

MEDICAL MARKET

Oncologie medicală și Radioterapie

Revista profesioniștilor din Sănătate

2021 - 2022



Conf. Univ. dr. Dana Lucia Stănculeanu

Președinte SNOMR



Prof. Univ. Dr. Cătălina Poiană

Prof. Endocrinologie
UMF „Carol Davila” București,
Membru al Academiei Române
de Științe Medicale



Prof. Carmen Georgescu

Prof. Endocrinologie
UMF „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca



Prof. Univ. Dr. Chiricuță Ioan Cristian

Centrul de Radioterapie
AMETHYST, Otopeni



Prof. Dr. Ioana Lupescu

Șef Clinică RIM,
I.C. Fundeni, București



Conf. Univ. Roxana Irina Iancu

Disciplina Patologie Orală,
UMF “Grigore T. Popa” Iași



Șef Lucrări Dr. Ioana Popa Ilie

UMF „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Prima și singura terapie aprobată pentru pacienții cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CSCC) în stadiu avansat¹

**Un inhibitor PD-1:
Activează răspunsul imun antitumoral al pacienților pentru a le îmbunătăți perspectivele**

PD-1= receptor 1 al morții programate.

LIBTAYO® este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (mCSCC sau laCSCC), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Acest medicament face obiectul unor măsuri de reducere la minimum a riscului. Pentru informații complete, vă rugăm să citiți în întregime Rezumatul Caracteristicilor Produsului Libtayo®. Libtayo® se eliberează cu prescripție medicală restrictivă, PR.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

LIBTAYO[®], un inhibitor PD-1, este primul și singurul tratament autorizat pentru CSCC în stadiu avansat¹

CANDIDAȚI PENTRU LIBTAYO^{®1}

CSCC metastazat

- Metastază ganglionară
- Metastază la distanță

CSCC local avansat

- Pacienți cu CSCC local avansat care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

REZULTATE PRIVIND EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA^a

Date de urmărire până la 2 ani^b

Rate de răspuns:

RRO*: 49,2% pentru grupul 1, 43,6% pentru grupul 2, 41,1% pentru grupul 3^{1,c,d}

Date de urmărire până la 3 ani^e

Rate de răspuns:

RRO*: 50,8% pentru grupul 1, 44,9% pentru grupul 2, 42,9% pentru grupul 3^{2,f,g}

Timpul până la răspuns | Timpul median până la răspuns a fost de **2,1 luni** (IQR, 1,9 - 3,7)

pentru grupurile 1-3 combinate (timpul până la prima evaluare a fost de 8 sau 9 săptămâni, în funcție de grupul de dozare)^{1,2,e}

Durata răspunsului | Durata mediană a răspunsului **nu a fost atinsă** (interval, 1,9 - 34,3 luni) pentru grupurile combinate 1-3^{2,h}

În grupurile combinate 1-3, proporția de pacienți estimată cu răspuns în curs la 12 luni sau mai mult a fost de **87,8%**²

În grupurile combinate 1-3, proporția de pacienți estimată cu răspuns în curs la 24 luni sau mai mult a fost de **69,4%**²



^a Analiza privind siguranța este derivată de la 591 pacienți cu tumori maligne solide în stadiu avansat, inclusiv 219 pacienți cu CSC în stadiu avansat care au primit LIBTAYO[®] în monoterapie, în cadrul studiilor 1423 și 1540. Analiza privind eficacitatea este derivată de la 193 pacienți din studiul 1540.¹

^b Întreruperea datelor a avut loc la 20 septembrie 2018 pentru grupurile 1 și 3 și la 10 octombrie 2018 pentru grupul 2.¹

^c Grupul 1: mCSCC 3 mg/kg Q2W (n=59; ÎI 95%, 35,9%, 62,5%); grupul 2: laCSCC 3 mg/kg Q2W (n=78; ÎI 95%, 32,4%, 55,3%); grupul 3: mCSCC 350 mg Q3W (n=56; ÎI 95%, 28,1%, 55,0%).¹

^d În grupurile 1, 2 și 3, duratele mediane de urmărire au fost de 16,5 luni, 9,3 luni și, respectiv, 8,1 luni.¹

^e Întreruperea datelor a avut loc la 11 octombrie 2019.²

^f Grupul 1: mCSCC 3 mg/kg Q2W (n=59; ÎI 95%, 37,5%, 64,1%); grupul 2: laCSCC 3 mg/kg Q2W (n=78; ÎI 95%, 33,6%, 56,6%); grupul 3: mCSCC 350 mg Q3W (n=56; ÎI 95%, 29,7%, 56,8%).²

^g În grupurile 1, 2 și 3, durata mediană de urmărire a fost de 18,5 luni, 15,5 luni și, respectiv, 17,3 luni.²

^h Pentru grupurile combinate de la 1 la 3, durata mediană de urmărire a fost de 15,7 luni (interval, 0,6-36,1).²

*Criteriul de evaluare primar al studiului conform evaluării centrale independente a fost RRO.

ÎI = interval de încredere; IQR = interval intercuartilic; laCSCC = carcinom cutanat cu celule scuamoase local avansat; mCSCC = carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazate; RRO = rata de răspuns obiectiv; NE = neevaluabil; Q2W = la fiecare 2 săptămâni; Q3W = la fiecare 3 săptămâni.

Referințe:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului LIBTAYO[®] (cemiplimab). Data revizuirii textului: Iunie 2021.
2. Rischin D, Khushalani NI, Schmultz CD, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): longer follow-up. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Virtual Scientific Program; 29-31 May 2020.

Pentru informații complete de prescriere (RCP), scanați codul QR următor:





„Medicul oncolog rămâne în contact permanent cu pacientul pe tot parcursul vieții acestuia”
interview cu **Conf. Univ. dr. Dana-Lucia Stănculeanu**

4

„Remodelarea” în radioterapia unei tumori la nivelul orbitei
Ion Christian Chiricuta, Moga Adrian Ștefan

10

Radioterapia hipofracționată în cancerul capului și gâtului
Dr. Camil Ciprian Mireștean, Conf. Univ. Roxana Irina Iancu, As. Univ. Dragoș Petru Teodor Iancu

18

Tratamentul cu analogi de somatostatina la pacienții cu tumori neuroendocrine
Prof. Univ. Dr. Cătălina Poiană, Dr. Simona Găloiu

24

Perspective actuale în tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice
Prof. Univ. Dr. Carmen Georgescu Șef Lucrări Dr. Ioana Popa Ilie

28

Ce trebuie să știm despre evaluarea IRM multiparametrică a prostatei?
Prof. Univ. Dr. Ioana G. Lupescu

32

Deficitul de Magneziu și patologia digestivă
Conf. univ. dr. Paul J. Porr

34

Alexis Carrel și chirurgia marelui epilon
Ion Christian Chiricuta

36

Aspecte privind îngrijirea paliativă în contextul pandemiei COVID-19
Dr. Petru-Emil Muntean

38



Consultant medical: Dr. Aurora Bulbuc, medic primar Medicină de familie
Editor
Calea Rahovei, nr. 266-268,
Sector 5, București,
Electromagnetica Business Park,
Corp 01, et. 1, cam. 4
Tel: 021.321.61.23
e-mail: redactie@finwatch.ro



ISSN 2286 - 3443

„Medicul oncolog rămâne în contact permanent cu pacientul pe tot parcursul vieții acestuia”

Este un deosebit și rar privilegiu pentru revista Medical Market de a avea un **interviu cu Conf. Univ. dr. Dana-Lucia Stănculeanu**, medic primar oncologie medicală și șef Secție Oncologie Medicală 1 în Institutul Oncologic București.

Dr. Stănculeanu este în prezent președinte al SNOMR și șeful Departamentului de Oncologie Medicală și președintele Comisiei de Oncologie din cadrul CNAS. Este autor și coautor a numeroase publicații românești și internaționale, investigator principal și coinvestigator în multiple studii internaționale multicentrice.

Cum a fost ziua de azi, doamnă profesor Stănculeanu?

A fost aproape o zi obișnuită, doar că nu am avut activitate didactică, dat fiind faptul că studenții sunt încă în vacanță. În ceea ce privește activitatea medicală normală, am primit pacienți care vin la tratament în regim de spitalizare continuă, pacienți în spitalizare de zi și pacienți în regim ambulatoriu pentru diverse rețete, documente medicale, controale. Poate azi mai puțin decât în alte zile, am avut și pacienți pentru studiile clinice care sunt în desfășurare. Ziua a început la ora 8:00 și s-a terminat în jurul orei !6:30.

Cum influențează pandemia activitatea medicului oncolog?

Pentru oncologul medical, pandemia n-a însemnat mai mult decât de obicei. Pacienții noștri au trebuit să fie testați înainte de a intra în spital și de a veni în contact cu restul pacienților din spital, cu excepția celor care au fost vaccinați și nu au simptomatologie. Bineînțeles că activitatea a continuat, poate într-un

altfel de ritm, în sensul că am încercat, cel puțin în prima parte a pandemiei, să reducem timpul de prezență a pacienților în spital, acolo unde s-a putut, schimbând schema de tratament injectabil cu scheme de tratament orale, încercând să ierarhizăm gravitatea pacienților, să acordăm la momentul respectiv mai multă atenție pacienților cu tratamente curative și să scădem timpul de prezență în instituția sanitară a pacienților cu pali-

anunțat că întrerup tratamentul de frica infectării cu SARS Cov2. Lucrurile s-au modificat treptat și practic prelungirea duratei pandemiei a obligat pacientul să revină și să-și reia tratamentul.

Cum apreciați numărul și gravitatea pacienților diagnosticați cu cancer de către medici din alte specialități și trimiși la medicul oncolog în această perioadă?

Acest diagnostic oncologic cu care vin pacienții poate să fie un diagnostic de certitudine sau în curs de a deveni un diagnostic de certitudine. Dar, putem spune că pe perioada pandemiei, tot ce a fost screening sau control de orice fel sau intervenții chirurgicale care au fost amânate. În consecință, am înregistrat mai mulți pacienți ajunși la oncolog în stare gravă. Și, în continuare, ne așteptăm la o rată crescută de pacienți care ajung la noi, din păcate nu în fază de boală incipientă ci avansată.

Cum a evoluat tratamentul cancerului în ultimele decade? Spre ce ne îndreptăm și ce speranțe sunt pentru viitor?

atie. În rest, activitatea a fost constantă și așa spune că, cel puțin pentru oncologul medical, nu a existat o reducere semnificativă a activității. Poate că am stat puțin mai mult în fața calculatorului, încercând să digitalizăm activitatea noastră, inclusiv în sensul unor discuții online cu pacienții, în loc de a-i primi în cabinet. Dar așa spune că mai degrabă o parte din pacienți au evitat să vină în clinică sau au

Oncologia s-a schimbat foarte mult în ultimele decenii, inclusiv oncologia medicală, iar durata de supraviețuire a pacientului oncologic a crescut și mă refer la pacienții cu boală metastatică, boală gravă, și nu la cei cu tratament adjuvant a caror boala poate fi vindecabilă. Dacă ne referim la tratamente așa spune că în oncologia medicală nu se mai aplica dogma „one size fit all” de-





DANSON srl

E-mail: office@danson.ro

http: www.danson.ro

0722 193 667

Near Infrared Imaging

Vein-Eye® CARRY

Vein-Eye Carry este un dispozitiv care facilitează localizarea venelor, ajutând medicii în procedeele de transfuzii intravenoase. Dificultatea localizării venelor poate apărea la pacienții vârstnici, nou-născuți, obezi, diabetici, cu pilozitate excesivă sau ten închis.



Conectarea Vein-Eye Carry cu ajutorul unei tablete, prin intermediul USB

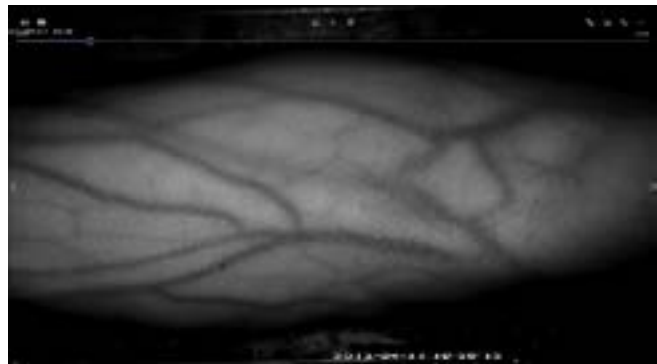
Prelungirea timpului de îngrijire medicală apare la aproximativ 20% din toți pacienții din cauza lipsei de vizibilitate a venelor.

Rata de eșec a punțiilor venoase variază de la 10% la 40% la pacienții cu afecțiuni critice, unde timpul este esențial, iar punțiile venelor sunt dificile.

Datorită greutateii reduse, Vein-Eye Carry este portabil și potrivit atât în centrele medicale, cât și pe transportul cu ambulanța sau folosirea la domiciliu. Camera integrată surprinde imagini full HD cu rezoluția de 1920 X 1080 pixeli cu venele subdermice și adâncimea acestora.



Imagine cu localizarea venelor pe display



Imagine full HD preluată din software-ul dispozitivului

oarece instrumentele cu care oncologul medical tratează pacientul și ele s-au îmbunătățit. Discutăm de terapii personalizate, în care folosim fie markeri biologici fie markeri moleculari, pentru care aplicăm terapii targetate, combinații de terapii țintite, cu chimioterapie, cu imunoterapie, tratamente hormonale etc.. Modalitatea în care tratăm pacientul oncologic este mult schimbată. Tratamentul înseamnă multidisciplinaritate și se aplica inclusiv modalități în care punem diagnosticul, stabilim conduita terapeutică și tratăm pacientul. Toate acestea au dus la îmbunătățirea calitatii vieții pacientului oncologic și la creșterea duratei de supraviețuire a pacientului în stadiul 4 de boală.

Puteți da un exemplu de tratament în echipă multidisciplinară?

În oricare formă de cancer în stadiul 4, pentru a pune diagnosticul ai nevoie de chirurg, de radioterapeut de anatomopatolog sau de colegi din alte specialități mai ales pentru terapiile targetate sau imunoterapie, datorită reacțiilor adverse care trebuie diferențiate de evoluția de boală. Ai nevoie de chirurg pentru boala oligometastatică, ca să îndepărtezi o metastază unică și practic să transformi tratamentul pacientului și perspectiva de tratament a bolii metastatice într-un tratament adjuvant. În oricare din formele de cancer se poate întâmpla să apelezi la toate mijloacele de investigație și terapeutice. Supraviețuirea unui pacient cu boală oncologică metastatică poate să se schimbe de la câteva luni la ani de zile foarte prețioși, cu o calitate bună a vieții, dusă în condiții de normalitate.

Care sunt cancerurile cele mai ușoare și care sunt cele mai necruțătoare?

Toate cancerurile sunt mai ușoare și toate pot fi necruțătoare, funcție de stadiul în care se descoperă boala, de modalitățile și perspectivele de tratament. Orice cancer de care crezi că este floare la ureche poate să devină necruțător. Orice formă de cancer poate să evolueze diferit de cum te aștepti. Singura regulă în cancer este să poți să pui diagnosticul în formă incipientă a bolii, să încerci să o previi și să eviți boala.

Ce mijloace profilactice există pentru descoperirea prematură a cancerului?

