

Raport Științific la
Contractul de cercetare, nr 3622/11.09.2013 obținut prin competiție,

**„LIMFADENECTOMIE CERVICALĂ PROFILACTICĂ
LA PACIENTII CU NEOPLASM LINGUAL IN STADIUL
T1-T2N0,,
PROIECT DE CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ**

1. DATE GENERALE

- a) Denumirea proiectului: „LIMFADENECTOMIE CERVICALĂ
PROFILACTICĂ LA PACIENTII IN STAGIUL T1-
T2N0” (LCPST12)
- b) Elaborator/Director de proiect : Wira Grup SA/Dr. Grigore Raluca
- b) Beneficiar : Alfa Brio Medical
- c) Finantare : Din fonduri proprii
- d) Mod de acordare a contractului : Prin competiție
- e) Amplasamentul România, București
- f) Tema, cu fundamentarea necesității și oportunității investiției:

**Scopul proiectului de cercetare (a investiției) : „Limfadenectomie cervicală
profilactică la pacienții cu neoplasm lingual in stadiul T1-T2N0 - LCPST12”**

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 (LCPST12).

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 strânsă a activităților de cercetare-dezvoltare și inovare cu politica industrială a României și întărirea pe termen lung a legăturii între sectorul de cercetare-dezvoltare și mediul economic prin:
 - dezvoltarea mecanismelor care asigură transferul tehnologic în economie
 - încurajarea participării sectorului privat în activități de cercetare-dezvoltare și inovare
 - majorarea cheltuielilor totale destinate sectorului de cercetare-dezvoltare din fonduri bugetare la 1% PIB până în 2010

La nivelul Uniunii Europene, pe baza Strategiei Lisabona revizuită, știința și tehnologia sunt considerate adevăratele instrumente cheie pentru viitorul european, fapt stipulat în 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 support research
- direcțiile privind rolul cercetării și inovării în stabilirea noilor linii directoare integrate pentru creșterea economică și crearea de noi locuri de muncă pe perioada 2005 – 2008. Comunicatul CE - EC COM 488 final/ 2005 – More Research and Innovation-Investing for Growth and Employment 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 și implementarea unor tehnologii medicale avansate în domeniul cancerului cervical;
- lipsa fondurilor alocate realizării unei infrastructuri, dotată și amenajată corespunzător pentru a genera prin cercetare metode și proceduri clinice menite să conducă la creșterea competitivității economiei naționale;
- caracterul de noutate al noilor tehnologii medicale apărute în ultimii ani, a făcut ca acestea să nu se prolifereze în masă, acestea sunt mai scumpe, cer mai multă pregătire de specialitate.

Necesitatea și oportunitatea proiectului de cercetare – a investiției.

În prezent, în România, în cadrul a catorva spitale clinice există doar câteva unități independente pentru cancerul cervical. Acestea nu pot să satisfacă decât o cazuistică limitată, de regulă locală.

Decalajul care se manifestă în organizare, colaborare și dotare, față de unități similare din UE face ca o serie importantă de cazuri clinice să nu poată fi realizate în România.

Prezentul proiect își propune înființarea unui Centru de cercetare în tehnici pentru epidemiologia cancerului cervical care va concentra și valorifica în mod optim potențialul științific și 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 limfotomie cervicală;

- dezvoltarea software de monitorizare complexă a condițiilor din mediul de dezvoltare a cancerului cervical;
- dezvoltarea procedurilor clinice de obținere a structurilor biocompozite, ca suport pentru diagnosticarea și tratarea cancerului cervical.

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

- prin crearea unui centru de diagnosticare și tratare a cancerului 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 cervical.

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

INTRODUCERE

Prezența metastazelor ganglionare reprezintă cel mai important factor de prognostic pentru carcinoame ale limbii (1). Rata de vindecare este de 50% mai mică în ~~prezența~~ metastazelor regionale și rata de supraviețuire de cinci ani este de sub 20% din această categorie de pacienți (2).

