori. Incidențe crescute la bărbați peste 2,5 /100000 pacienți se evidențiază în India, Brazilia, Europa Centrală și de Vest și incidențe reduse sub 0,5/100000 în Asia de Est, Africa și Nordul Europei. În Franța și India se înregistrează incidența cea mai mare ,între 8 și 15 / 100000 bărbați. Incidența la femei este scăzută sub 0,2/100000 în majoritatea țărilor cu excepția Indiei (1/100000) (23).

Societatea Americană de Cancer (Jemal et al.2006) descrie 30 990 cazuri noi și 7430 morți cu cancer al cavității bucale și faringelui, nefacând diferențierea între tumorile rino-, oro-, și hipofaringelui. Același studiu evidențiază 14550 cazuri noi și 13770 decese provocate de cancerul esofagian (18) În USA cancerul de hipofaringe nu este o boală comună reprezentând împreună cu cancerul de esofag cervical 10% din tumorile tractului aero-digestiv superior și mai puțin de 1% din cancerul diagnosticat într-un an (24).În Statele Unite există două baze de date ce relevă incidența cancerului de hipofaringe fără includerea esofagului cervical.Într-un studiu realizat de

Hoffman et. al între 1985 și 1994, analizând National Cancer Data Base, se estimează că neoplaziile hipofaringiene reprezintă 4,3% din cancere capului și gâtului (13)

Canto și Devesa analizând datele din noua Registre de Epidemiologie , Supraviețuire și Mortalitate (SEER) între 1972-1988 evidențiază o incidență a cancerului de hipofaringe în funcție de **sex și rasă** studiul referindu-se la hipofaringe și sinus piriform (tabel .1) (5).

Sex-Rasă / Localizare	Hipofaringe	Sinus piriform
Bărbați albi	0,4	0,9
Bărbați negri	0,8	2,3
Femei albe	0,2	0,2
Femei negre	0,2	0,5

Tabel 1: Rata de apariție pe 100000 persoane-an a cancerului de hipofaringe în funcție de sex și rasă (după Canto și Devesa 2002).

Cancerele de hipofaringe survin de obicei în a doua jumătate a vieții, între 50-70 de ani fiind mai frecvent la bărbați. Au fost descrise însăși cazuri de cancer faringian la copii. O incidență crescută a cancerului retrocricoidian a fost descrisă la femeile cu sindrom Plummer- Vinson din țările anglo-saxone . Unii autori(Wahlberg 1998) analizând statisticile din Suedia din perioada 1960-1989 constată orată a cancerului de hipofaringe la bărbați de 1,22/100000 comparativ cu femeile 0,45/100000. Aceste rate medii ale cancerului de hipofaringe s-au modificat în sensul creșterii raportului bărbați /femei prin tratarea anemiei feriprive și sindromului Paterson-Kelly în cadrul unor programe profilactice naționale de sănătate. În unele țări însă, în ultimele două decade, constatăm o scădere a raportului bărbați /femei, afectarea femeii fiind în creștere prin creșterea prevalenței fumatului, acest fiind cunoscut ca principal factor de risc pentru neoplaziile faringo-esofagiene. Concomitent cu aceasta efeminare a patologiei se constată și o reajustare în jos a vârstei de apariție a cancerului hipofaringo-esofagian prin intrarea precoce a fumatului în cadrul obiceiurilor individuale (20). Cancerul de esofag cervical reprezintă 5,3% din toate cancerele esofagiene, de obicei fiind extins distal din segmentul hipofaringian . Incidența la bărbați este în creștere din 1975 cu o rată de 1,7% an , modificându-se în același timp și proporția dintre diferitele tipuri histologice și localizarea cancerului esofagian.În regiuni cuprinse între Iran, Asia Centrală, Mongolia și nordul Chinei incidența este de 10-100 de ori mai mare decât în țările cu risc scăzut.

Cancerele de hipofaringo-esofagiene sunt prezente în țările cu un nivel socio-economic scăzut și cu un slab nivel de educație .