Există programe de screening în România și ele funcționează. Dar atunci când discutăm de screening ar trebui să discutăm de o grămadă de lucruri. Screening-ul nu înseamnă numai că pacientul află că are sau nu are cancer. Dacă prin screening se găsește o leziune precanceroasă care poate să se transforme ca să eviți boala trebuie s-o tratezi. Deci, screeningul înseamnă o perspectivă care să acopere nu numai depistarea dar și tratamentul formelor de boală precanceroasă. Deci, este nevoie de o rețea complexă, o populație targetată pe care vrei s-o screen-ezi, pe care vrei s-o cunoști și s-o ai cartografiată și pe care după aceea s-o poți s-o urmărești. Nu-i un lucru foarte ușor, pentru că este nevoie de o armată de profesioniști, începând de la cei care fac "awareness", care prezintă ceea ce înseamnă un screening și de ce trebuie să se facă, până la cei care tratează. Abia atunci putem discuta de un succes al unei campanii de screening. Pentru asta avem nevoie de multă coerență în aceste programe, cu continuitate pe o perioadă lungă de timp, cu controale periodice a populației targetate.

Pentru următorii ani se așteaptă o descoperire care să ducă la succese remarcabile în tratamentul cancerului?

Vindecarea ține de noi. Orice descoperire în medicină poate să scadă rata de deces sau să crească șansa de supraviețuire. Nu cred că vom găsi pilula care să vindece cancerul. Dar, cu certitudine, în timp vom reuși să vindecăm cancerul dacă învățăm să îl tratăm și dacă învățăm populația să evite factorii de risc, să se controleze periodic și mai ales să poată fi depistată precoce boala.

Cum stă România din punct de vedere al incidenței cancerului?

România este fruntașă la cancerul pulmonar, la cancerul de col uterin, în rest se încadrează în valori medii raportat la factorii de risc. Oricine poate să vadă dacă intră pe www.globocan.com cum stă România.

Partea tristă este că pentru România nu există Registrul de cancer și tot ce avem este doar o estimare. Nu avem programe coerente de screening, ceea ce se reflectă în incidența și datele de supraviețuire și mortalitate.

Am o părere bună despre medicii români dar este numărul medicilor raportat la populație unul normal? Pentru un act medical de calitate medicul trebuie să aloce suficient timp atât pacientului dar și studiului necesar actualizării permanente a cunoștințelor sale medicale. Avem deci destui medici?

Cu certitudine așa este, medicul român vede foarte mulți pacienți, de multe ori dublu sau triplu sau chiar mai mult decât standardul normal. Și nu doar că vede pacienții dar fiecare procedură este însoțită de o grămadă de acte birocratice care stau tot în sarcina medicului. Și atunci, timpul rezervat pacientului se micșorează și mai mult. Rămâne mai puțin timp pentru relația dintre medic și pacient.

Deci avem atât număr mare de pacienți cât și o birocrație stufoasă pe care trebuie s-o îndeplinim. Medicul ar trebui să aibă permanent lângă el, nu doar un asistent medical dar și un registru care să scrie ceea ce medicul îi dictează. În România, de obicei medicul le face pe toate.

Medicul român poate fi bine documentat, poate fi chiar și talentat în meseria pe care o practică dar dacă face și treabă de asistent medical și treabă de registru, aceste activități mănâncă timp. Ar trebui mai mult personal auxiliar care să degrezeze medicul de aceste activități, să-l ajute în partea de scriptologie și de evidență.

Trebuie medicul oncolog să fie înarmat cu nervi de oțel, să aibă un psihic perfect în fața unor pacienți de multe ori condamnați?

Medicul oncolog rămâne în contact permanent cu pacientul pe tot parcursul vieții acestuia. Noi și în cancer discutăm de vindecare ca și în alte specialități sau discutăm de cronicizarea bolii, de bucuria oncologului de a-și conduce pacientul pe toată perioada vieții și de multe ori ei sunt amândoi tineri și îmbătrânesc împreună și asta este o mare consolă pentru medic și poate și pentru pacient.

Oncologia, specialitatea care se ocupă cu tratamentul cancerului, este una dintre cele mai dinamice ramuri medicale în cadrul **Centrului Medical Topmed**.

Asigurăm toate serviciile conexe necesare oncologiei la cele mai înalte standarde: analize medicale de laborator, imagistică medicală - ecografie, radiografie, mamografie, computer tomografie, rezonanță magnetică nucleară, osteodensitometrie și consultații interdisciplinare în 30 de specialități medicale.

Pentru pacienții oncologici utilizăm ultimele tratamente aprobate în România ca fiind cele mai inovatoare și eficiente, fie că vorbim de terapii moleculare țintite, fie că vorbim de imunoterapii.

Tratamentul cancerului este complex și include o colaborare strânsă între membrii unei echipe medicale multidisciplinare. Există trei metode principale de tratament al cancerului:

- **chirurgia**, operația sau intervenția chirurgicală, de îndepărtare a tumorii
- **tratamentul medicamentos**, chimioterapia sau terapia citostatică și
- **radioterapia**, tratamentul cu radiații ionizante, denumite în limbajul nemedical - tratamentul cu raze. În majoritatea cazurilor este folosită o combinație între aceste tratamente, dar ele se pot folosi și singure, tratament exclusiv.

Toate aceste metode terapeutice de oncologie, radioterapie și chirurgie se pot efectua în cadrul Spitalului Topmed la cele mai înalte standarde. Tratamentele de Oncologie, Radioterapie și Hematologie se efectuează în regim ambulator, complet gratuit cu decontare prin Casa de Asigurări de Sănătate.

Noi utilizăm în cadrul tratamentului oncologic, cele mai noi și mai eficiente mijloace terapeutice: **chimioterapia**, care se folosește în marea majoritate a localizărilor însă cu efecte secundare importante uneori, **hormonoterapia**, în cancerele hormono-dependente cum ar fi de sân și prostată, **imunoterapia**, care acționează prin modularea răspunsului imun și se folosește cu succes în cancerele bronho-pulmonare, de piele, renal și de vezică urinară sau **terapia moleculară țintită**, în funcție de prezența sau absența unor mutații, cunoscut fiind caracterul de transmitere familială a multor cancere, cum ar fi cel de sân și colo-rectal.

Tratamentul prin radioterapie este asigurat gratuit de un medic radioterapeut. Tratamentul este plănuțit cu grijă pentru fiecare pacient în parte de o echipă formată din medici, fizicieni, tehnicieni și asistenți medicali.

Laboratorul de Radioterapie este dotat cu două acceleratoare liniare de ultimă generație.

În cadrul Spitalului Topmed puteți beneficia de radioterapie externă de tip IMRT/VMAT- cele mai moderne tehnici de iradiere.

Misiunea Topmed este de a reda sănătatea pacienților noștri și de a le ameliora suferința folosind tehnici de ultimă generație și bazându-ne pe experiența unei echipe medicale valoroase. Scopul nostru este să oferim un act medical, adecvat, precis și echilibrat.



Spital Tg. Mureș
- Str. Dorobanților
nr. 1-11 tel.: 0265-
225002, 0728-800699,
fax: 0265-210342

Spital Sighișoara
- Str. Morii Nr. 28,
tel.: 0365-882901,
0737-998699, fax:
0365-882901

Spital Reghin
- Str. Mihai Viteazul
Nr. 105, tel.: 0365-
455500, 0735214457,
fax: 0365-455768

Policlinica Dacia
Tg. Mureș
- Str. Brașovului Nr. 2,
Etaj I, tel.: 0365-430280

Fizioterapie
Tg. Mureș - Strada
Nicolae Bălcescu
nr. 48, tel.: 0365-430603

HyperArc ajută programul de radiochirurgie al spitalului comunitar să aibă succes pe o piață extrem de competitivă

Colaborarea între neurochirurghi și echipa de radiochirurgie contribuie la succes

HyperArc®, sistemul de radiochirurgie de înaltă definiție al Varian, o companie Siemens Healthineers, livrat de platforma Edge® ajută programul de radiochirurgie al spitalului Good Samaritan, un spital comunitar cu 408 paturi din West Islip, NY, să aibă succes pe piața extrem de competitivă din New York City (NYC). Spitalul Good Samaritan este unic prin faptul că este unul din doar două centre de tratament din regiunile New England și mid-Atlantic ce combină HyperArc pe platforma Edge. Este și primul centru de tratament oncologic din New York care oferă tratament prin radiochirurgie stereotactică (SRS) folosind tehnologia HyperArc.

În calitate de membru al Catholic Health Services din Long Island, Spitalul Good Samaritan funcționează cu un buget de marketing mai limitat. „Când am avut ocazia să ne modernizăm dotările, am ales HyperArc pe platforma Edge, deoarece ne-am dorit să putem concura cu platformele Cyberknife® și Gammaknife® ale spitalelor mai mari,” a declarat Johnny Kao, MD, președintele departamentului de oncologie radiologică de la Good Samaritan. „HyperArc pe platforma Edge ne permite să fim competițivi din punct de vedere al calității. În plus, neurochirurgii noștri au o excelentă reputație la nivel local ceea ce ne permite să menținem un program activ de radiochirurgie fără campaniile de marketing pe care sisteme medicale mai cunoscute la nivel național și le pot permite.” Spitalul Good Samaritan concurează pentru pacienți cu diferite sisteme medicale mari și foarte cunoscute din zona foarte populată a NYC. Unele dintre ele comercializează servicii de radiochirurgie destinate direct pacienților prin reclame la TV și la radio.

La Spitalul Good Samaritan, HyperArc este folosit pentru a trata o gamă largă de afecțiuni, inclusiv tumori cerebrale primare și metastaze cerebrale, precum și afecțiuni benigne precum meningioame și malformații arterovenoase. Platforma Edge poate trata și tumori la nivelul întregului corp. „Modul HyperArc de pe sistemul Edge are flexibilitatea să satisfacă nevoile comunității”, a remarcat Dr. Kao.

Un sistem Edge dotat cu HyperArc este ideal pentru a ajuta spitalele comunitare mai mici să implementeze programe SRS la o scară mai mică și mai eficientă în ceea ce privește costurile, în același timp oferind un tratament de înaltă calitate. Sistemul Edge este o soluție la cheie concepută pentru a oferi tratamente radiochirurgicale cu o viteză și o precizie uimitoare. Este optimizat pentru a livra distribuțiile unor doze extrem de conforme tumorilor la plămâni, creier, coloana vertebrală și altor zone ale corpului pentru care se recomandă radiația.

„Sistemul Edge are tehnologii uimitoare, precum monitorizarea suprafeței optice; un colimator multilamelar de înaltă definiție; o tomografie computerizată cu fascicul conic (CBCT) cu o rată foarte mare de dozare; și o masă robotică cu șase grade de libertate”, a declarat Dr. Kao. „Este o suită fenomenală de tehnologii într-un singur sistem.”

HyperArc oferă economii de timp și de costuri atunci când furnizează tratament cu izocentru unic al mai mul



tor metastaze la nivelul capului sau gâtului. Simplul său flux de lucru „cu un singur clic” automatizează multe procese, sporind în mod semnificativ eficiența și permițând medicilor să finalizeze un tratament HyperArc – chiar și pentru mai multe metastaze — într-un interval de timp de 15-20 minute. „Fiind un spital comunitar, nu avem toate resursele pe care le are un spital universitar”, a precizat Xuemin Ren, PhD, medic radiolog la Good Samaritan. „HyperArc este foarte simplu și foarte automatizat, de aceea tratamentul SRS cu HyperArc este ușor de implementat. Planificarea este rapidă și ușoară iar tratamentul este mai rapid.”

Eficiența pe care HyperArc o oferă poate fi și în beneficiul pacienților. Symeon Missios, medic, un neurochirurg la Good Samaritan cu o sub-specializare în oncologie neurochirurgicală și managementul radiochirurgical al tumorilor cerebrale, a explicat, „Am avut pacienți cu 15 leziuni cerebrale metastazice. Nivelul de precizie al HyperArc este excelent, iar durata tratamentului scade în mod semnificativ – astfel de pacienți pot fi tratați în sesiuni scurte de 20 de minute, în timp ce cu o platformă de SRS diferită sesiunea de tratament ar dura până la patru ore pentru tot atâtea leziuni. Tratamentele lungi sunt incomode pentru pacient; deseori aceștia trebuie să se așeze sau tratamentul trebuie oprit pentru a le oferi pauze”, a adăugat dr. Missios. „Le spun pacienților că, cu HyperArc, nu trebuie puși într-un cadru, acesta fiind un alt avantaj.”

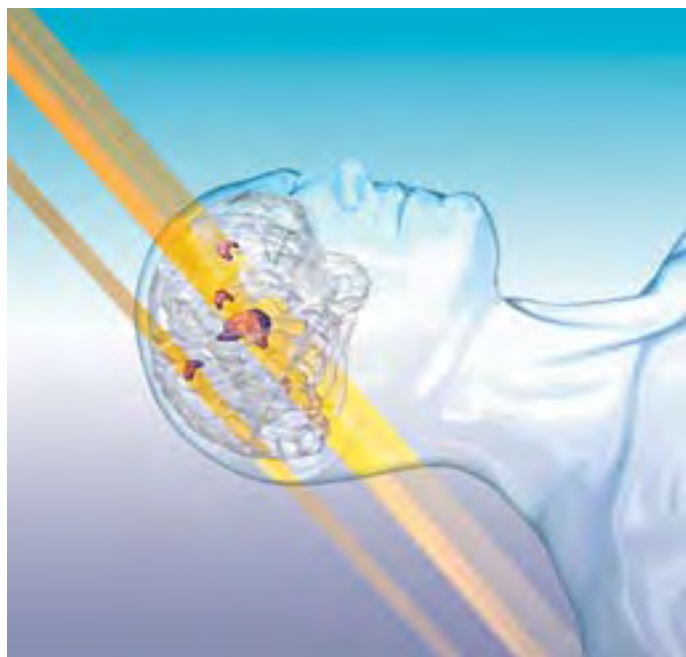
Conform dlui dr. Kao, în ciuda faptului că este o piață extrem de competitivă, HyperArc pe platforma Edge a contribuit la recenta dezvoltare a practicii radiochirurgiei comunitare de la Spitalul Good Samaritan, în special în ceea ce privește tratamentele cu o singură fracțiune. Numărul de proceduri cu o singură fracțiune a crescut cu peste 500% din 2018 până în 2019. „Înainte, pacienții erau chemați la 3 sau mai multe vizite. Acum, cu HyperArc, am putut spori accesul la SRS prin doză unică, ceea ce în mod evident este mai convenabil”, a afirmat dr. Kao.

Mulți pacienți cu cancer la creier sunt trimiși la centrul de radiochirurgie de la Good Samaritan de către neurochirurgi sau oncologi. După intrarea în funcțiune a HyperArc pe platforma Edge în Mai 2019, trimerterile de la neurochirurgi au crescut cu peste 50 la sută. Alți specialiști de la Catholic Health Services din Long Island își trimit de asemenea pacienții la echipa de radiochirurgie de la Good Samaritan.

În 2019, Catholic Health System din Long Island a construit un nou institut oncologic la Centrul medical al spitalului Good Samaritan, concentrat pe o abordare multidisciplinară și pe îmbunătățirea rezultatelor tratamentelor.