Strategiile terapeutice curente vizează administrarea ganglionilor limfatici laterocervicale la pacienții N0 sunt extrem de controversate. Rezultatele numeroaselor studii care au încercat să formuleze o strategie terapeutică fără echivoc sunt contradictorii la cele mai buneși există câteva situații prețioase în care se ajunge la un consens relativă între două studii diferite.

Terapeutică a pacienților N0 constă în una dintre următoarele opțiuni:

- expectativa vigilență, unde limfadenectomia terapeutică este neapărat efectuată în metastazele regionale eveniment sunt detectate

SAU

- limfadenectomia profilactică cu examen histopatologic al tesutului nodal eliminat

Fiecare dintre aceste metode are susținătorii și detractorii săi , deși cei mai mulți autori recunosc că limfadenectomia profilactică nu joacă un rol de diagnostic terapeutic important , ca prezentul articol trebuie să demonstreze . Există o ~~metodă~~ unei metode de diagnostic non - invaziv , cu o mare sensibilitate și specificitate pentru detectarea metastazelor nod limfatici de col uterin ar simplifica , probabil, decizia cu privire la modul corect de a trata pacientii N0 .

Examinarea clinică (palpare în particular) are o sensibilitate de 70 %și o specificitate de 60 % în detectarea ganglionilor limfatici afectați . Stuckensen ș.a. au comparat eficiența de tomografie cu emisie de pozitroni (PET), ecografie, tomografie computerizată (și CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), în detectarea metastazelor nod limfatici de col uterin. Ei au descoperit că ultrasonografia demonstrat cea mai bună sensibilitate, în timp ce PET a arătat cea mai bună specificitate (3). Alte studii au arătat că un examen clinic aprofundat realizat în asociere cu o scanare CT a majorat rata de detecție a metastazelor laterocervicale la 75% la 91 % (4) . Cu toate acestea, indiferent de priceperea tehnică, mașini CT nu disponibile în prezent sunt capabile să detecteze metastaze ganglionare cu un diametru sub 6 mm .

Există, de asemenea, o serie de argumente în favoarea expectativei vigilenței:

- o creștere a morbidității locale după limfadenectomia
- metastaze regionale pot fi ușor de detectat la pacienții conforme și bine monitorizate

- metastazele oculte sunt detectate la aproximativ 35% din toți pacienții N0, care provoacă unii autori la concluzia că limfadenectomia de col uterin ar reprezenta o procedură chirurgicală inutil în 2/3 din toți pacienții N0.

O meta-analiză a mai multor studii randomizate efectuate de Weiss et al au arătat că expectativa vigilență este de preferat o intervenție chirurgicală atunci când probabilitatea din metastaze oculte este de sub 20%, o situație care este întâlnită de obicei în T1 sau T2 carcinoame anterioare ale limbii cu o tumoră circumferință mai mică de 4 mm (5).

Susținătorii limfadenectomiei chirurgicale susțin că limfadenectomia profilactică poate dovedi util în punerea în scenă de diagnostic și din tumorii. Andersen et al au arătat că 77% din toți pacienții N0 au fost dovedit a avea metastaze ganglionare regionale, după analiza histopatologică a țesutului nodal excizat. 49% din acești pacienți au avut diseminare extracapsulară, care este un factor de prognostic negativ de important (6). Această categorie de pacienți ar putea beneficia de un număr din strategii terapeutice mai agresive (de exemplu radioterapia col uterin extern) mult mai devreme în cursul bolii lor.

MATERIALE SI METODE

Acest studiu format din 86 de pacienți cu T1N0M0 și T2N0M0 carcinoame anterioare din limbii, care au fost diagnosticați între ianuarie 2000 și ianuarie 2005.