În România, în ultimele decenii, frecvența globală a cancerelor a crescut,acestea ocupând locul doi după bolile cardiovasculare.Într -o statistică din 1996, realizată pe sexul masculin, incidența cancerului faringian se situa pe locul trei cu 11,52/100000 locuitori după cancerul pulmonar și de stomac. În județul Cluj în 2000 cancerul esofagian a fost raportat cu o incidență de 1,2/100000 la bărbați și 0,2/100000 la femei. Global mortalitatea prin tumori maligne, studiind perioada 1958-1998, a crescut la bărbați cu 33,9%,iar pentru cancerul de faringe cu 23%, aceasta în ciuda posibilităților moderne de tratament. S-a constatat o creștere a mortalității cancerului în mediu urban comparativ cu cel rural (21).

Această mortalitate crescută este asociată și cu stadiul tardiv, de diagnosticare a cancerelor de hipofaringe și esofag cervical , 77,3% din pacienți fiind în stadiul III sau IV la prezentare. Din această cauză și supraviețuirea la 5 ani este extrem de redusă ,în jur de 17-30%, comparativ cu alte localizări primare la nivelul capului și gâtului.

Tendința generală este de creștere a incidenței cancerului de hipofaringe și esofag cervical,atât la femei cât și la bărbați, prin escaladarea continuă a consumului de tunun și alcool.

Deci prima masură prevenitivă din punct de vedere epidemiologic ar fi reducere/ interzicerea fumatului și scăderea consumului de alcool.

2. Epidemiologie analitică

Apariția cancerului de hipofaringe și esofag cervical este frecvent asociată cu o serie de factori de risc. Ca în majoritatea neoplaziilor capului și gâtului consumul excesiv de tutun și alcool, asociat cu factori genetici, alimentari, ocupaționali precum și cu leziuni patologice preexistente sunt incriminați în apariția tumorilor maligne hipofaringeo-esofagiene. Cunoașterea acestor factori este deosebit de importantă în abordarea terapeutică și profilactică, eliminarea unuia sau altuia din factorii determinanți putând duce la scăderea incidenței acestei patologii cu un prognostic foarte rezervat.

- **Consumul de tutun** reprezintă cea mai frecventă cauză a neoplaziilor capului și gâtului. Modificările neoplazice antomo-patologice se produc ca urmare a contactului direct al mucoasei faringo-esofagiene cu tutunul, carcinogenele din tutun și fumul inhalat în căile aerodigestive superioare. Numeroase studii cohorte și studii caz-control relevă legătura strânsă între creșterea incidenței și mortalității cancerului de hipofaringe și esofag cervical comparativ cu nefumătorii. Creșterea riscului de apariție a neoplaziei este în strânsă legătură cu calitatea tutunului, modalitatea de consum, durata consumului și asocierea cu alți factori predispozanți (alcool, asbestoza, ocupație). Doll et al. (1994) susțin că rata mortalității prin cancer esofagian este de 15 ori mai crescută la marii fumători decât la nefumători (9).

Fumatul debutat în tinerețe, consumul unui mare număr de țigarete pe zi și o inhalare profundă duc la creșterea riscului de cancer faringo-laringian. Un consum mediu de tutun de circa 20g/zi cu un istoric de consum prediagnostic de 300kg este întâlnit frecvent la cei cu cancer de hipofaringe. De asemenea, folosirea tutunului negru este mult mai periculoasă decât a tutunului galben. Studii din India evidențiază asocierea între cancerul spinocelular hipofaringeo-esofagian și mestecarea sau prizarea de tutun sau de produse derivate. Există multiple evidențe asupra riscului mai mare de apariție a cancerului de faringe și esofag la fumătorii obișnuiți în comparație cu cei ocazionali. Conform USDHHS riscul de apariție a cancerului scade la 3-4 ani după încetarea fumatului în cazul fumătorilor ocazionali în comparație cu cei obișnuiți pentru care riscul scade după 10 ani (27,29).