Centrul de tumori cerebrale de la Good Samaritan, coordonat de dr. Missios și de dr. Boramir Darakchiev, doi neurochirurgi cu stagii de pregătire în oncologie neurochirurgicală, oferă tehnologii chirurgicale și radiochirurgicale de ultimă generație. „Neurochirurgii noștri sunt extrem de angajați și au inițiativa de a îmbunătăți calitatea pentru a îmbunătăți programul pentru tumori cerebrale”, a afirmat dr. Kao.

Dr. Missios, pe care dr. Kao îl descrie ca fiind foarte „pro-activ, implicat în conturare și prezent permanent la departamentul de radiochirurgie”, a descris în termeni similari colaborarea cu echipa de radiochirurgie ca o relație simbiotică. „Gândim ca o echipă atunci când tratăm pacienții”, a declarat acesta. „Identific obiectivele și structurile cerebrale care trebuie evitate și discut planurile de prescriere și de fracționare cu oncologul radiolog. Fizicianul medical – o parte integrantă din echipă – generează planurile de tratament și desfășoară teste pentru asigurarea calității. Oncologul radiolog și cu mine revizuim împreună planul de tratament. Există o colaborare și o comunicare constantă între toți membrii echipei de radiochirurgie.”



„Remodelarea” în radioterapia unei tumori la nivelul orbitei

Datorită progresului în metodele de diagnostic, de caracterizare a tumorii și progresul tehnic în aplicarea tratamentului (intervenții chirurgicale radicale și radioterapie mai agresivă), noi concepte trebuie dezvoltate. Progresele realizate în aplicarea radiațiilor au făcut posibile noi abordări pentru cancerul local avansat. Procesul de „remodelare” este acum o realitate, iar vindecarea locală a tumorii local avansate doar prin radioterapie cu doze mari este acum posibilă. Pe baza tehnicilor moderne de iradiere, cum ar fi IMRT de tip VMAT, Rapid Arc sau Tomoterapie, distribuția dozei conformă cu forma volumului tumoral și aplicarea de doze totale mari a făcut posibil procesul de „remodelare” la nivelul țesuturilor moi și osos. Vă prezentăm din propria noastră experiență cazul unei tumori și anume un limfom non Hodgkin cu celule B la nivelul orbitei, la care o radioterapie cu tehnică modernă (Tomotherapy) a făcut posibilă „remodeling”-ul structurilor complexe la nivelul orbitei și părților moi ale feței.



Ion Christian Chiricuta

Centrul de Radioterapie
AMETHYST, Otopeni



Moga Adrian Ștefan

Centrul de Radioterapie
Polisano, Sibiu, România

Introducere

Tratamentul pacienților cu cancer local avansat la nivelul orbitei și feței este un subiect mult dezbătut în ultimele decenii. La sfârșitul ultimului deceniu, tratamentul complex a inclus intervenții chirurgicale radicale ca enucleerea, chirurgia plastică reparatorie, chimioterapia și radioterapia. Toate aceste intervenții erau însoțite de efecte secundare accentuate. Noi concepte au putut fi dezvoltate datorită progreselor în metodele de diagnostic, în caracterizarea tumorii și în progresul aplicării tratamentului (chirurgical conservativ sau radioterapie cu doze mari) pentru cancerul localizat la nivelul orbitei și părților moi ale feței.

Frecvența tumorilor orbitale este scăzută, reprezentând doar 0,1% în general și doar 20% a tuturor afecțiunilor manifestate la nivelul orbitei. Cea mai frecventă manifestare tumorală la nivelul orbitei este limfomul non Hodgkin. În general se manifestă la nivelul anexelor oculare, în 45 – 75% a cazurilor fiind limfomul extranodal de zonă marginală. Limfomul folicular se manifestă în 15 – 30% a cazurilor iar limfomul difuz cu celule B se manifestă doar la 10% din total cazuri. Din punct de vedere topografic, în 30 până la 80% din cazuri este afectată conjunctiva, în 10 – 50% țesutul retrobulbar și în 10 – 55% glanda lacrimală. Radioterapia este metoda de elecție în tratamentul limfomelor manifeste la nivel orbital. Multiple studii au raportat rezultate satisfăcătoare prin aplicarea unor doze totale între 24 – 46 Gy în fracționare standard cu 1,8 – 2,0 Gy pe fracțiune. Doza medie totală aplicată este la 32 Gy.

Anatomia orbitei și radiosensibilitatea extremă a diferitelor componente ale orbitei sunt o provocare pentru radioterapie și radioterapeut. Tumorile orbitale ocupă spațiul dintre globul ocular și perețele osos al orbitei. Acestea includ tumorile ochiului ce invadează orbita precum și structurile anexe precum: sinusurile, oasele orbitei și sistemul nervos central.

Vă prezentăm aici evoluția clinică a

unui cancer orbital localizat, retrobulbar, avansat și la nivelul tegumentelor feței la o pacientă în vârstă de 90 de ani, care s-a prezentat în departamentul nostru și a fost tratată printr-o radioterapie IMRT (radioterapie cu intensitate modulată) cu tehnică TOMOTHERAPY la Centrul de Radioterapie POLISANO, Sibiu. Examenul histopatologic și imunohistochimic au clasificat limfomul ca fiind un limfom non-Hodgkin (NHL) cu celule B. Pacienta a avut 2 localizări: una orbitală în dreapta și cealaltă suborbitală și paranasală în stânga. Ambele localizări au fost iradiate în același interval de timp. O remisiune clinică completă a fost obținută pentru tumorile din ambele localizări.

În ultimele decenii, imagistica tumorală prin introducerea tomografiei computerizate (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și a emisiei de pozitroni (PET/CT) a făcut posibil un real progres în radioterapie. De la radioterapia 2D, care a fost o radioterapie standard de rutină, a fost posibilă o tranziție la radioterapia 3D conformală. Frecvența ridicată a efectelor secundare acute și tardive asupra structurilor normale din jurul volumului țintă (globul ocular, nervul optic, glanda lacrimală, ductul lacrimal, genele și sprâncene) au făcut necesare noi dezvoltări. Cel mai important pas înainte a fost realizat prin introducerea conceptului de volum

OMNi
BiOTiC[®]
PANDA



VEDRA
INTERNATIONAL



**INDICAT ÎN CORECTAREA
DEZECHILIBRELOR FLOREI
INTESTINALE ASOCIATE
TULBURĂRILOR ATOPICE**

**PENTRU MAMĂ
ȘI COPIL ÎNCĂ
DIN PRIMA ZI DE VIAȚĂ**

**Pentru sănătatea
florei intestinale**



Acesta este un supliment alimentar. Citiți cu atenție informațiile de pe ambalaj

omni-biotic.ro

Reprezentant autorizat:
SC VEDRA INTERNATIONAL REPREZENTANTA
Strada Doctor Ion Ghiulamila nr 19,
sector 5 Bucuresti, Romania
vedrainternational.eu

Institut
AllergoSan

țintă definit anatomic. Volumul ce include boala microscopică (CTV – clinical target volume), în cazul nostru aici sunt incluse țesutul retro-orbital, ca de exemplu în Boala Basedov și mai rar limfaticele loco-regionale. Țesuturile normale din jurul volumelor țintă mai sus definite pot fi acum bine vizualizate cu ajutorul imagisticii. Conceptul de volume țintă și radioterapie conformă avansată reală pentru a aplica doza curativă necesară la nivelul CTV (tumora microscopică) și GTV (tumora macroscopică) și pentru a reduce doza administrată organelor de risc a fost dezvoltat și aplicat de rutină la sfârșitul anilor optzeci de către echipa condusă de profesorul W. Bohndorf la Universitatea din Würzburg, Germania. Conceptul inițial de definire a volumului țintă în special la tumorile sferei ORL a fost publicat de E Richter și W. Bohndorf în 1986 (1). Dezvoltarea tehnicilor de iradiere conformă pentru acoperirea CTV - ului și GTV - ului și reducerea dozei aplicate organelor cu risc crescut la efecte secundare a fost realizată în departamentul de fizică medicală condus de profesorul J. Richter.

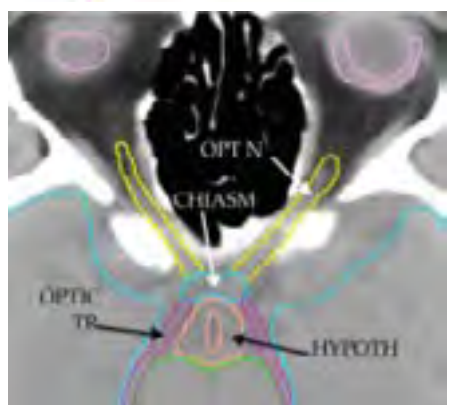
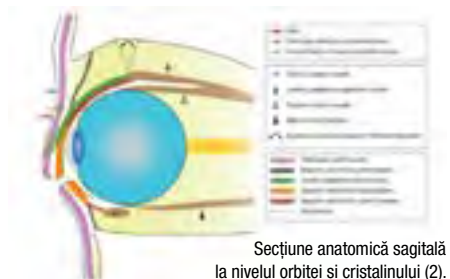


Figura 1. Anatomia orbitei în imagistică (CT) și organele cu risc crescut la efecte secundare produse de radioterapie: glanda lacrimală, cristalinul, nervul optic, chiasma optică, retina și fovea.

Scopul tratamentului cancerului orbital este de a oferi un control al tumorii, care se obține numai prin administrarea unei doze totale mari la nivelul tumorii macroscopice (GTV), doze totale între 25 - 36 Gy în fracționare zilnică standard

de 1,8 sau 2,0 Gy și doze reduse la nivelul organelor cu risc crescut la iradiere (cristalin, glandă lacrimală, nerv optic, retină, chiasmă optică) sunt aplicate.

Remodelarea: aspecte celulare la nivelul matricei extracelulare

Influența radiațiilor ionizante la nivelul celulelor și al țesutului tumoral și al proceselor efectelor primare la nivelul ADN-ului tumoral și efectele secundare însoțitoare sunt reprezentate schematic în figura 2. În partea de sus a imaginii sunt reprezentate cele 4 faze ale procesului de vindecare a leziunilor produse prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și anume faza de hemostază, faza inflamatorie, faza proliferativă și în final faza reparatorie de remodelare tisulară.

În partea de jos a imaginii sunt prezentate schematic procesele biologice ca rezultat al acțiunii radiației asupra ADN-ului tumorii și datorită leziunilor dublu catenare ireversibile, care în cele din urmă facilitează distrugerea celulelor tumorale prin inițierea procesului de moarte celulară denumită apoptoză. Aceste secvențe explică modul în care este posibil contro-

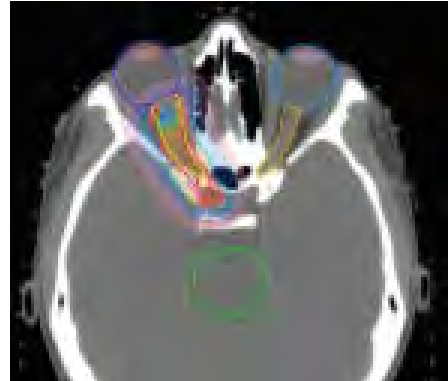
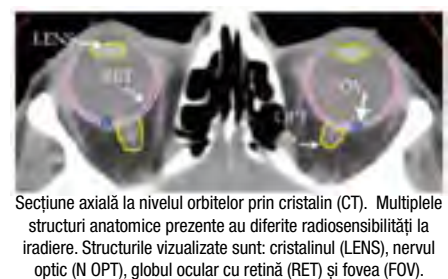


Figura 2. Reprezentarea schematică a acțiunii radiațiilor la nivelul celulelor tumorale (în partea de jos) și a procesului de remodelare și cicatrizare (în partea de sus a figurii) (5).

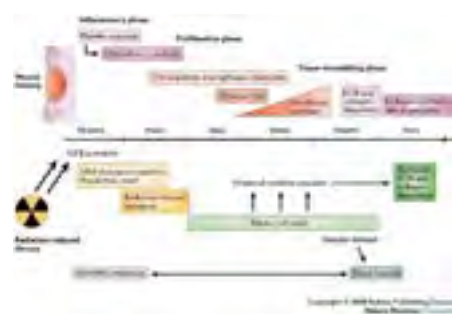


Fig. 2. Reprezentarea schematică a acțiunii radiațiilor la nivelul celulelor tumorale (în partea de jos) și a procesului de remodelare și cicatrizare (în partea de sus a figurii) (5).

Rolul matricei extracelulare și al regulatorilor celulari în plasticitatea celulelor tumorale este redat schematic în figura 3. Distrugerea tumorii în urma iradierii face posibilă refacerea membranei bazale și uneori chiar remodelarea cu restitutie ad integrum în patul tumoral, așa cum este prezentată în figura de mai jos.

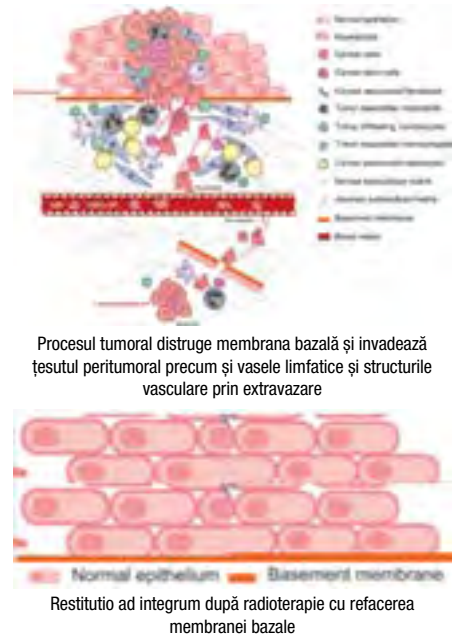


Fig. 3. Reprezentarea schematică a proceselor patofiziologice care demonstrează plasticitatea celulară a celulelor tumorale în procesul de invazie locală și progresia tumorii prin metastazare (în partea stângă) (6) și restaurarea membranei bazale și a epitelului după distrugerea tumorii prin iradiere (pe partea dreaptă)

Procesul de vindecare a plăgilor și de reparare a țesuturilor

Complexitatea „vindecării” după intervenția chirurgicală și procesul de reparare al țesuturilor după radioterapie, cu reprezentarea celor 4 faze ale vindecării, care se suprapun parțial este prezentată în figură (Fig. 4) (7).

„Remodelarea” la nivelul vascular al tumorilor maligne

Progresia tumorală locală este facilitată de producerea unei noi vascularizații

Regulatpro®

Intotdeauna sănătos!



Regulatpro Bio

Regulatpro Bio este produs prin fermentare în cascadă - o metodă unică patentată în anul 2004. Reprezintă concentrat bioactiv care conține fragmente enzimatiche: di-, tri- și oligopeptide, precum și polifenoli, flavonoide și componente probiotice din fructe, miezuri și legume, cultivate în condiții ecologice seminte. Regulatpro Bio reface sinteza enzimelor din organism și mărește producerea de ATP în celule.