Au fost adoptate următoarele criterii de includere:

- pacienții cu carcinom anterioară nou diagnosticat și confirmat histopatologic din limbii
- pacienții cu acest diagnostic care nu au primit tratament
- pacienți care au prezentat cu un singur tumoră malignă la momentul diagnosticului
- pacienții fără metastaze la distanță, la momentul diagnosticului
- pacienții fără contraindicații locale și / sau generale pentru o intervenție chirurgicală

Următoarele categorii de pacienți au fost excluși din acest studiu:

- pacienții care nu au putut fi monitorizați pe întreaga durată a studiului
- pacienții cu metastaze la distanță la momentul diagnosticului

Protocolul de diagnostic pentru toți pacienții a inclus o examinare clinică aprofundată, panendoscopy pentru excluderea tumorilor maligne sincrone, CT și biopsia de col uterin și toraco-abdominal a tumorii lingual. Tumorile au fost organizate în conformitate cu criteriile puse mai departe în 1988 de către Comitetul american mixt pentru Cancer (AJCC) - Otorinolaringologie - Chirurgie capului și gâtului. Ganglionii limfatici au fost organizate de coroborarea datelor obținute din examinarea clinică și CT cervical.

Protocolul terapeutic a constat în:

- o intervenție chirurgicală pentru tumorii primare (glossectomies parțiale sau hemiglossectomies)
- limfadenectomie supraomoidian selectivă în unele dintre pacienții N0
 - această abordare a fost preferată datorită distribuției generale a anterior circulația limfatică lingual - cel mai ganglionare metastazele cervicale din carcinoamele lingvistice pot fi găsite la nivel Ib Ila și a drenaj limfatic
- radioterapie externă a regiunii cervicale în cazul pacienților a căror examene histopatologice demonstrat prezența de metastaze ganglionare regionale

REZULTATE

86 de pacienti cu stadiul T1 - T2 N0 tumori maligne ale limbii au participat la acest studiu , 69 (80.23 %), din care au fost de sex masculin 17 (19,76 %), din care au fost de sex feminin. Vârstele de pacienti au fost între 35 și 73 ani , vârsta medie fiind 53.92 ani (deviația standard : 7.463). Aceste date sunt ilustrate în Tabelul 1.

Rezecția tumorii primare, urmată de unilaterală limfadenectomia laterocervicală supraomohyoidian a fost efectuat la 48 de pacienți (55,81 %), numit de acum înainte "grupul limfadenectomie". În cazul celorlalte 38 de pacienti (44.18 %) incluse în acest studiu, rezeția tumorii primare a fost urmată de observatie clinica de evoluția ganglionilor limfatici laterocervicală - numit de acum înainte "grupul de asteptare vigilent". Pacienți incluși în al doilea grup au fost examinate la intervale și limfadenectomia laterocervicală a fost efectuat în cazul în care / atunci când au fost detectate metastaze laterocervicală. Diagnosticul de metastaze laterocervicală a fost făcută de examen clinic (palpare) și confirmat prin CT scaneaza.

Iradieria regiunii cervicale a fost efectuat în fiecare pacient cu ganglioni limfatici laterocervicală - adică la pacienții cu un diagnostic pozitiv histopatologic a metastazelor după limfadenectomie ("pacienți false N0") și la pacienții din grupul de expectativa vigilentă care au dezvoltat noduri clinic pozitive, care ulterior au fost disecate. Doza de radiații primită a fost între 30 și 50 Gy.

Examenul histopatologic al ganglionilor limfatici scoși la pacienții din grupul cu limfadenectomie a demonstrat prezența metastazelor în 4 din cele 20 de pacienti cu tumori T1 și în 9 din cele 28 de pacienti cu tumori T2. Aceasta înseamnă că 20 % dintre pacienți cu tumori T1 și 32,14 % dintre pacienții cu tumori T2 au fost evaluate în mod fals ca N0 la momentul diagnosticului (**Grafic 1 și 2**).

La sfârșitul perioadei de studiu, 41 de pacienți din grupul limfadenectomie (85,41%) și 15 pacienți din grupul expectativă (39.47%) au fost considerate vindecate. Există o diferență semnificativă statistic în curability între cele două grupuri ($p =$), evident în favoarea grupului limfadenectomie (**Tabel 2**).