- **Consumul de alcool** este în relație cauzală cu apariția cancerelor orale, faringo-laringiene și esofagiene. Asocierea fumatului cu alcoolul crește riscul de apariție a cancerului la nivelul tractului aerodigestiv superior de aproximativ 100 de ori. Alcoolul singur poate crește riscul de cancer hipofaringeo-esofagian la pacienții nefumători. Un pacient cu un consum mediu de 150g/zi și un consum total de aproximativ 1,5 t de alcool prezintă un risc crescut de a dezvolta o neoplazie la nivelul hipofaringelui și esofagului. Mutații genetice ale alcool dehidrogenazei 1B (ADH1B) și aldehid dehidrogenazei 2 (ALDH-2), implicate în metabolismul alcoolului, pot duce la apariția cancerului de hipofaringe. Epidemiologii atribuie între 2-4 % din numărul de decese prin cancer alcoolului. Consumul de băuturi alcoolice tari, în cantitatea medie/mare pe o perioadă îndelungată crește proporția cancerului de hipofaringe și esofag cervical. Conform IARC 1988 tipul de alcool consumat într-o anumită regiune geografică poate influența incidența cancerului esofagian: calvados (nordul Franței), romul de casă (Porto Rico), cachaca (Brazilia). (1,3,16).

- **Factorii ocupaționali** au fost studiați îndelung pentru a clarifica gradul de implicare în dezvoltarea neoplaziilor faringo-esofagiene independent de consumul de tutun și alcool. Problema expunerii profesionale este dificil de analizat deoarece s-a constatat o incidență crescută a cancerului de hipofaringe și esofag cervical la muncitorii necalificați din industrie și agricultură. Aceste categorii socio-profesionale sunt asociate frecvent cu un consum crescut de tutun și alcool, cuantificarea exactă a procentului ce revine factorilor ocupaționali în etiopatogenia neoplaziilor tractului digestiv superior. Totuși asocierea între meserii, expunerea la noxe și cancerul de hipofaringe și esofag cervical a fost pusă în evidență de numeroase studii. În literatura de specialitate sunt descrise un număr mare de cazuri la muncitorii din industria cauciucului,

agenților etilogici ai asbestozei, acidului sulfuric (14,15,19). După Boffetta et al. (2003) constatăm că într-un studiu realizat între 1980-1983 în Franța, Italia, Spania și Elveția pe 1010 cazuri de neoplasm faringo-laringian și 2176 pacienți control s-a realizat o corelație între gradul de risc de apariție a cancerului și diferite categorii ocupaționale. Astfel riscul de cancerul de hipofaringe este mai mare pentru fierari betoniști (OR 3.7, 95% CI 1.2–11.9, 5 cazuri), zidari (OR 6.9, 95% CI 1.2–41.0, 4 cazuri), muncitori necalificați (OR 1.6, 95% CI 1.1–2.2, 61 cazuri), muncitori feroviari (OR 3.0, 95% CI 1.1–8.2, 7 cazuri), metalurgiști (OR 2.4, 95% CI 1.1–5.3, 11 cases), muncitori în industria cimentului (OR 4.1, 95% CI 0.9–19.4, 3 cazuri), spargători de piatră (OR 3.7, 95% CI 0.8–16.1, 3 cazuri). Tot din studiu rezultă că administratorii, managerii, vânzătorii, fochiștii prezintă un risc statistic redus de producere a cancerelor aerodigestive superioare (4). Deosebit de importantă este și perioada cât pacientul a lucrat sub influența nocivă a proceselor chimice industriale, aceasta fiind proporțională cu riscul apariției neoplaziilor faringo-esofagiene. Factorul ocupațional este responsabil de de circa 2-4% din totalitatea deceselor prin cancer. Apariția cancerului de hipofaringe și esofag cervical este în relație cu asocierea factorilor ocupaționali, expunerea la noxe (fibre de azbest) și ceilalți factori de risc (tutun, alcool).