- ✓ Reglează procesele biochimice normale din corp
- ✓ Duce la detoxifiere rapidă și eficientă
- ✓ Reduce stresul oxidativ
- ✓ Menține echilibrul acido-bazic în limite fiziologice
- ✓ Stimulează imunitatea nespecifică
- ✓ Reglează și menține flora intestinală normală

Regulatpro Metabolic

Regulatpro Metabolic este un supliment alimentar care activează procesele enzimatiche din corp. La concentratul bioactiv de fragmente enzimatiche din Regulatpro Bio sunt adăugate vitamine din grupul B, vitamina C, vitamina D, minerale și microelemente, care acționează ca și cofactori naturali ai enzimelor sistemice.

- ✓ Influențează metabolismul glucozei
- ✓ Normalizează metabolismul proteinelor
- ✓ Consolidază imunitatea
- ✓ Ajută funcționarea mușchilor și a țesutului conjunctiv
- ✓ Creează o protecție puternică antioxidantă
- ✓ Menține echilibrul electrolic
- ✓ Elimină oboseala
- ✓ Ajută la reducerea greutății

Regulatpro Bio și Regulatpro Metabolic nu conțin coloranți, conservanți, alcool, zahar, gluten, lapte sau potențiatori de aromă, potrivite pentru vegani. O doză de 100 ml Regulatpro Metabolic este egală cu o unitate de pâine.



Fig. 4. Etapele procesului de vindecare după intervenția chirurgicală și radioterapie cu suprapunerea lor parțială (pe scara timpului): hemostază, faza inflamatorie, proliferarea și remodelarea țesuturilor cu acumularea de collagen în fază terminală. (Maynard J. Cum se vindecă rănilile: cele patru faze principale ale vindecării rănilor. Shield Health Care 2015).

cu „vase de neogenează”, așa cum se arată în Figura 5. Vasele de neoformare au o permeabilitate crescută care facilitează procesul de metastazare la distanță. La nivel tumoral sunt prezente mai multe procese ce se desfășoară simultan, precum angiogeneza, limfangiogeneza, permeabilitatea vasculară crescută, cu toate consecințele acestor procese (hipoxie celulară și tumorală, fragilitate vasculară, agresivitate prin invazivitate crescută).

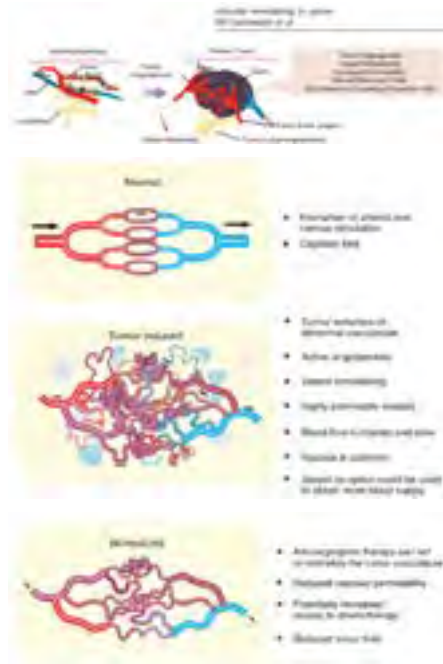


Fig. 5. Procese induse la nivel vascularizației tumorii cu posibilă „normalizare” vasculară prin terapie (chimioterapie și radioterapie) (8).

Acțiunea radioterapiei la nivelul vascularizației tumorale permite „o normalizare” adică o „remodelare” vasculară, cu toate avantajele care rezultă din aceasta (o mai bună oxigenare a țesuturilor, acțiune mai eficientă a citostaticelor și radiațiilor și reducerea hemoragiilor).

Aspecte clinice ale procesului de „REMODELARE”

Tumora la nivelul orbitei cu distrucția anatomiei

Vă prezentăm aici evoluția clinică a unui cancer orbital local avansat la o pacientă în vârstă de 90 de ani care s-a prezentat în departamentul nostru și a fost tratată printr-o radioterapie IMRT cu aparatul TOMOTHERAPY la Centrul de Radioterapie POLISANO, Sibiu. Examenul histopatologic și imunohistiochimic au clasificat limfomul ca fiind un limfom non-Hodgkin (NHL) cu celule B. Pacienta a avut 2 localizări: una orbitală în dreapta și alta suborbitală și paranasală în stanga. Ambele localizări au fost iradiate în același interval de timp. O remisiune clinică completă a fost obținută pentru ambele localizări.

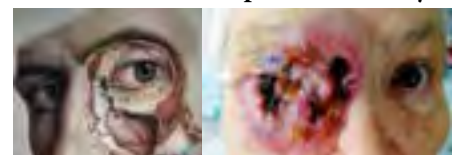
Acest caz demonstrează capacitatea de „remodelare” care există la nivelul țesuturilor sănătoase peritumoral atunci când tumora primară este iradiată cu o doză totală mare și cu o fracționare ce permite controlul tumoral și nu produce efecte secundare la nivelul organelor și structurilor cu risc crescut la doza aplicată. În acest caz, acțiunea de vindecare a fost inițiată și completată de activitatea macrofagilor și stimularea fibroblaștilor prezenți la acest nivel, cu rol și în limitarea efectelor secundare. Acțiunea fibroblaștilor a contribuit la procesul de remodelare cu un rezultat final favorabil în care nu se vad nici cele mai mici semne de cicatrizare. Astfel a fost posibilă „remodelarea” la acest nivel a tuturor structurilor implicate inițial în procesul tumoral: globul ocular, părțile moi ale orbitei și tegumentul feței. Tegumentul este complet refăcut fără formarea unei cicatrici. Efectele secundare acute la nivelul pielii au fost reduse.

În procesul de vindecare, rolul macrofagelor este îndepărtarea celulelor tumorale deteriorate prin lezarea bi-catenară la nivelul ADN-ului tumoral. În acest caz, nu a fost sesizat procesul de fibroză la nivelul patului tumoral. Reacțiile postradice s-au vindecat complet. Volumul țintă a avut 2 componente, și anume tumora macroscopică, evaluată imagistic cu ajutorul unei examinări CT cu și fără substanță de contrast și a unei exami-

nări RMN, deasemenea cu și fără substanță de contrast. Planul de iradiere a fost efectuat și ulterior aplicat la un aparat TOMOTHERAPY (Centrul Poliano din Sibiu) elaborat sub indicațiile dr. Adrian Moga.

Efectele secundare la nivelul țesuturilor orbitei și al tegumentelor au fost reduse. Globul ocular este cel al pacientei.

Există un spectru larg de toleranță la iradiere între diferitele componente ale regiunii orbitale. În timp ce cristalinul, glanda lacrimală sunt cele mai sensibile și funcționalitatea lor este profund afectată de doze peste 10 Gy în fracționare standard, alte structuri ca și nervul optic tolerează doze de până la 40-46 Gy.



Anatomia orbitei și situația clinică inițială
Figura 6. Spațiul anatomic la nivelul orbitei (stanga) și a obrazului dr. Leziunea tumorală la nivelul orbitei dr.(dreapta) înainte de inițierea radioterapiei. Vizibil este procesul infiltrativ peritumoral și necroza accentuată.

Inițierea tratamentului radiologic a fost efectuată prin efectuarea unei examinări CT cu mijloacele de contenție necesare. Tumora macroscopică este delimitată prin conturul roșu iar globii oculari și cristalinul sunt și ele delimitate. Ambele zone cu tumora macroscopică sunt bine delimitate. Planul de iradiere cu informațiile asupra dozelor aplicate și la nivelul structurilor radiosensibile, așa zisa DVH (histograma doză volum) sunt reproduse în figura 7.

Histogramă doză volum (DVH) ce indică dozele aplicate pe volume definite ale structurilor iradiate. De exemplu, volumul țintă (linia roșie) este iradiat cu doză maximală, iar celelalte structuri cu doze mult reduse.

Fig. 8. Delimitarea maselor tumorale prin GTV-ului corespunzător celor două manifestări tumorale (orbita dr. și leziunea suborbitală și paranasală stg.). Planul de iradiere cu distribuția isodozelor și histograma doză volum (DVH). Tumora macroscopică (GTV – ul) obține doza maximă pe întregul volum, în timp ce OR (organe cu risc crescut la iradiere), ca de exemplu globul ocular dr. și stg. sunt subdozate, astfel sunt protejate maximal.

Rezultatul final al radioterapiei limfomului non Hodgkin manifest la nivelul părților moi ale feței și al orbitei drepte înainte și după radioterapie este reprezentat în figura 9.

PowerPICC-catheter (BARD)

- Termen de implantare până în 6 luni
- Cu sau fără heparină
- Substanță de contrast 5ml/s
- Loc.de acces v.cefalică



Vascular access (BARD)

Catetere hemodializa ac+cr

Camere implantabile
heparinizabile/neheparinizabile

Picc-lines
heparinizabile/neheparinizabile

Midd-lines



**SAFETY PORT NEEDLES
PORTURI GROSHONG**
la un pret imbatabil



Tratament post-radioterapie

PROXERA Lipogel Relipidizant



- Stimuleaza hidratarea, restaurand stratul hidrolipidic al pielii si asigurand protectie.
- Asigura reducerea pierderii trans-epidermica a apei.
- Potrivit pentru pielea sensibila (sugari, copii, varstnici) si pentru pielea rosie si iritata.
- Actioneaza ca un "booster", oferind hidratare si protectie de lunga durata.

Fixatoare Statlock (BARD)



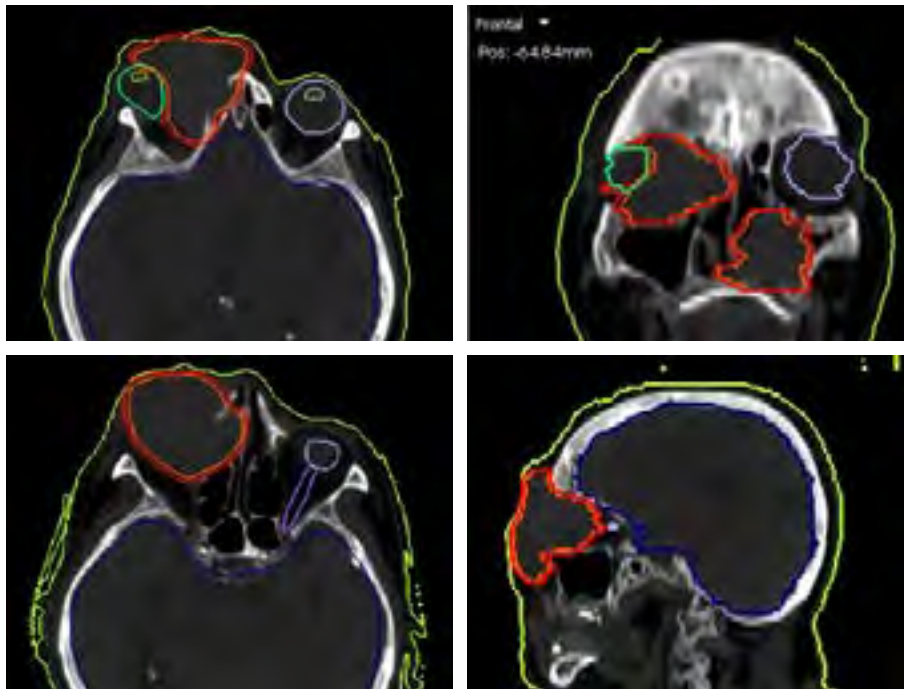
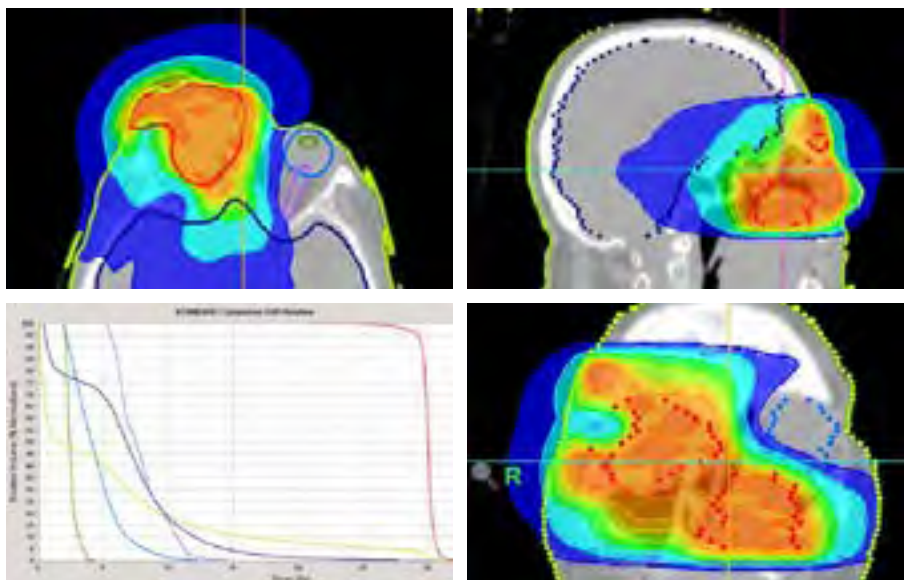


Fig. 7. Delimitarea globului ocular, a cristalinilor și a volumului țintă, incluzând cele 2 leziuni tumorale macroscopice evidențiate imagistic (CT) și conturate (GTV-conturajul cu linia roșie) și a organelor cu risc crescut (OR) la iradiere: OR (cristalinul, bilateral, nervul optic conturaj) (bleu) și a sistemului nervos central (conturaj albastru) pentru efectuarea planului de iradiere. Tegumentul este conturat cu culoarea verde deschis.



Leziunea tumorală la nivelul orbitei dr. înainte de radioterapie

„Remodeling” ad integrum după radioterapie (globul ocular păstrat)

Figura 9. Tumora orbitală și invazia la nivelul tegumentului feței înainte de începerea radioterapiei și după finalizarea radioterapiei.