Mai mult decât atât, lymphadenectomies succes în acest grup a dus la mai puține recurente regionale, rate mai mici de deces globale specifice, precum și o creștere a duratei medii de supraviețuire. În acest grup, au fost doar 8 recurente regionale, comparativ cu 18 recidive regionale în grupul de expectativa vigilentă. Frecvența de recidive regionale a fost, prin urmare, semnificativ mai mică în grupul limfadenectomie ($p < 0,05$) - adică pacienții din grupul de expectativa vigilentă au fost de cinci ori mai susceptibili de a dezvolta o reapariție regională decât pacienții din grupul limfadenectomie (**Tabel 3**).

Un total de trei cazuri de tumori maligne metacron cu o localizare diferită au fost observate în timpul acestui studiu la doi pacienți din grupul limfadenectomie și la un pacient din grupul expectativă .

Numărul total de decese înregistrate pe parcursul acestui studiu a fost de 22 , inclusiv 7 pacienți din grupul limfadenectomie (14,6 %) și 15 pacienți din grupul expectativă (39,5 %) . Rata de deces la nivel mondial în perioada analizată a fost , prin urmare, semnificativ mai mică în primul grup ($p = 0,0086$). Aceleași diferențe persistă atunci când ratele specifice de deces sunt analizate (**Tabel 4**), cu toate că aceste diferențe nu sunt semnificative statistic .

Principala cauză de deces în ambele grupuri de pacienti a fost legată de recidive locale . Rata specifică de deces prin recurență regională a fost de 6,25 % în grupul limfadenectomie și 31,6 % în grupul de așteptare atentă, așa cum se arată în **Tabelul 4**. Această diferență între cele două grupuri este semnificativă statistic ($p < 0,05$) .

Durata medie de supraviețuire este mai mare în cazul pacienților din grupul limfadenectomie (10 ani), comparativ cu cea a pacienților din grupul expectativă (8.2 ani) . Această diferență semnificativă statistic este ilustrată în **Tabelul 5**.

DISCUȚII

Obținerea de control regional adecvat reprezintă o mare provocare pentru medicii oncologi chirurgicale, datorită influenței sale crucial asupra ratei de supraviețuire a pacienților. Cu toate acestea, protocoale terapeutice specifice care facilitează controlul regional sunt adesea controversate.

Prezentul studiu demonstrează eficiența limfadenectomie la pacienții N0. Un aspect foarte important este reprezentat de prezența metastazelor oculte sau noduri fals negative . Numărul de metastaze cervicale oculte este direct proporțională cu stadiul tumorii. În studiul de față , metastaze oculte au fost găsite în 20 % dintre pacienții cu tumori T1 și în 32,14 % dintre pacienții cu tumori T2. Tratamentul acestor pacienți a fost completat cu iradiere suplimentară a regiunii cervicale. Prin urmare, limfadenectomie profilactică este necesară pentru identificarea tratamentului adecvat ulterior al pacienților cu noduri fals negative limfatici cervicali . Alte studii au publicat date similare, demonstrând în mod eficient că limfadenectomia profilactică este eficientă , deoarece duce de așteptare la mai precise (7), (8).

Rata de recidive locale este mai mică la pacienții cu limfadenectomie profilactică (8,3%) comparativ cu rata mult mai mare întâlnită în grupul expectativă (34,2%). Tratamentul de recidive locale se face după radioterapie și este, prin urmare, de multe ori dificil, cu riscuri intraoperatorii ridicate și morbiditate postoperatorie semnificativă la site-ul chirurgicale.

Recidivele locale au fost, de asemenea, principala cauză de deces în acest grup de pacienți anume în 6,25% dintre pacienții din grupul limfadenectomie și 31,6% dintre pacienții din grupul expectativă.