- **Expunerea la fibrele de azbest** determină o creștere a incidenței cancerelor pulmonare, mezoteliomelor și cancerelor digestive. Asocierea cancerului de hipofaringe cu azbestoza a fost descrisă în 16 studii cohortă și 6 studii caz-control. Timpul cât persoana a stat sub influența pulberilor de azbest precum și asocierea consumului de tutun și alcool a fost luată în calcul în stabilirea rezultatelor (Tabelul 2).

Studiu	Istoric de fumat (pachete-an)	RR cu 95% CI pentru expunere la azbest	
		Fără / mică	Intermediară/ Mare
Marchand et al. (2000) (ajustat după vârstă și consumul de alcool)	<30	1,0	1.2 (0,6-2,3)
	30+	4,0 (2,2-7,2)	6,2 (3,4-11,4)

Tabel 2: Asocierea cancerului faringian cu tutunul și expunerea la azbest (RR= riscul relativ, CI= interval de încredere) (modificat după Committee on Asbestos: Selected Health Effects 2006).

Combinăția azbestoză-tutun a fost stabilită ca factor de risc pentru cancerul de plămân dar pentru cancerul de hipofaringe există doar un studiu caz-control ce impune expunerea la fibre de azbest ca și cofactor alături de tutun. Acest lucru este explicat de diferența dintre epiteliul oro- și hipofarigelui și epiteliul respirator din arborele traheo-bronșic. Evidențele actuale sunt sugestive dar nu suficiente pentru a stabili o relație de cauzalitate între expunerea la azbest și cancerul hipofaringian. Și pentru cancerul de esofag studiile cohortă arată rezultate controversate. Dacă Berry (2000) descrie o evidență puternică pentru creșterea riscului cancerului esofagian la orice expunerea la noxe, Meurman (1994) găsește o relație de tip doză-răspuns. În concluzia numeroaselor studii asocierea cancerului de esofag cu pulberile de azbest este descrisă dar evidențele sunt inadecvate pentru stabilirea unei relații cauză-efect(6).

- Incidența variabilă a cancerelor în diferite regiuni geografice sugerează ideea influenței **factorilor nutriționali** în apariția bolii neoplazice. Au fost formulate mai multe ipoteze privind factorii alimentari pentru a explica aceste variații ale incidenței între diferite țări. Și cancerul de hipofaringe și esofag cervical respectă această distribuție geografică. Am arătat anterior cum consumul anumitor tipuri de băuturi regionale tradiționale (calvados, cachaca, rom brun, mate) este asociat cu o incidență crescută a cancerului hipofaringian. Toxinele produse de *Fusarium moniliforme* (fumonisins B1, B2, fusarin C) , ciupercă prezentă obișnuit în cereale, se pare că joacă în rol important în patogeniza cancerului de esofag cervical la om. Nu sunt date însă asupra procentului de fusarium prezent în alimente. Alături de acestea nitrozaminele sunt implicate în creșterea riscului de cancer esofagian. Consumul crescut de alimente sărate(murături, saramură) sau alimente mucegăite, surse de nitrosamine, în regiuni cu risc crescut din China, sugerează implicarea acestora în etiopatogenia cancerului cu cellule scuamoase al esofagului. (30). Factorii din dietă pot avea și un rol protector. Ca și în cazul cancerului de colon , o dietă bogată în fructe și vegetale pare a avea un rol profilactic în cazul neoplaziilor faringo-laringiene. Studii specifice realizate asupra efectului protector al carotenoizilor și vitaminei C prezintă evidențe inadecvate pentru această concluzie. O serie controversate s-au iscat referitor la impactul nivelului de selenium din alimentație și incidența cancerului esofagian. Nivelul seleniului în alimentație este invers proporțional cu rata mortalității prin cancer. Într-un studiu realizat în Africa de Sud de Jaskiewicz et al.(1988) s-a constatat că negrii ce locuiesc în zone curisc crescut de cancer esofagian au un nivel scăzut de seleniu în sânge (58-71ng/ml) în timp ce la negrii din regiunile sărace în neoplazii esofagiene nivelul plasmatic al seleniului era mult superior (114-177ng/ml) (17). Administrarea profilactică de fier în produsele de panificație din țările anglo-saxone a dus la scaderea numărului de anemii sideropenice asociate cu sindromul Plummer-Vinson și în consecință și a cancerului retrocricoidian prezent în special la populația de sex feminin. Dietele hipocalorice, hipoproteine și hiperlipidice ,frecvente în zonele defavorizate economic, cresc riscul de cancer esofagian. Un consum excesiv de grăsimi poate duce la apariția obezității, aceasta fiind un factor favorizant pentru apariția adenocarcinoamelor esofagiene(7).