În concluzie: Progresul în radioterapie este rezultatul îmbunătățirii metodelor imagistice (CT, RMN, PET / CT) și a metodelor realizate în calculul planului de iradiere și de aplicare a iradierii. Tehnicile moderne de

radioterapie sunt toate bazate pe intensitatea modulată a fasciculelor (IMRT) ca și de exemplu: VMAT (volume modulated arc therapy), Rapid Arc și Tomoterapie. Administrarea dozei optime la nivelul bolii microscopice (CTV) și macroscopice (GTV) și administrarea unei doze limitată la nivelul organelor cu risc crescut la iradiere, cum a fost în cazul nostru nervul optic, glanda lacrimală, canalul lacrimal este posibilă. Controlul local al tumorii cu efecte secundare acute și tardive reduse fac acum posibilă îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. Richter E, Bohndorf W. Determinarea volumului țintă cu CT în tumorile faringelui și laringelui. Radioterapie și Oncologie 162:162-170, 1986
2. Chiricuta IC. The Remodeling în advanced breast cancer. Chirurgia 116 (2): 238-247, 2021
3. Bentzen SM. Prevenirea sau reducerea efectelor secundare târzii ale radioterapiei: radiobiologia întâlnește patologia moleculară. Natura Review-uri 6: 703-713, 2006
4. Poltavets V., Kochelkova M., Pitson M., Samuel MS. Rolul matricei extracelulare și al reguletoarelor sale celulare în plasticitatea celulelor canceroase. În față. Oncol 8:article 431: 1-19, 2018
5. Lali FV, Metcalfe AD. Rolul angiogenezei în vindecarea rănilor, cicatrizare și regenerarea țesuturilor. PMFA Știri 2(1): 1-4, 2014
6. Farnworth RH, Lackermann M., Achen MG., Stacker SA. Remodelarea vasculară în cancer. Oncogene 33: 3496-3505, 2014
7. Krisnawan VE., Stanley JA., Schwarz JK., DeNardo DG. Micromediul tumorii ca un reulator de radioterapie: interior nou în radiorezistență stromale-mediate. Cancer 12: 2916-2941, 2020
8. Finger PT Radiation therapy for orbital tumors: concepts use, and ophthalmic radiation side effects. Survey of Ophthalmology 54(5): 545 – 568, 2009
9. SL. Stafford A, T.F. Kozelsky, JA. Garrity, P.J. Kurtin, J.A. Leavitt, J.A. Martensona, T.M. Habermann. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications Radiotherapy and Oncology 59: 139-144, 2001
10. Marwaha G, Macklis R, Singh AD. Radiation Therapy: Orbital Tumors. In: Ophthalmic Radiation Therapy, techniques and Applications. Eds: Singh AD, Pelayes DE, Seregard S, Macklis R. 2013.
11. Shirota N, Nakayama H, Shiraishi S, Usui Y, Kimura K, Sanada T, Kennoki N, Okubo M, Goto H, Tokuyue K. Target volume dose and clinical outcome în radiotherapy for primary marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. Molecular and Clinical Oncology. Online publication May 5-th, 833 – 838, 2017
12. Zhou P, Ng AK, Silver B, Li S, Hua L, Mauch PM. Radiation Therapy for orbital lymphoma. Int J Rad Oncol Biol Phys 63(3): 866-871, 2005
13. Ioakeim-Ioannidou, M., & MacDonald, S. M. (2020). Evolution of Care of Orbital Tumors with Radiation Therapy. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base. doi:10.1055/s-0040-1713894, publ online 8.24.2020
14. Ferreira TA, Pinheiro CF, Saraiva P, Jaarsma-Coes MG., Van Duinen SG, Genders SW, Marinkovic M, Beenaeker J-WM. MR and CT Imaging of the Normal Eyelid and its Application in Eyelid Tumors. Cancers 12, 658; doi:10.3390/cancers12030658, 2020



Figura 9. Tumora orbitală și invazia la nivelul tegumentului feței înainte de începerea radioterapiei și după finalizarea radioterapiei.

Recover Nutrition

administrare orală, bogat în proteine
Supliment alimentar cu indicație medicală

Recover Nutrition este suplimentul alimentar bogat în proteine adecvat pentru tratamentul nutrițional al pacienților înainte și după intervenții chirurgicale, în special pentru pacienții care sunt supuși unor intervenții chirurgicale bariatrice cu funcție gastrointestinală redusă, și pentru tratamentul nutrițional al pacienților cu tulburări digestive cronice, în cazul pacienților sub tratament oncologic sau cu sistemul imunitar compromis, precum și în cazul vârstnicilor cu o condiție nutrițională precară.

Produsul este destinat:

- optimizării stării nutritive înainte de intervențiile chirurgicale,
- maximizării proceselor de refacere după intervențiile chirurgicale,
- optimizării funcțiilor mucoasei intestinale pentru a asigura o bună digestie și absorbție a nutrienților, precum și pentru a reduce riscul de indigestie și diaree.

Ingredientele unice ale formulei

Recover Nutrition:

- Trei agenți imunologici într-un singur produs: acizi grași Omega 3, nucleotide, glutamină, recomandate de ESPEN pentru pacienții cu cancer GI superior.
- Conținut ridicat de glutamină și BCAA
- Conținut ridicat de proteine (17,4g / 100ml) și energie (2,23 kcal / ml).
- Omega-3 sub formă de fosfolipide care asigură o absorbție mai mare de către organism, toate cu efect demonstrat în stimularea procesului de refacere în urma stresului fiziologic, în îmbunătățirea stării nutritive și a sănătății digestive.

Fracțiunea proteică (proteine din zer cu cea mai înaltă calitate nutritivă) are un profil excelent de aminoacizi (rata de 0.81 esențiali vs. neesențiali) iar doza zilnică recomandată (adică 200 g) acoperă cerințele organismului pentru aminoacizii esențiali. Peptidele și nucleotidele marine (NutriPeptin™) reduc rezistența la insulină și stimulează transportul glucozei



în țesutul muscular și ajută la optimizarea metabolismului energetic și a sintezei proteinelor în general și, în special, în epiteliul intestinal. Acizii grași omega-3 polinesaturați cu lanț lung EPA și DHA sunt mult mai eficient absorbiți atunci când sunt ingerați sub formă de fosfolipide decât ca trigliceride.

Ingrediente:

Produsul conține numai ingrediente aprobate, care se găsesc în mod natural în alimente; nu conține îndulcitori artificiali. Produsul nu este suplimentat cu vitamine sau minerale, conținându-le doar pe cele aflate în mod natural în ingrediente. Produsul se dizolvă/suspendă cu ușurință în apă rece.

Maltodextrină, proteină din zer, ulei vegetal, fructoză, pudră de cacao (în versiunea cu gust de ciocolată), pudră de proteină marină (cu nucleotide și acizi grași omega-3), peptide marine (Nutri-

Peptin™), acid maleic (E296), colorant natural din sfeclă roșie (în versiunea cu gust de căpșune), arome, emulsifiant (lecitina din soia E322).

Compoziție per:	Per plic:	Pudră uscată 100 g
Energie		
Kcal	223	447
KJ	932	1868
din care:		
proteine %	-	31,1
carbohidrați %	-	46,7
grăsimi %	-	22,1

Utilizare:

Se dizolvă 1 plic (50 g) în 100 ml de apă rece; agitați bine timp de 10 secunde și lăsați 15 minute pentru a se transforma într-o băutură cremoasă. Apa poate fi înlocuită cu lapte slab în grăsimi, care va crește conținutul proteic al băuturii.

Avertisment:

Dacă produsul este utilizat drept unic aliment, trebuie combinat cu suplimente alimentare care acoperă DZR pentru vitamine și minerale. Produsul este destinat exclusiv consumului de către adulți; trebuie folosit ca parte a unui tratament medical general și întotdeauna sub supraveghere medicală a dietei. Conține ingrediente de origine marină, soia și lapte și nu trebuie folosit de persoane care suferă de alergii la proteine din pește, soia și lapte.

Recover Nutrition este disponibil în 3 formulări cu gust plăcut de ciocolată, vanilie sau căpșune. Cutie cu 10 plicuri a câte 50 g (223 Kcal/plic)

Importator și Distribuitor

PHARMCONNECT SERVICES SRL
Brașov, str. Traian Grozăvescu nr.7
www.onconnect.ro



Radioterapia hipofracționată în cancerurile capului și gâtului

Perspectivă și provocări în contextul pandemic Covid-19

Apariția noii pandemii de coronavirus COVID-19 la sfârșitul anului 2019 și începutul anului 2020 a necesitat instituirea unor măsuri rapide, făcând necesară alocarea unor resurse umane și materiale din alte sectoare ale sănătății, limitând astfel accesul bolnavilor oncologici la asistență medicală de specialitate. Managementul pacienților care prezintă cancer de cap și gât implică abordări multidisciplinare, cu resurse considerabile, fiind un sector vulnerabil la constrângerile și limitările asociate cu pandemia COVID-19. Teama pacienților de infectare și limitarea resurselor din clinicile ORL și OMF sunt factori care contribuie la o "epidemie" de cazuri de cancer în stadii avansate.



**Dr. Camil Ciprian
Mireștean**

UMF Craiova, Spitalul Clinic
Căi Ferate, Iași



**Conf. Univ. Roxana
Irina Iancu**

UMF „Grigore T. Popa” Iași
Spitalului Clinic Județean de
Urgențe „Sf. Spiridon” Iași



**As. Univ. Dragoș
Petru Teodor Iancu**

UMF „Grigore T. Popa” Iași,
Institutul Regional
de Oncologie Iași

Carcinomul scuamos reprezintă cel mai frecvent neoplasm al sferei ORL și aproximativ 7% din totalul neoplaziilor, incidența anuală în lume fiind de peste 600.000 de cazuri noi anual. Diagnosticate în stadii avansate loco-regionale, neoplaziile capului și gâtului au o incidență mai mare în țările cu standarde socio-economice scăzute, fiind asociate cu stilul de viață, consumul de tutun și alcool. Recent, un subtip tumoral asociat infecției cu virusul papiloma uman (HPV) prezintă o creștere a incidenței în special în țările dezvoltate. Spre deosebire de neoplaziile asociate unui istoric îndelungat de fumat, care apar frecvent în decada a 6-a de viață, cancerurile HPV pozitive se localizează în special la nivelul orofaringelui, sunt frecvente în decadele 4-5 de viață și au un prognostic mai favorabil. Dat fiind că au răspuns pozitiv la terapia multimodală non-chirurgicală, tra-

tamentul standard pentru boala local avansată este radio-chimioterapia concomitentă cu viza curativă. Contextul creat de-al 4-lea val al pandemiei Covid-19 ridică problema majoră a echilibrării balanței beneficiu-risc între administrarea unui tratament agresiv, de lungă durată, în scopul controlului bolii oncologice și reducerea la maxim a expunerii pacientului la riscul unei infecții cu virusul SARS-CoV-2. Reducerea numărului de prezentări în departamentele de oncologie și radioterapie este evident una din măsurile de care trebuie să beneficieze cazurile de cancer ale sferei ORL, având în vedere potențialul unei evoluții severe, cu necesitatea internării acestor cazuri în departamentele de terapie intensivă, sau chiar de deces.

Considerată în trecut ca fiind rezervată indicației paliative, prin riscul de efecte toxice tardive asociate iradierii organelor radiosensibile, radioterapia hipo-fraționată tinde să devină un nou standard terapeutic în contextul limitării expunerii pacienților oncologici la o posibilă infecție SARS-CoV2.

Într-o analiză critică a datelor publicate în literatură, având ca subiect radioterapia și Covid-19, Dr. Maurizio Portaluri (Departamentul Radioterapie al Spitalului Perrionio, Italia) și colaboratorii identifică prin interogarea bazelor de date Pubmed (www.pubmed.gov) la data de 29 aprilie 2020, 53 lucrări științifice publicate având ca temă radioterapia și Covid-19. Majoritatea articolelor prezintă măsurile de distanțare socială și de protecție a personalului și pacienților, măsuri care trebuie implementate în orice departament de radioterapie în contextul pandemic, dar publicațiile pledează pentru o revenire la radioterapia hipofracționată, având motivații diverse :

- speranță de viață redusă sau status de performanță depreciat;
- vârstă înaintată și probleme logistice pentru a ajunge la departamentul de radioterapie;
- noi date radiobiologice despre radiosensibilitatea tumorilor care pledează pentru utilizarea unor regimuri cu doze mari pe fracțiune (sân, prostată)

sibilitatea tumorilor care pledează pentru utilizarea unor regimuri cu doze mari pe fracțiune (sân, prostată)

- necesitatea de a reduce zilele de spitalizare, în special în cazul tratamentelor paliative;
- lipsa accesului la tratament prin numărul insuficient de mașini și centre de tratament în unele țări.

În cazul particular al carcinoamelor scuamoase local avansate de cap și gât, tratamentul standard prin radio-chimioterapie concomitentă presupune administrarea radioterapiei în doză totală de 70Gy în 35 fracțiuni zilnice, 5 zile pe săptămână, pe parcursul a 7 săptămâni. La aceste vizite se adaugă evaluarea inițială, simularea-CT pentru întocmirea planului de tratament, contactul cu specialistul de organ, cu oncologul medical și cu radioterapeutul pentru managementul efectelor secundare și evaluarea periodică clinică și biologică. Concomitent, se administrează Cisplatin săptămânal (30mg/m2) sau la 3 săptămâni (100mg/m2 cu Cisplatin cu un beneficiu semnificativ în controlul local și supraviețuire generală, dar cu prețul unor toxicități suplimentare.

Beneficiul adăției chimioterapiei concomitente la iradiere a fost demonstrat în studii multicentrice randomizate de fază III iar rezultatele au fost publicate de Adelstein și colaboratorii în Jurnalul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO) în 2016. Studiul nu a reușit să demonstreze beneficiul intensificării tratamentului prin adăția chirurgiei sau intensificării tratamentului prin adăția 5-fluoruracilului în asociere cu o iradiere "split course", fiind închis prematur. În afară de reconfirmarea valorii tratamentului standard radio-chimioterapie concomitent, asociată cu cea mai îndelungată rată de supraviețuire în cadrul unei monitorizări de 41 luni (37%), autorii menționează imposibilitatea de compensare a efectului detrimental al întreruperii radioterapiei prin adăția chirurgiei după administrarea dozelor de 30-40Gy și intensificarea protocolului de chimioterapie. Se reconfirmă efectul nefast al

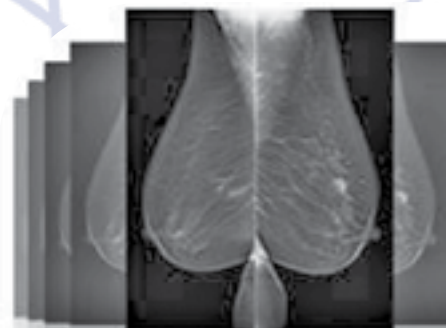
MAMOGRAF PLANMED CLARITY 3D



*Mamografie digitală 2D
și tomosinteză mamară 3D:*

- Secvență imagistică continuă a tomosintezei de tip Sync-and-Shoot™ brevetată;
- Utilizează tehnologia TomoMarker™ pentru o precizie ridicată a imaginii de tomosinteză;
- Stație de lucru pentru achiziție 3D Planmed Clarity™ de înaltă performanță cu software Planmed Clarity™ Manager;

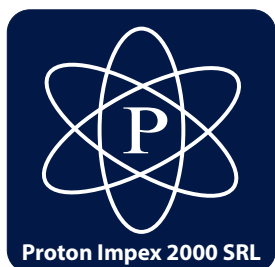
- Reconstrucție iterativă 3D și post de prelucrare a imaginii;
- Procesare a imaginii Clarity 2D dedicată cu post reglabil pentru prelucrarea filtrelor;
- Imagini 2D și 3D de înaltă calitate pentru depistarea cancerului de sân;



SISTEM DE RADIOCHIRURGIE GIROSCOPICĂ ZAP-X



Utilizând mișcarea giroscopică, platforma Zap-X deschide noi frontiere în radiochirurgia modernă printr-un sistem de auto-ecranare (nu necesită o amenajare a camerei) cu accelerator linear; sistemul a fost creat pentru a trata în siguranță diverse tumori cu localizări variate. Folosește o tehnologie de tip LINAC (Linear Accelerator) și elimină nevoia de surse radioactive, fapt ce aduce tot odată costuri mult mai mici de întreținere.



În România prin:

Proton Impex 2000 SRL - 63, Trilului str., 030401 Bucharest;
Tel/Fax:+40.743.237.003; +40.21.224.5281; +40.31.425.0893;
E-mail: support_sales@proton.com.ro;
Website: www.proton.com.ro

întreruperilor de tratament, efect cunoscut și asociat caracteristicilor radiobiologice ale neoplasmelor ORL/OMF.