Eficiența de limfadenectomie profilactice este, de asemenea, susținută de faptul că rata de supraviețuire medie a pacienților din grupul limfadenectomie (9.7 ani) a fost superioară celei de pacienții din grupul de expectativă (7.13 ani).

Mai multe studii au demonstrat că limfadenectomia profilactică este eficientă în scăderea ratei de recurență regională la pacienții cu carcinom de joasă stadiu de limbii, dar nu în mod necesar prelungi durata de viață a acestor pacienți (9), (10), (11), (12), (13). De exemplu, Fleming și Long raportat prezența metastazelor laterocervicale în 14,6% și 42,7% dintre pacienți cu T1 și, respectiv, cu carcinoame T2 ale limbii (2). Kligerman și colab au arătat că limfadenectomia profilactice are un efect benefic nu numai asupra ratei de recidive regionale, dar și asupra ratei de supraviețuire a pacienților cu T1-T2 tumori maligne de limba anterior (13). Yuen și colaboratorii au demonstrat ca pacienții care au fost supuse beneficii limfadenectomia profilactică de la o rată mai mică reapariție locale și, prin urmare, la o reducere a mortalității asociate cu astfel de recidive locale (15).

CONCLUZII

Limfadenectomia cervicală supraomoidiană este necesară la pacienții cu carcinoame T1-T2 N0 de limbii și servește un dublu rol în identificarea metastazelor oculte și în realizarea unui bun grad de control regional. Acest lucru este reflectat de rata de supraviețuire îmbunătățită a pacienților

lymphadenectomized, ca fiind cea mai frecventă cauză de deces în acest grup de pacienți este legat de prezența recidivelor regionale.

TABELE

Tabel 1 – Distribuția grupului de studiu în funcție de vârstă

Limfadenectomie	Număr de pacienți	Varsta medie	Deviatia Standard	Varsta minima	Varsta maxima
Grup cu LND	48	54,23	7,066	38	71
Grup fara LND	38	53,53	8,016	35	73
Lot studiu Total	86	53,92	7,463	35	73

Tabel 2 – Numărul și distribuția de pacienți fără cancer la sfârșitul perioadei de studiu

Sex			Limfadenectomie		Total
			Yes	No	
Femeie	Fara Cancer	DA	6	5	11
		NU	2	4	6
	Total		8	9	17
Barbat	Fara Cancer	DA	35	18	53
		NU	5	11	16
	Total		40	29	69

Tabel 3 – Ratele de recidive locale / regionale

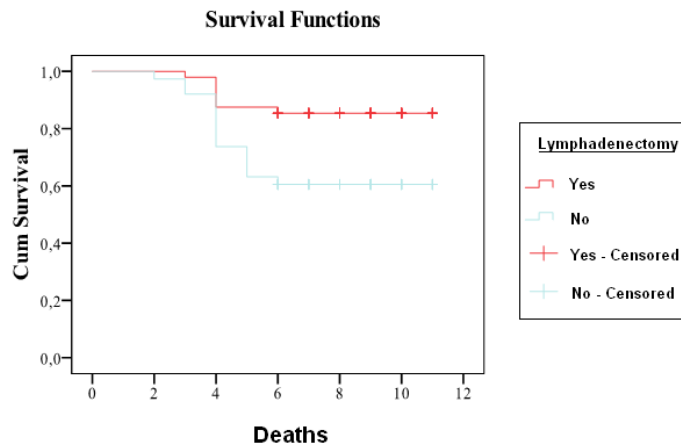
Recidive	Limfadenectomie		p	Riscul de recurență în absența limfadenectomiei
	DA (n=48)	NU (n=38)		
Numărul total de recidive	8	18	0.004 (X ² , Yates corectata)	2.08 (CI95%:1.34-3.23)
Recidive locale	4	3	0.63 (Fischer test exact)	0.95 (CI95%: 0.23-3.98)
Recidive regionale	4	15	0.001 (X ² , Yates corectata)	4.74 (CI95%:1.71-13.10)