- **Predispoziția genetică** este suspectată la pacienții cu cancer de hipofaringe și esofag cervical nesupuși factorilor de risc obișnuiți (tutun, alcool). Putem avea de asemenea anomalii genetice la nivelul enzimelor ce determină:

- tulburări în metabolismul tutunului (transformarea derivatilor carcinogeni liposolubili în derivați hidrosolubili cu o buna penetrabilitate intracelulară) și altor carcinogene;

- o sensibilitatea mutagenică cromozomială cu alterarea procesului de reparare a AND-ului.

Polimorfismul genetic al enzimelor implicate în metabolismul alcoolului (ADH1B, ALDH2) este incriminat în procesul de carcinogeneză la nivelul hipofaringelui. Mutații ale genei supresoare p53 au fost detectate în adenocarcinoame, carcinoamele epidermoide și displaziile esofagiene (26). După Twu (2006), într-un studiu realizat în Taiwan pe 53 de pacienți cu cancer de hipofaringe și 53 pacienți control, s-a constatat că polimorfismul p53 codon 72 Pro homozigot este asociat cu un risc crescut de cancer de hipofaringe (28). Identificarea genelor asociate cu tumorogeneza și potențialul metastatic al cancerelor de hipofaringe este importantă în stadializarea pacienților pe grupe prognostice și selectarea celor ce pot beneficia de un tratament agresiv. Cromer (2004) raportează prezența a 19 gene cu modificări de expresie în tumorile precoce hipofaringiene față de țesuturile normale (8). Multiple modificări genetice au fost identificate în carcinoamele cu celule scuamoase ale esofagului (12). (tabel 3)

Gene	Locație	Anormalitatea tumorală	Funcția
DLC1	3p21.3	Stoparea transcripției	Factor de creștere
FEZ1	8p22	Stoparea transcripției	Factor de

			transcripție
c-myc	8q24.1	Amplificare	Factor de transcripție
p16,p15 ARF/CDKN2	9p22	Inhibare homozigotă Promoter metilare	CDK inhibitor (controlul ciclului celular)
Cyclin D1	11q13	Amplificare	controlul ciclului celular
Rb	13q14	LOH Absența expresiei	controlul ciclului celular
TP53	17p13	Mutație punctiformă LOH	Apoptoza, stabilitate genetică,oprire G1
EGFR	17p13	Amplificare supraexpresie	Semnal de transducție
TOC	17q25	LOH	Supresie tumorală

Tabel 3 : Modificări genetice în carcinomul scuamos esofagian (modificat după Hamilton SR,Aaltonen LA, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestiv Sistem, OMS,IACRS 2000,11-19).

Mutațiile genetice au fost observate la pacienții cu cancer primare multiple la nivelul capului și gâtului ca și la pacienții cu istoric familial de cancer în sfera ORL. Aproximativ 35% pacienții cu istoric familial de cancer de cap și gât au al doilea cancer la nivelul tractului aerodigestiv superior. Agregarea familială în cancerul de hipofaringe și esofag cervical a fost evidențiată într-un studiu efectuat de Morita și alții (1998), la Centrul National de Cancer din Kyushu, pe un lot de 167 pacienți. Dintre aceștia 18 pacienți au avut un cancer de căi aerodigestive superioare, 37 pacienți au un istoric familial de cancer de capsii gât, 112 pacienți fără antecedente heredocolaterale de cancer. În studiul respectiv se observă creșterea gradului de risc pentru cancerul de hipofaringe și esofag cervical în special la pacienții cu istoric familial de neoplazie a capului și gâtului. Vârsta de apariție a neoplaziei hipofaringo-esofagiană este mult mai mică la pacienții cu istoric familial (22).