Așa cum menționa Dr. José A. González Ferreira în lucrarea coordonată la Institutul Oncologic din Sevilla, efectul aditiei chimioterapiei concomitente la iradierea cancerelor de cap și gât este echivalent cu suplimentarea dozei de iradiere cu 7.2Gy. Considerând pierderea efectului radioterapiei cu reducerea ratei controlului loco-regional cu aproximativ 1.2% pe zi și 12-14% pe săptămână, autorii lansează ipoteza conform căreia o întrerupere a tratamentului timp de 10 zile conduce la pierderea plusului de beneficiu obținut prin aditia Cisplatinului în concomitență cu iradierea. O suplimentare de 0.6-0.8Gy pentru fiecare zi pierdută, prin care se prelungește etalarea tratamentului ar fi necesară pentru a nu afecta controlul loco-regional. Interpretând aceste date în contextul riscului de infectare Covid-19, este simplu să evaluăm efectul întreruperii tratamentului și riscul de eșec terapeutic. Pentru un pacient care necesită o internare pentru tratamentul bolii Covid-19 timp de 14 zile, controlul loco-regional va fi redus cu aproximativ 16.8 %, efectul aditiv asupra raportului terapeutic al chimioterapiei concomitente fiind complet anulat.

Tehnica moderne de iradiere cu intensitate modulată (IMRT) și mai recent arc-terapia volumetrică cu intensitate modulată (VMAT) au înlocuit treptat radioterapia conformațională, cancerul capului și gâtului fiind prima localizare în care s-a demonstrat beneficiul pentru reducerea toxicităților asociate tratamentului, dar și un control loco-regional și o supraviețuire generală superioară. Meta-analiza condusă de Meng-Si și colaboratorii a evaluat rezultatele a 13 studii, incluzând un număr de 14745 cazuri de carcinom scuamos rinofaringian, confirmând rezultatele publicate încă din 2014, care demonstrează că radioterapia tip IMRT crește rata de supraviețuire fără boală la 5 ani de la 78% la 81% și 85% comparativ cu radioterapia 3D-conformațională.

Reducerea toxicităților neurologice și xerostomiei justifică implementarea tehnicii IMRT ca standard terapeutic. La baza rezultatelor clinice superioare asociate iradierii IMRT/VMAT stă și avantajul dozimetric obținut prin conformarea mai precisă a volumelor țintă tumorale și reducerea dozelor primite de organele radiosensibile.

Tehnica VMAT aduce beneficiu suplimentar prin reducerea timpului de iradiere, acesta fiind un argument în favoarea reducerii aglomerării mașinilor de tratament. Nu este de neglijat nici beneficiul asupra confortului pacientului prin reducerea timpului de imobilizare cu masca termoplastică și posibilul avantaj radiobiologic oferit de livrarea dozei de radiații per fracțiune într-un timp redus.

Tehnica boost-ului integrat permite livrarea întregului tratament în același număr de fracțiuni, diferind doza per fracțiune și implicit doza totală livrată pe diferite volume țintă, prescripția dozei fiind adaptată gradului de risc în ceea ce privește controlul tumoral sau invazia tumorală. Un exemplu de iradiere prin tehnica boost-ului integrat simultan (SIB) constă din utilizarea unei doze de 1.8Gy/fracțiune, 2Gy pe fracțiune și 2.12Gy pe fracțiune pentru volumele țintă ganglionare considerate cu risc redus de invazie tumorală, risc crescut, respectiv pe volumul țintă al tumorii primare și al ganglionilor invadați tumoral, întreg tratamentul fiind livrat în 33 fracțiuni. Menționăm tehnica SIB-VMAT ca argument pentru reducerea numărului de fracțiuni și reducerea timpului de tratament per fracțiune, cu consecințe directe în limitarea numărului de vizite în departamentul de radioterapie, respectiv posibilitatea distanțării temporale și a timpului de contact cu personalul, fără a afecta numărul de cazuri tratate.

Analizând regimurile propuse de experți ai Societății Americane de Radioterapie (ASTRO) și ai Societății Europene de Radioterapie (ESTRO), observăm ca numitor comun prezența regimurilor hipo-fracționate, atât în indicația curativă cât și în cea paliativă a neoplaziilor sferei ORL. Astfel, într-un scenariu cu risc pandemic redus și cu actualele resurse terapeutice, se recomandă utilizarea hipofracționării moderate sau fracționării convenționale, împreună cu chimioterapie concomitentă. Doza pe fracțiune de 2-2.2Gy este preferată de 52% dintre experți, în timp ce un regim cu doze mai mari de 2.6Gy per fracțiune este agreeat doar de 3% dintre membrii comitetului. În cazul unui scenariu pandemic cu risc crescut și cu limitare severă a resurselor de tratament, hipofracționarea este o recomandare unanimă a comitetului de experți ASTRO-ESTRO. 4 scenarii clinice diferite sunt analizate în această situație, alegerea protocolului terapeutic fiind analizată pentru fiecare caz în parte.

- Neoplasm orofaringian p16 negativ operat pT2N2bM0: doza per fracțiune recomandată 2.14–3Gy (consens 70%)
- Neoplasm laringian incipient cu localizare glotică cT1bN0M0: doza per fracțiune recomandată 2.41–3.2 Gy (consens de 70%)
- Neoplasm laringian T3N1M0: doza recomandată 2.21–2.8 Gy (consens de 80%)
- Neoplasm hipofaringian cu indicație paliativă: regimuri de iradiere care variază de la 8 Gy doză unică la doza totală de 20 Gy administrată în 5 fracțiuni timp de o săptămână.

Utilizarea hipofracționării implică o atenție crescută și evaluarea atentă a dozelor primite de organele radiosensibile, având în vedere că recomandările ghidurilor dozimetrică care corelează parametrii doză-volum-risc de toxicitate sunt propuse pentru regimul de frac-

ționare standard. În acest context, utilizarea modelului radiobiologic liniar-pătratic pentru convertirea dozelor de hipofracționare în doze echivalente de 2Gy poate fi o alternativă la selectarea unor constrângeri dozimetrică propuse în trialurile clinice de hipofracționare.

Tehnica SIB-VMAT și chimioterapia concomitentă cu Ciplatin poate fi aleasă ca și standard în scenariul pandemic ca alternativă la tehnica IMRT secvențială în centrele de tratament care beneficiază de posibilitatea de planificare prin aceste metode. Utilizarea hipofracționării conform recomandărilor experților ar trebui implementată doar în centrele care beneficiază de tehnici cu intensitate modulată, cu echipe medic-fizician-tehnician experimentat, dat fiind riscul la toxicități severe în cazul unor erori de evaluare dozimetrică.

Bibliografie:

1. Portaluri M, Barba MC, Musio D, Tramacere F, Pati F, Bambace S. Hypofractionation in COVID-19 radiotherapy: A mix of evidence based medicine and of opportunities. *Radiother Oncol.* 2020 Sep;150:191-194.
2. Gupta T, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Resource-sparing curative-intent hypofractionated-accelerated radiotherapy in head and neck cancer: More relevant than ever before in the COVID era. *Oral Oncol.* 2020 Dec;111:105045.
3. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):92-8.
4. González Ferreira JA, Jaén Olasolo J, Azinovic I, Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20(5):328-339.
5. Studer G, Huguenin PU, Davis JB, Kunz G, Lütolf UM, Glanzmann C. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol.* 2006 Mar 31;1:7.
6. Luo MS, Huang GJ, Liu HB. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(24):e15951.
7. Vlacić G, Stavas MJ, Pendyala P, Chen SC, Shyr Y, Cmelak AJ. A comparative analysis between sequential boost and integrated boost intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):13.
8. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M, Balermipas P, Beitler JJ, Blanchard P, Brizel D, Budach W, Caudell J, Corry J, Corvo R, Evans M, Garden AS, Giralt J, Gregoire V, Harari PM, Harrington K, Hitchcock YJ, Johansen J, Kaanders J, Koefman S, Langendijk JA, Le QT, Lee N, Margalit D, Mierzwa M, Porceddu S, Soong YL, Sun Y, Thariat J, Waldron J, Yom SS. Practice Recommendations for Risk-Adapted Head and Neck Cancer Radiation Therapy During the COVID-19 Pandemic: An ASTRO-ESTRO Consensus Statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Jul 15;107(4):618-627.
9. Giraud P, Servagi-Vernat S. RCMI et voies aérodigestives supérieures : le fractionnement différentiel a-t-il un intérêt ? [IMRT and head and neck tumors: does differential fractionation have a role?]. *Cancer Radiother.* 2013 Oct;17(5-6):502-7. French.
10. Iati G, Parisi S, Santacaterina A, Pontoriero A, Cacciola A, Brogna A, Platania A, Palazzolo C, Cambareri D, Davi V, Napoli I, Lillo S, Severo C, Tamburella C, Vadalà R, Delia P, Pergolizzi S. Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy in Unresectable Stage IV (M0) Head and Neck Squamous Cell Cancer Patients: Daily Clinical Practice. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020 May-Jun;25(3):399-404.

SentiMag® - Magtrace®/ Magseed®

Sistem unic în lume pentru detecția magnetică a ganglionului santinelă, localizarea tumorilor mamare și a ganglionilor limfatici din axilă, în cancerul de sân



Identificare acustică și vizuală
Aprobare CE și FDA



Magtrace®

- Medicul chirurg deține controlul total al biopsiei ganglionului santinelă
- Nu folosește material radioactiv și elimină toate dezavantajele utilizării acestuia
- La fel de sensibil ca un traser radioactiv, la fel de ușor de utilizat ca un colorant vital



Magseed®

- Localizarea precisă a tumorilor mamare nepalpabile
- Implantare pe termen lung în țesuturi moi (tumoră mamară, ganglion limfatic)
- SentiMag® - Magtrace®/ Magseed® permite disecția țintită a ganglionilor din axilă
- Marker detectabil atât radiologic, cât și cu SentiMag®

Outstanding experiences

Outstanding technology



1 comprimat: 3 BENEFICII



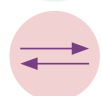
AMELIORARE



Ameliorarea simptomelor BVC^{1,2}



Impact pozitiv asupra activității zilnice¹



Poate fi folosit în toate stadiile CEAP*

CONFORT ÎN UTILIZARE



Posologie simplă datorită dozei optime de diosmină^{2,3}



Administrare ușoară



Complianță și toleranță foarte bune^{1,4}

CALITATE



Prezență internațională⁴



100% produs în Franța



Diosmină pură (fără hesperidină)

Tratamentul simptomelor insuficienței venoase cronice.

Fișa informativă este disponibilă la stand

1. M. CAZAUBON, C. BAILLY, E. DUCROS, S. LANCRENON – Acceptabilitate, eficiență și siguranță ale două forme farmaceutice de diosmină 600 mg, la pacienții cu boală venoasă cronică: un studiu randomizat, comparativ, multicentric. *Angiologie*, 2011, vol. 63, n°2: 69-75. 2. Sumar al caracteristicilor produsului: Phlebodia® 600 mg comprimate filmate. 3. J. J. Thebault – Studiul efectului diferitelor doze de diosmină asupra complianței venoase și a rezistenței capilare. 1979, Raport de farmacologie clinică - Groupe Innothera. 4. Raport actualizare periodică siguranță - 2017 (martie 2010 - martie 2017). Acest material promoțional se adresează specialiștilor din domeniul sănătății. Produs medicinal eliberat fără prescripție medicală.



Denumirea comercială a medicamentului Phlebodia 600 mg comprimate filmate. **Compoziția calitativă și cantitativă** Fiecare comprimat filmat conține diosmină 600 mg. **Forma farmaceutică** Comprimate filmate rotunde, de culoare roz, cu diametrul 13 mm. **Date clinice.** **Indicații terapeutice** Este indicat la adulți ca tratament adjuvant pe termen scurt al simptomelor de insuficiență venoasă cronică (IVC). **Doze și mod de administrare** Doze **Adulți (≥ 18 ani)**: Doza recomandată este de 1 comprimat filmat pe zi, dimineața înainte de micul dejun. **Copii și adolescenți** Nu sunt disponibile date. Mod de administrare: orală. **Contraindicații** Hipersensibilitate la substanța activă, alte flavonoide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare** Conține roșu coșenilă A (E124) care poate provoca reacții alergice. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** Nu s-au efectuat studii farmacocinetice sau farmacodinamice privind interacțiunile dintre diosmină și alte medicamente sau dintre diosmină și alimente. După punerea pe piață nu s-au raportat interacțiuni ale diosminei cu alte medicamente. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea Sarcina:** studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii sau dezvoltării embrionare/fetale. Experiența clinică disponibilă la gravide este prea limitată pentru a exclude riscul și prin urmare, administrarea de diosmină nu este recomandată în timpul sarcinii. **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă diosmina se excretă în laptele matern la om, acest medicament nu trebuie administrat în timpul alăptării. **Fertilitatea:** studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte asupra fertilității la șobolani. Nu sunt disponibile date clinice despre influența diosminei asupra fertilității. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** diosmina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Reacții adverse:** greață, diaree, dispepsie (frecvente). Raportarea reacțiilor adverse suspectate Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul ANMDM <http://www.anm.ro>. **Supradozaj:** nu s-au raportat cazuri. **Proprietăți farmaceutice. Lista excipienților:** nucleu - celuloză microcristalină, talc, dioxid de siliciu coloidal anhidru, acid stearic micronizat; film - Sepifilm™ 002 (hipromeloză, celuloză microcristalină, macrogol 8 stearat tip 1), Sepisperse™ AP5523 Pink (propilenglicol, hipromeloză, dioxid de titan (E171), roșu coșenilă A - lac de aluminiu (E124), oxid negru de fier (E172), oxid roșu de fier (E172)), Opaglos 6000 (ceară Carnauba, ceară albă de albină, shellac), etanol anhidru. **Incompatibilități:** nu este cazul. **Perioada de valabilitate** 3 ani. **Precauții speciale pentru păstrare** Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **Natura și conținutul ambalajului:** cutie cu 2 blistere din PCV/Al a câte 15 comprimate filmate. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor:** fără cerințe speciale. DAPP Laboratoires Innothera, 22 avenue Aristide Briand, 94110 Arcueil, Franța. APP nr. 10155/2017/01. Data revizuirii textului: Iulie 2018. Acest medicament se eliberează fără prescripție medicală. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați RCP complet al medicamentului. Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

ANEMIA PRIN CARENȚĂ DE FIER



tot'héma®



TRATEAZĂ PROMPT TOȚI PACIENȚII DUMNEAVOASTRĂ

- ▶ Normalizează nivelul hemoglobinei în ziua 30 la toate tipurile de pacienți^{1,2,3}
- ▶ Previne consecințele anemiei prin carență de fier^{1,2,3}
- ▶ Absorbție rapidă + Toleranță bună^{1,4}
- ▶ Formulă unică: $Fe^{2+} + Mn^{2+} + Cu^{2+}$ ⁵