Tabel 4 – Corelația dintre rata mortalității specifice în corelare și limfadenectomie

Indicii de mortalitate	Limfadenectomie		p
	DA	NU	
RATA DE MOARTE GLOBALA	14.6	39.5	0.0086
RATA DE DECES DIN CAUZA ALTOR TIPURI DE CANCER (total px)	4.2	2.63	0.587

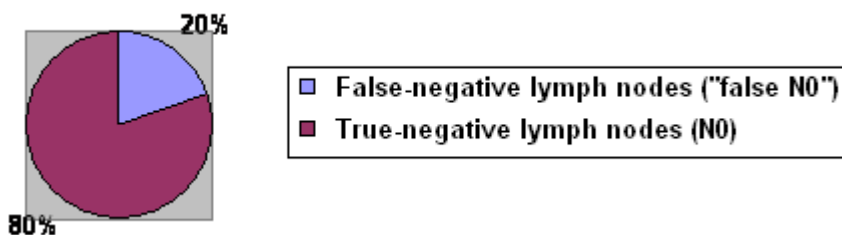
RATA SPECIFICĂ DE DECES DIN CAUZA ALTOR TIPURI DE CANCER (px alt cc)	100	100	
RATA SPECIFICĂ DE DECES DIN CAUZA RECIDIVELOR LOCALE (total px)	4.1	5.26	0.782
RATA SPECIFICĂ DE DECES DIN CAUZA RECIDIVELOR LOCALE (total px)	50	66.7	0.740
RATA SPECIFICĂ DE DECES DIN CAUZA RECIDIVELOR REGIONALE (total px)	6.25	31.6	0.005
RATA SPECIFICĂ DE DECES DIN CAUZA RECIDIVELOR REGIONALE (total px)	75	80	0.725

Tabel 5 – Corelația între durată medie de supraviețuire și limfadenectomia profilactică (evidența pozitiei de testare = 0,009)