- Prezența unei **patologii asociate** sau premergătoare cancerului de hipofaringe și esofag cervical a fost semnalată în regiunile curisc crescut pentru această localizare tumorală. Este bine cunoscută legătura dintre sindromul Plummer-Vinson(Paterson-Kelly) și cancerul retrofaringian în țările anglo-saxone. Cancerul gurii esofagului pot apare prin degenerescența unui diverticul faringo-esofagian, 2,5% după Picquet (1958) modificări neoplazice anatomopatologice pe o esofagită corozivă, invazia de la un cancer învecinat (extensie locoregională a unei tumori hipofaringiene sau a esofagului toracic, sau metastază la distanță) (25).Prezența unui al cancer la nivelul tractului aero-digestiv superior crește riscul de apariție a unei tumori hipofaringo-esofagiene. Tiloza,hipercheratoza palmoplantară, a fost asociată cu cancerul spinocelular de esofag cervical. Refluxul gastro-esofagian, achalazia, obezitatea, esofagul Barrett sunt incriminate în creșterea riscului de apariție a adenocarcinoamelor esofagiene.

- Apariția cancerului de hipofaringe și esofag cervical în contextual infecției cu **HPV** nu a fost demonstrată , studiile fiind controversate. Totuși în 20-66% din carcinoamele spinocelulare esofagiene din zonele cu risc crescut din China s-a descoperit prezența de AND viral HPV .Principalele tulpini implicate sunt HPV 16 și 18. Diferențele dintre ratele de implicare a HPV în morfogeneza cancerului spinocelular esofagian sunt explicate de tehnicile diferite de detecție aplicate pe grupe populaționale cu risc variat. Studii recente relevă și rolul protector al **Helicobacter pylori gastric** față de apariția adenocarcinoamelor esofagiene. Virusul Epstein-Barr este implicat în apariția limfoepitelioamelor hipofaringiene. (11).

3. Epidemiologie experimentală

De-a lungul timpului s-a făcut numeroase experimentele pe animale pentru a putea demonstra implicarea factorilor de risc în etiologia cancerului de hipofaringe și esofag cervical. Alcoolul pur nău este carcinogen prin el însuși la animalele de laborator. Efectul carcinogen se datorează leziunilor tisulare (ciroza hepatică) sau facilitării pătrunderii substanțelor carcinogene prin expunere tisulară(cancerale orale,faringiene,esofagiene). Birt (1986) observă interacțiunea dintre deficitul de seleniu și cancer la animale. Dacă pentru tutun s-a demonstrat că inhalarea cronică de fum de țigară duce la apariția modificărilor de tip neoplazic în cazul expunerii cronice la pulberi de azbest, a animalelor de laborator, nu se constată apariția de tumori faringo-esofagiene (2).

Datele prezentate demonstrează necesitatea aprofundării studiilor asupra implicării factorilor de risc în etiopatogenia cancerului de hipofaringe și esofag cervical și a influenței acestora asupra morbidității și mortalității pe medii, grupuri de vârstă și sexe.

Bibliografie:

1. Asakage T, Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases, and drinking, smoking and diet in Japanese men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. - Carcinogenesis - 01-APR-2007; 28(4): 865-74,
2. Birt, D.F.. Update on the effects of vitamins A, C and E and selenium on carcinogenesis. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine,1986,Pp. 311-320
3. Blot WJ: Alcohol and cancer. Cancer Res 1:52 (7 Suppl):2119s-2123s, 1992, Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al.: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 48:3282-3287, 1988,
4. Boffetta P. et al., Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland, Cancer Causes and Control 14, Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands: 203-212, 2003
5. Canto MT, Devesa SS: Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States, 1975-1998. Oral Oncol 2002; 38:610-617;
6. Committee on Asbestos: Selected Health Effects, Asbestos: Selected Cancers, 2006,159-170,193-202
7. Committee on Comparative Toxicity of Naturally Occurring Carcinogens, National Research Council, Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet: A Comparison of Naturally Occurring and Synthetic Substances,1996,pp.61-62,97-98
8. Cromer A Identification of genes associated with tumorigenesis and metastatic potential of hypopharyngeal cancer by microarray analysis. - Oncogene - 1-APR-2004; 23(14): 2484-98
9. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. 1994. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. BMJ 309(6959):901-1
10. Florea I., Mihai Carmen, Aldea C. , Cancerologie-elemente de diagnostic și tratament, Editura Național, 1999, 101-112,127-137.
11. Hamilton SR,Aaltonen LA, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestiv Sistem, OMS,IACRS 2000, 20-22
12. Hamilton SR,Aaltonen LA, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestiv Sistem, OMS,IACRS 2000,11-19
13. Hoffman HT: The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124:951-962.
14. INSERM (1997) Effets sur la sante' des principaux types d'exposition á l'amiante. Rapport établi a` la demande de la Direction des Relations du Travail et de la Direction Ge'ne'rale de la Sante'. Paris:Editions INSERM.,

15. International Agency for Research on Cancer (1992) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 54: Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong, Inorganic Acids; and Other Industrial Chemicals. Lyon: International Agency for Research on Cancer
16. International Agency for Research on Cancer: Alcohol Drinking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, vol 44. IARC, Lyon, 1988
17. Jaskiewicz, K., W.F.O. Marasas, J.E. Rossouw, F.E. Van Niekerk, and E.W. Heine Tech. 1988. Selenium and other mineral elements in populations at risk for esophageal cancer. *Cancer* 62:2635-2639
18. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M. 2006. Cancer statistics, 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 56: 106-130
19. Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, Kazerouni N, Kromhout H, Hoar-Zahm S (1998) Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 55: 1–12, 8.
20. Lefebvre J.-L., Chevalier D., *Cancer de l'hypopharynx*, EMC-Oto-rhino-laryngologie 1 (2004) 274–289
21. Miron L. , *Oncologie Generală*, Editura Egal-2000, 16-26
22. Morita M., Kuwano H., Nakashima T., Taketomy A., Baba H., Saito T., Tomoda H., Egashira A., Kawaguchi H., Kitamaru K. , Sugimachi K. - Family Aggregation Of Carcinoma Of The Hypopharynx And Cervical Esophagus: Special Reference To Multiplicity Of Cancer In Upper Aerodigestive Tract, *Int. J. Cancer*: 76, 468–471 ,1998
23. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J., *Cancer incidence in five continents*, VI. Lyon: IARC Scientific Publications; 1992
24. Pfizer DG, Hun KS, Lefebvre JL. 2004. Cancer of the hypo pharynx and cervical esophagus. In: *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 2nd edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins. Pp. 404-454
25. Picquet JJ, Benoit M.- Diverticules pharyngo-œsophagiens cancérisés, *J.F. ORL* 1958,75,539-548
26. Samuel Wilson, Lovell Jones, Christine Couseens, and Kathi Hanna, *Cancer and the Environment: Gene-Environment Interactions*, Editors, Roundtable on Environment Health Sciences, Research, and Medicine. 2002, pp.17-22
27. Susan J. Curry, Tim Byers, and Maria Hewitt, *Fulfilling the Potential for Cancer Prevention and Early Detection*, Editors- National Research Council, pp.41-87, 2003
28. Twu CW, Association of p53 codon 72 polymorphism with risk of hypopharyngeal squamous cell carcinoma in Taiwan.- *J Formos Med Assoc* - 01-FEB-2006; 105(2): 99-104
29. US DHHS. 1990. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health
30. Yang CS. Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer Res* 1980;40:2633–2644

Director de Proiect

Data. 18.dec.2013

Sef lucrari Dr. **Berteşteanu Şerban Vifor Gabriel**