Denumirea comercială a medicamentului Tot'héma soluție orală. **Compoziția calitativă și cantitativă** 10 ml soluție orală conțin: fier (gluconat de fier (II)) 50 mg, mangan (gluconat de mangan) 1,33 mg, cupru (gluconat de cupru) 0,70 mg. **Forma farmaceutică:** soluție orală limpede, brun închis, cu miros caracteristic. **Date clinice. Indicații terapeutice** Anemie prin carență de fier. Tratamentul preventiv al carenței marțiale de fier la gravide, nou născuți prematuri, gemeni sau la nou născuți ale căror mame au fost diagnosticate cu carență de fier, atunci când nu poate fi asigurat un aport suficient de fier din alimentație. **Doze și mod de administrare** Tratament curativ - adulți: 100-200 mg fer/zi; nou născuți cu vârsta mai mare de o lună și copii: 5-10 mg fer/kg și zi. **Tratament preventiv - gravide:** 50 mg fer/zi în ultimele două trimestre ale sarcinii (sau din luna a patra). Mod de administrare: se diluează în apă, se administrează de preferință înainte de masă, dar orarul și modul de administrare sunt în funcție de toleranța digestivă. Durata tratamentului: până la corectarea anemiei iar apoi până la refacerea rezervelor de fier (adult: femeie 600 mg și bărbat 1200 mg). Anemia prin carență de fier: 3-6 luni în funcție de depleția rezervelor, eventual prelungit. Un control al eficacității la 3 luni de tratament: terapia trebuie să urmărească corectarea anemiei și refacerea depozitului de fier. **Contraindicații:** hipersensibilitate la fier (gluconat de fier II), mangan (gluconat de mangan), cupru (gluconat de cupru) sau la oricare dintre excipienții; hemosideroză, hemocromatoză, supraîncărcare cu fier, defecte de transport și stocare a ferului, tulburări în metabolizarea ferului (anemia saturnină, anemia sideroacrestică, talasemia, etc) și alte anemii care nu sunt cauzate de carență de fier. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** hiposideremia asociată cu sindroame inflamatorii nu răspunde la tratamentul marțial. Tratamentul marțial trebuie asociat pe cât posibil cu tratamentul cauzei hiposideremiei. Tot'héma nu este indicat la pacienți cărora li se administrează transfuzii repetate, pacienți cu hemoglobinopatii sau alte tipuri de anemii decât anemiile feriprive, cu excepția cazurilor în care există și un deficit de fier; nu se administrează la pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale preexistente. Tratamentul oral cu gluconat de fier nu va fi administrat concomitent cu tratament parenteral cu preparate care conțin fier. Anemiile feriprive răspund rapid la tratamentul oral cu Tot'héma, însă cauza anemiei trebuie depistată și tratată. Se va ține cont că 10 ml soluție orală Tot'héma conțin 3 g zahăr. Raportul risc/beneficiu trebuie luat în considerare în caz de: alcoolism activ sau în remisie (alcoolul etilic poate crește absorbția și acumularea hepatică a ferului), hepatite sau insuficiențe hepatice, boli inflamatorii intestinale și ulcer gastro-duodenale (pot fi exacerbate de administrarea orală de fier). Consumul unor cantități mari de ceai inhibă absorbția ferului. Conține glucoză: pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Conține sucroză (zahăr): pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazel-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** nu se recomandă administrarea concomitentă cu preparate injectabile de fier - risc de lipotimie sau șoc prin eliberarea rapidă a ferului din forma sa complexă și saturarea siderofilinei. Sărurile de fier scad absorbția tetraciclinelor, bifosfonaților (administrat oral). Se recomandă administrarea sărurilor de fier după un interval de peste 2 ore față de aceste medicamente. Sărurile, oxizii și hidroxizii de magneziu, aluminiu și calciu scad absorbția digestivă a sărurilor de fier. Sărurile de fier scad biodisponibilitatea după administrare orală a fluorochinolonei prin chelare și prin efect nespecific asupra capacității de absorbție din tubul digestiv. Se recomandă ca sărurile de fier să fie administrate la un interval de cel puțin 2 ore față de momentul administrării ciprofloxacinei. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** se poate administra în timpul sarcinii și alăptării. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** nu influențează. **Reacții adverse:** Acțiunea astringentă a gluconatului de fier poate produce iritație gastro-intestinală, manifestată prin dureri abdominale, greață și vărsături; poate produce uneori înnegrire a dinților iar prin formarea de sulfură de fier apare colorație neagră a scaunului. Alte tulburări gastro-intestinale pot fi diareea sau constipația. Raportarea reacțiilor adverse suspectate Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul ANMDM <http://www.anm.ro>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament. **Supradozaj** În caz de ingestie a unei cantități foarte mari (în special la copii cu vârsta sub 2 ani), pot să apară semne de iritație și necroză gastro-intestinală, însoțite de greață, vărsături și stare de șoc. Tratamentul trebuie început cât mai repede posibil și constă în efectuarea de spălături gastrice cu soluții de bicarbonat de sodiu 1%. Se recomandă utilizarea de substanțe chelatoare (deferoxamina), în special în sideremii > 5µg/ml, tratament simptomatic și de susținere. Șocul, deshidratarea și dezechilibrul acido-bazic se tratează conform principiilor clasice. **Proprietăți farmaceutice. Lista excipienților:** glicerol, glucoză lichidă, sucroză (zahăr), acid citric anhidru, citrat de sodiu, benzoat de sodiu (E 211), polisorbitol 80, caramel de sulfat de sodiu, aromă de fructe (tutți fructi: acetat de izoamil, butirat de izoamil, benzaldehidă, metilfenilglicidat de etil, gama undecalatonă, etilvanilină, alcool, apă), apă purificată. **Incompatibilități:** nu este cazul. **Perioada de valabilitate** 2 ani. **Precauții speciale pentru păstrare** A se păstra la temperaturi sub 25°C. **Natura și conținutul ambalajului:** cutie cu 20 fiole din sticlă brună tip III, prevăzute cu capete de rupere, fiecare conținând 10 ml soluție orală. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor:** fără cerințe speciale. DAPP Laboratoire Innotech International, 22 Avenue Aristide Briand, 94110, Arcueil, Franța. APP nr. 9694/2017/01. Data revizuirii textului: Februarie 2017.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați RCP complet al medicamentului. Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

1- N. Miches, H.F. Sanchez and V. Pevsner. Medicamentous Treatment of Iron Deficiency Anemia with Ferrus (Gluconate). *Alush Clinical Studies*, 2004, 43, (3) : 46-48 • 2- S.Y. Aronoff, G.E. Sweeney and A.V. Ichouprava. Les nouvelles méthodes de traitement de l'anémie sidéroprive chez les enfants. *Le Journal des Maladies des Nouragues Néon et des Enfants* - 2001, 1 : 69-70 • 3- D. Caspers, P.D.H. Carlo, E. Bianconi, A. Grossi, G. Mariani and L. Galbani. Efficacy and safety of oral liquid ferrous gluconate in iron deficient anemia during pregnancy and the immediate post-natal period: comparison with other liquid or solid formulations containing heptahydrate or hydrated iron. *Minerva ginecologica*, 1998, 48(1) 11-19 • 4- Periodic safety update report 2017 (July 15, 2017) - June 30th, 2017 • 5- Rezultatul cercetărilor post-clinicale Tot'héma®



Tratamentul cu analogi de somatostatin la pacienții cu tumori neuroendocrine

Tumorile neuroendocrine sunt tumori epiteliale cu diferențiere predominant neuroendocrină (celulele tumorale prezintă granule secretorii, vezicule cu caracter sinaptic și capacitatea de a produce amine sau hormoni peptidici). Ele se pot întâlni în majoritatea organelor și au o incidență de 7/100000 locuitori, conform bazei de date SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) din SUA publicată în 2017 [1], incidență care a crescut lent de 3,6-4,8 ori în ultimele 4 decade [2]. Datorită creșterii tumorale lente și caracterului asimptomatic în fazele incipiente, aceste tumori sunt descoperite tardiv, în faze avansate. Din cauza comportamentului lor potențial malign, au fost numite mai nou neoplasme neuroendocrine.



**Prof. Univ.
Dr. Cătălina Poiană**

Prof. Endocrinologie
UMF „Carol Davila” București,
Membru al Academiei Române
de Științe Medicale



Dr. Simona Găloiu

Medic primar endocrinolog,
Asistent Universitar, UMF „Carol
Davila” București

Inițial, clasificarea tumorilor neuroendocrine s-a bazat pe localizarea lor, cel mai frecvent la nivelul tractului digestiv (57%) (tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice, numite tradițional tumori carcinoide sau tumori de celule insulare pancreatice) sau la nivel pulmonar (25%). Din punctul de vedere al secreției tumorale, unele tumori pot fi nefuncționale, iar altele pot secreta hormoni, peptide, amine biogene și prostaglandine, determinând sindroame clinice caracteristice (de exemplu, sindromul Zollinger Ellison pentru tumorile secretante de gastrină, sindromul Whipple pentru insulinoame, eritemul necrotic migrator pentru gluconoame), sau semne nespecifice.

Sindromul carcinoid apare la 20% din pacienții cu tumori neuroendocrine și este de obicei determinat de tumori aparținând tubului digestiv în faze avansate, cu metastaze hepatice (vezi Figura 1) și se manifestă prin simptome mediate de serotonină care

se secretă direct în circulația sistemică: crize de dureri abdominale și diaree, de kinine, histamine: flushing la nivelul feței și la nivelul toracelui superior, telangiectazii, cianoză, iar la nivel pulmonar, sindromul carcinoid se manifestă prin crize de bronhoconstricție. Pacienții cu sindrom carcinoid au risc crescut de a dezvolta boala carcinoidă cardiacă, determinată de fibroza endocardului și a valvelor cordului drept, cu regurgitare de tricuspida (vezi Figura 2) și stenoză de valvă pulmonară [3]. La unii pacienți cu secreție crescută de serotonină, utilizarea crescută a triptofanului poate duce la scăderea sintezei proteinelor, hipoalbuminemie și deficit de acid nicotinic, manifestat prin pelagră.

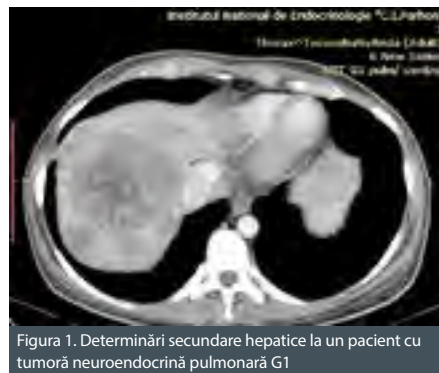


Figura 1. Determinări secundare hepatice la un pacient cu tumoră neuroendocrină pulmonară G1



Figura 2. Regurgitare mitrală severă la un pacient cu boală carcinoidă cardiacă

Diagnosticul de certitudine al tumorilor neuroendocrine se bazează pe diagnosticul histologic completat cu detectarea prin imunohistochimie a markerilor neuroendocrini sinaptofizică și cromogranina A (vezi Figura 3a), enolaza neuron-specifică, CD56. Nu trebuie să lipsească tipul de proliferare și diferențiere al celulelor tumorale. Imagistica este esențială în diagnosticul și stadializarea clinică a tumorii, începând cu tomografia computerizată, IRM și până la scintigrafia pentru receptori de somatostatin, PET-CT cu DOTA marcat cu Ga, Cu, FDG.

În 2010, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a adoptat sistemul de stadializare al tumorilor neuroendocrine propus de Societatea Europeană a Tumorilor Neuroendocrine (ENETS), în funcție de trei caracteristici care determină comportamentul biologic al tumorii: gradingul histologic, diferențierea și stadiul clinic al tumorii conform stadializării TNM. Gradingul tumoral se apreciază prin determinarea prin imunohistochimie a procentului de celule tumorale care exprimă antigenul Ki-67 (vezi Figura 3b) și histologic prin determinarea numărului de mitoze/2 mm² echivalenți cu 40 câmpuri optice [4]. Stadializarea tumorilor neuroendocrine în 2010 cuprindea tumori bine diferențiate cu grad mic (G1) și intermediar (G2) de proliferare și tumorile slab diferențiate, cu grad înalt de proliferare (G3), unele asemănătoare cancerului pulmonar cu celule mici, iar altele carcinomului neuroendocrin cu celule mari. Această stadializare se corelează cu supraviețuirea, conform unui studiu care a urmărit 425 pacienți cu

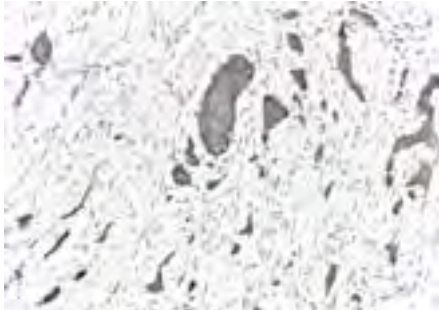


Figura 3a. Tumoră neuroendocrină G2 bine diferențiată, grad intermediar Cromogranină A pozitivă în celulele tumorale IHC 20X

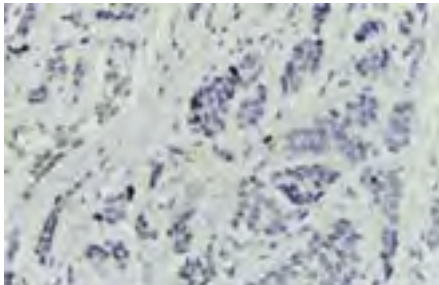


Figura 3b. Tumoră neuroendocrină G2 bine diferențiată, grad intermediar Ki67 pozitiv 3% în celulele tumorale IHC 40X

tumori neuroendocrine pancreatice; rata supraviețuirii la 5 ani a fost de 75% pentru tumorile G1, 62% pentru tumorile G2 și 7% pentru tumorile G3 [5].

Cea mai recentă clasificare propusă de OMS în 2019 păstrează aceste categorii, dar separă categoria G3 de celelalte tumori neuroendocrine bine diferențiate, include și tumorile cu componentă mixtă, cuprinzând celule neuroendocrine și non-neuroendocrine și comportament variabil [6] (vezi Tabelul 1). Această clasificare se aplică și tumorilor neuroendocrine cu determinări secundare, dar cu punct de plecare neprecizat, cel puțin până la identificarea tumorii primare.

TNE: tumoră neuroendocrină; CNE: carcinom neuroendocrin; SCNEC: small

cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma; NNE mixt: neoplasm mixt neuroendocrin-nonneuroendocrine.

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze („hot spots”); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate. Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm²) [6].

Strategiile terapeutice pentru tumorile neuroendocrine includ: rezecția chirurgicală a tumorii, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Terapia medicamentoasă este indicată în cazul pacienților cu tumori restante postoperator, cu extindere la distanță și în cazul tumorilor simptomatice. Scopul tratamentului este de a controla simptomatologia pacienților și creșterea tumorală.

Tratamentul cu analogi de somatostatin este tratamentul medicamentos de primă intenție în cazul tumorilor neuroendocrine funcționale, datorită eficienței și tolerabilității foarte bune. Analogii de somatostatin acționează prin fixarea de receptorii de somatostatin exprimați de celulele tumorale. Din cele cinci tipuri de receptori existente în țesuturi, tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice

și cele pulmonare exprimă predominant subtipul 2 (în 80-100% din cazuri) [7], iar insulinoamele exprimă predominant subtipul 1 și 5 de receptori. Metaanalizele recente au demonstrat că analogii de somatostatin de generația I au crescut calitatea vieții pacienților, prin reducerea simptomelor, mai ales flushingul și diareea la 70-80% din pacienți, cu puține reacții adverse, tranzitorii, care au constat în greață, meteorism abdominal, diaree la inițierea tratamentului [8]. Dozele standard sunt 10-30 mg/28 zile pentru Octreotid long acting release (LAR) și pentru Lanreotid autogel 60-120 mg/28 zile. La pacienții cu sindrom carcinoid care se agravează și boală stabilă/lent progresivă din punct de vedere radiologic, se poate crește doza de analog de somatostatin sau se poate scurta intervalul de administrare la 3 sau la 2 săptămâni, cu ameliorarea simptomelor la 70-80% din pacienți [9], iar la pacienții cu agravare intermitentă a simptomelor se poate folosi forma de Octreotid cu administrare subcutanată de 3 ori/zi.