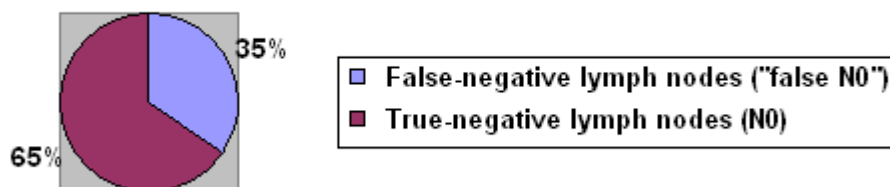


GRAFICE

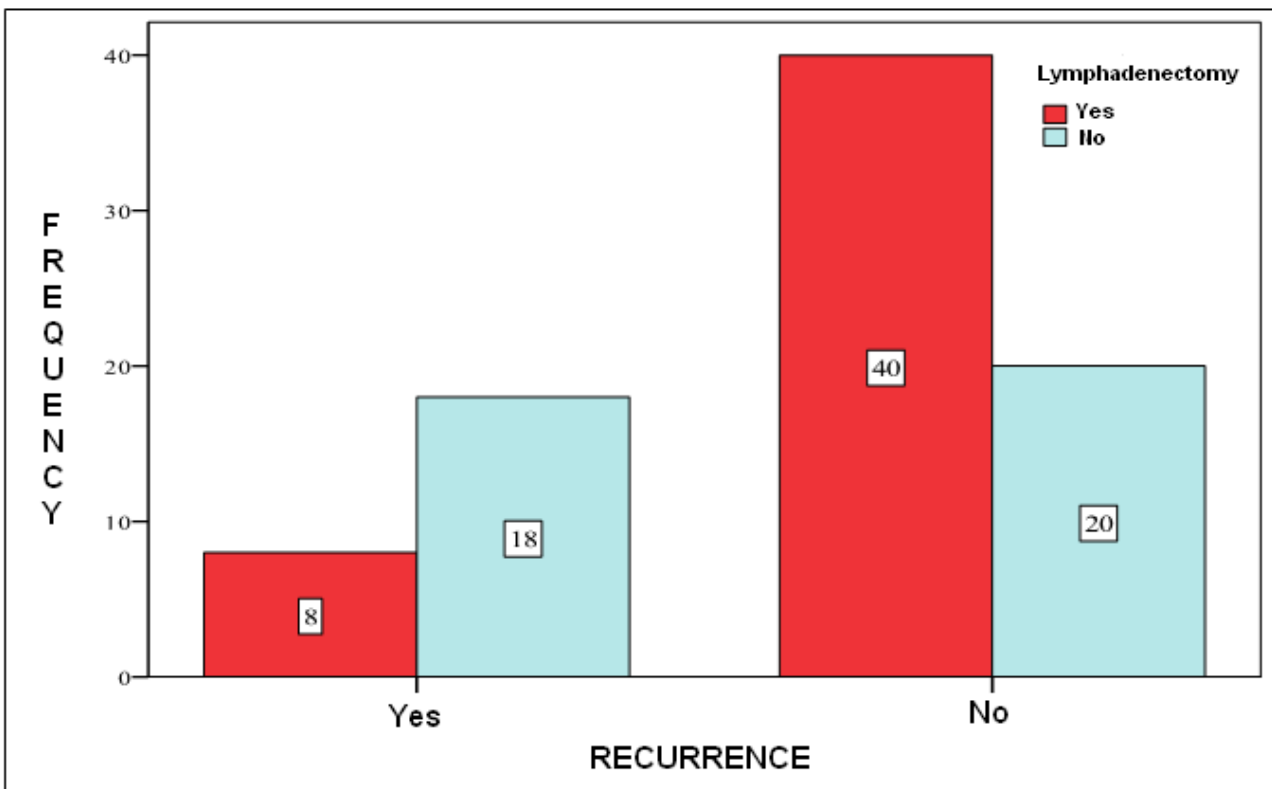
Grafic 1 – Procentul de metastaze ganglionare oculte la pacienții cu tumori T1



Grafic 2 – Procentul de metastaze ganglionare oculte la pacienții cu tumori T2



Grafic 3 – Numărul de recidive regionale



REFERINTE

1. Shah JP. **Patterns of cervical lymph nodes metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract.** Am J Surg 1990; 160: 405-409
2. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias F, Freitas E et al. **Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1T2 squamous cell carcinoma of oral cavity.** Am J Surg 1994; 168: 391-394
3. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. **Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI.** J Craniomaxillofac Surg 2000; 28: 319-324
4. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. **Detection of cervical metastasis. A metaanalysis comparing computer tomography with physical examination.** Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1997; 123: 149-152

5. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. **Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck.** Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1994; 120: 699-702
6. Andersen PE, Cambronero E, Shaha AR, Shah JP. **The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck.** Am J Surg 1996; 172: 689-691
7. Houck JR, Medina JE. **Management of cervical lymph nodes in squamous carcinomas of the head and neck.** Semin Surg Oncol 1995; 11: 228-239
8. Rao RS, Deshmane MS, Parikh HK, Sukthankar PS. **Extent of lymphadenectomy in T3/T4 of the alveolar-buccal complex.** Head Neck 1995; 17: 199-203
9. Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, Shah JP. **Management of occult neck metastases in oral cavity squamous cell carcinoma.** Am J Surg 1993; 166: 380-383
10. O'Brien CJ, Urist MM. **Current status of neck dissection in the management of squamous carcinoma of the head and neck.** Aust N Z J Surg 1987; 57: 501-509
11. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. **Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue.** Am J Surg 1993; 166: 360-365
12. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. **Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 278-282
13. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. **Occult node metastasis in small oral tongue cancers.** Head Neck 1992; 1212: 359-363
14. Yuen APW, Wei WI, Wong YM, Tang KC. **Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma.** Head Neck 1997; 19: 583-588

Director de Proiect

Data 11 sept 2013

Sef lucrari Dr. **Grigore Raluca**