Efectul antiproliferativ al tratamentului cu analogi de somatostatin este dovedit la pacienții cu tumori neuroendocrine metastatice. Studiul PROMID (Placebo-Controlled, Prospective, Randomized Study in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) a arătat prelungirea timpului până la progresia bolii cu 8,3 luni la pacienții cu tumori neuroendocrine de ansă mijlocie G1 și G2 care au primit Octreotid LAR vs. Placebo [10], iar studiul CLARINET (Controlled Study of Lanreotide Antiproliferative Response in Neuroendocrine Tumors) a arătat acest efect la pacienții cu TNE G2 și Ki-67<10% și la pacienții cu tumori pancreatice și la cei cu determinări secundare hepatice [11]. Ca urmare, în cel mai recent ghid, Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă tratamentul cu analogi de somatostatin în scopul controlului creșterii tumorale la pacienții cu boală avansată cu creștere lentă, cu receptori de somatostatin pozitivi, cu Ki-67 <10% (indicație IA) [12]. El poate fi folosit și la pacienții cu determinări secundare și punct de plecare neprecizat. Prezența receptorilor de analogi de somatostatin este de preferat, dar imagistica pentru evidențierea acestor receptori nu este obligatorie pentru inițierea tratamentului, deoarece tumorile mici, cu diametrul mai mic de 1 cm pot să nu fie vizibile, mai ales pe scintigrafia de receptori de somatostatin (octreoscan).

Tabelul 1: Clasificarea OMS 2019 a neoplasmelor neuroendocrine ale tractului gastrointestinal și organelor hepatobiliare

Terminologie	Diferențiere	Grad	Indexul mitotic* (nr. mitoze/2 mm ²)	Indexul Ki-67 (%)
TNE, G1	Bine diferențiată	Scăzut	<2	<3
TNE, G2	Bine diferențiată	Intermediar	2-20	3-20
TNE, G3	Bine diferențiată	Inalt	>20	>20
CNE cu celule mici (SCNEC)	Slab diferențiată	Inalt	>20	>20
CNE cu celule mari (LCNEC)	Slab diferențiată	Inalt	>20	>20
NNE mixt	Bine sau slab diferențiată	Variabil	Variabil	Variabil

Pasireotidul, un analog de receptori de somatostatin de generația a II-a, care acționează prin cuplarea de mai mulți receptori de somatostatin comparativ cu prima generație, ar putea fi folosit pentru controlul simptomelor sindromului carcinoid când prima generație de analog de somatostatin nu a fost eficientă, dar utilizarea lui s-a făcut până în prezent doar în studii clinice. Similar, câteva studii preclinice au arătat un efect antiproliferativ mai potent al pasireotidului pe culturi de celule tumorale neuroendocrine pancreatice comparativ cu Octreotidul [13].

Analogii de somatostatin pot fi folosiți în combinație cu alte metode terapeutice. Un studiu de fază 3 prospectiv multicentric (NETTER1) a demonstrat că pacienții cu tumori mici intestinale G1/G2 cu metastaze care au primit asocierea între Octreotid LAR 30 mg cu radioterapia cu radionuclizi (PRRT) cu 177Lu-DOTATATE comparativ cu monoterapia cu octreotid LAR au avut un interval de supraviețuire fără progresie mai mare, până la 3 ani [14].

În ceea ce privește efectul tratamentului cu analogi de somatostatin asupra supraviețuirii, acesta nu a fost demonstrat, în parte și datorită evoluției lente a acestor tumori și introducerii acestui tratament în ultimele 3 decade. În studiile clinice au fost folosiți markeri surogați ai supraviețuirii, timpul până la progresia tumorii și timpul de supraviețuire fără progresia bolii. Atât studiile PROMID, cât și CLARINET au demonstrat o creștere a timpului de supraviețuire fără progresia bolii comparativ cu placebo la pacienții cu tumori neuroendocrine G1/G2 cu Ki-67 < 10% (mediana 14,3 luni pentru pacienții tratați cu Octreotid comparativ cu 6 luni la cei care au primit placebo în cazul studiului PROMID și 32,8 luni pentru pacienții tratați cu Lanreotid autogel comparativ cu 18 luni la cei cu placebo în studiul CLARINET) [10] [11]. Rezultatele asupra supraviețuirii pe termen lung în cazul pacienților din studiul PROMID au fost publicate în 2017; s-a constatat o tendință a îmbunătățirii supraviețuirii la pacienții cu afectare mică tumorală hepatică tratați cu Octreotid comparativ cu placebo. Efectul asupra supraviețuirii a fost greu de realizat deoarece pacienților din grupul placebo cu progresie tumorală li s-au administrat analogi de somatostatin, PRRT sau alte metode terapeutice [15]. De menționat faptul că analogii de somatostatin nu trebuie utilizați la pacienții cu tumori cu creștere rapidă, tumori mari

care determină compresia unor structuri vitale sau la tumorile G3.

Tratamentul neoplasmelor neuroendocrine a cunoscut în ultima decadă modificări substanțiale. Ghidul din 2017 al Asociației nord-americane de tumori neuroendocrine NANETS a inclus noi metode de diagnostic și tratament în managementul pacienților cu tumori neuroendocrine avansate: 177Lu-dotatate și everolimus la pacienții cu tumori cu progresie vizibilă imagistic, tratamentul cu Telotristat în cazul pacienților cu sindrom carcinoid cu control suboptimal al simptomelor sub analog de somatostatin, 68Ga-dotatate (Netspot) pentru identificarea tumorilor care exprimă receptori de somatostatin [16].

În concluzie, tratamentul cu analogi de somatostatin este tratamentul de primă intenție la pacienții cu tumori neuroendocrine metastatice lent progresive, G1 sau G2, atât cele nefuncționale, cât și cele cu sindrom carcinoid, cu efecte dovedite în creșterea calității vieții pacienților prin ameliorarea simptomatologiei pacienților și controlul creșterii tumorale. Echipa multidisciplinară, de preferat în Centre de referință pentru diagnosticul și tratamentul tumorilor neuroendocrine formată din endocrinolog, oncolog, gastroenterolog, pneumolog, cardiolog, chirurg, imagist, anatomopatolog, genetician, radioterapeut, specialist medicină nucleară, este esențială pentru supraviețuirea acestor pacienți descoperiți adeseori în stadii avansate ale bolii.

Bibliografie:

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335–42. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
2. Lee MR, Harris C, Baeg KJ, Aronson A, Wisnivesky JP, Kim MK. Incidence Trends of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019;17:2212–2217.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.017.
3. Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:149–58. doi:10.1016/j.beem.2015.09.005.
4. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd R V, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707–12. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
5. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols LK. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol Off*

J Am Soc Clin Oncol 2011;29:3044–9. doi:10.1200/JCO.2011.35.1817.

6. Assarzagdegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145:664–77. doi:10.5858/arpa.2019-0665-RA.
7. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:781–93. doi:10.1007/s00259-003-1184-3.
8. Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder WW. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:R145–56. doi:10.1530/ERC-18-0495.
9. Al-Efraij K, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med* 2015;4:864–70. doi:10.1002/cam4.435.
10. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:4656–63. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510.
11. Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33. doi:10.1056/NEJMoa1316158.
12. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;31:844–60. doi:10.1016/jannonc.2020.03.304.
13. Mohamed A, Blanchard M-P, Albertelli M, Barbieri F, Brue T, Niccoli P, et al. Pasireotide and octreotide antiproliferative effects and sst2 trafficking in human pancreatic neuroendocrine tumor cultures. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:691–704. doi:10.1530/ERC-14-0086.
14. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35. doi:10.1056/NEJMoa1607427.
15. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminasadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104:26–32. doi:10.1159/000443612.
16. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017;46:707–14. doi:10.1097/MPA.0000000000000850.

Synerga lansează în România pansamentul flexibil elvețian StrataXRT dedicat radiodermatitelor cu care se confruntă pacienții în lupta cu cancerul.



NOU

O nouă abordare în
prevenirea și tratamentul
dermatitei radice



De ce este StrataXRT un pansament inovator pentru răni?



Poate fi aplicat
din prima zi a
terapii cu radiații



Reepitelizare mai rapidă
datorită mediului umed de
vindecare a răni



Nu provoacă
efect bolus



Aderă ușor la
stratul superficial
al pielii



Steril, inert biologic
și bacteriostatic



Se usucă ușor



Pentru cele mai
bune rezultate,
contact permanent
cu pielea 24/7



Pansament flexibil
cu contact complet

StrataXRT acum disponibil în lanțul de farmacii Help Net, DucFarm din toată țara și în farmaciile independente

Perspective actuale în tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice

Punctul de vedere al endocrinologului

Tumorile neuroendocrine (TNE) constituie un grup heterogen de tumori, cu o incidență în creștere în ultimii ani, estimată la aproximativ 7 cazuri la 100.000 locuitori. TNE-urile își au originea în sistemul celular neuroendocrin difuz și pot avea localizări diverse. Cel mai frecvent însă, aproximativ 70% din cazuri, iau naștere din tractul gastroenteropancreatic (GEP). Plămânul reprezintă a doua frecvență ca localizare (în jur de 20% din cazuri).



Prof. Univ. Dr. Carmen Georgescu

Disciplina Endocrinologie,
UMF „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca



Șef Lucrări Dr. Ioana Popa Ilie

Disciplina Endocrinologie,
UMF „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

TNE-GEP au fost arhaic clasificate drept secretorii și nesecretorii, pornind de la capacitatea acestora de a secreta amine biogene sau peptide. Primul grup este responsabil de 25-30% din TNE-GEP.

TNE pancreatice reprezintă 1-2% din neoplazmele pancreatice. În afară de insulinoame, care metastazează în mai puțin de 10% din cazuri, TNE pancreatice au un potențial malign crescut. Tumorile non-funcționale constituie aproximativ 70-80%, restul de 20-30% fiind funcționale. Dintre cele funcționale, 50% produc insulină, 40% gastrină, iar restul produc alte tipuri de hormoni, cum ar fi glucagon, somatostatina și VIP. Aproximativ 25-30% aparțin intestinului subțire, majoritatea având originea în ileonul distal. Cele mai multe tumori primare sunt mici (1-2 cm) și pot fi multiple. Apro-

ximativ 60% prezintă metastaze la diagnostic și mai puțin de 20% prezintă sindrom carcinoid cu flush și diaree. În <5% din cazuri, insuficiența valvulară tricuspidiană și stenoza valvulară pulmonară cauzează insuficiență cardiacă dreaptă.

Diagnosticul TNE-GEP se bazează pe tabloul clinic, susținut de histopatologie cu imunohistochimie (imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56), ce oferă de fapt diagnosticul de certitudine și imagistica convențională sau funcțională.

Care sunt principiile generale de tratament?

Chirurgia

Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la toți pacienții cu TNE și este obligatorie în cazul TNE-pancreatice funcționale, indiferent de dimensiunea acestora. Pacienții cu insulinoame, TNE apendiculare și rectale sunt adesea vindecați doar prin intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, chirurgia curativă este probabil posibilă la mai puțin de 30% din pacienții cu TNE, recidivele fiind frecvente. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională cu rezecția tumorii primare sau intervenția chirurgicală cu scop citoreductiv poate fi benefică pentru controlul simp-

tomelor locale și endocrine, chiar dacă rezecția R0 nu poate fi realizată.

Terapia medicamentoasă

Scopul terapiei sistemice este de a controla simptomatologia clinică asociată și creșterea tumorală.

Tratamentul simptomatic

• Analogii de somatostatină

Reprezintă terapia de primă linie în TNE-GEP funcționale. Mai mult de 90% dintre TNE exprimă receptori pentru somatostatina (SSTR). Tratamentul cu analogi de somatostatina (SSAs) (*Octreotid*, *Lanreotid*) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect dovedit în studii randomizate în reducerea volumului tumoral. La 70-80% dintre pacienți se constată ameliorarea flush-ului și a diareei utilizând formule cu eliberare lentă. În plus, nu există o diferență între cei doi analogi în termeni de răspuns simptomatic și biochimic și, mai mult decât atât, aceștia pot avea efect chiar dacă scintigrafia receptorilor somatostatinerfici indică o captare redusă. În consecință, SSAs au devenit tratamentul de primă linie la pacienții cu TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, dar și în TNE pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10% atât pentru a preveni creșterea tumorală dar și pentru a o inhiba. Dozele pot fi crescute sau intervalul dintre

injecții scurtat pentru a obține controlul simptomatologiei sau al bolii. Profilul de siguranță al acestor medicamente este bun; există însă și cazuri rezistente la tratament. Cele mai frecvente efecte secundare asociate cu utilizarea SSAs sunt durerile abdominale, diareea, flatulența, greață, dezvoltarea de noduli subcutanați la locul injectării și litiaza biliară.

• Interferonul

Interferonul alfa este aprobat pentru controlul simptomatologiei, având eficacitate similară SSAs. Profilul său de toxicitate mai puțin favorabil (oboșală, scădere în greutate și, mai rar, depresie) limitează însă utilizarea lui. Prin urmare, este de obicei folosit de a doua linie, ca terapie adjuvantă SSAs, la cei cu sindrom refractar.

• Inhibitorii de triptofan hidroxilază

Etil telotristat (TE) inhibă triptofan hidroxilaza, o enzimă ce catalizează etapa limitantă în conversia triptofanului la serotonină. În două studii randomizate, placebo-controlate, pacienții cu TNE de intestin subțire și cu sindrom carcinoid inadecvat controlat prin terapia cu SSAs au fost tratați cu TE. Acesta a ameliorat semnificativ diareea din cadrul sindromului carcinoid și nivelurile de 5HIAA, fără a afecta flush-ul. Cele mai frecvente efecte secundare sunt greața și enzimele hepatice crescute.

• Radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

Poate reprezenta o opțiune în încercarea de a controla simptomatologia în boala progresivă, mai ales în TNE - pancreatică funcțională refractare la SSAs, dar eficacitatea sa poate să nu fie durabilă. Principala indicație a PRRT sunt TNE inoperabile sau metastatice, care demonstrează o captare ridicată pe imagistica funcțională a receptorilor somatostatinerfici. PRRT este eficientă nu numai în tumorile G1 și G2, ci și în tumorile G3. Majoritatea centrelor administrează PRRT ca patru cicluri de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE / DOTATOC, la intervale de 8 săptămâni. Noile date sugerează că asociind PRRT cu SSAs între cicluri poate îmbunătăți rezultatele terapiei. Efectele secundare includ greață, vărsături, durere și depresie a măduvei osoase (de obicei reversibilă),

insuficiența renală (mai frecvent grad I-II și reversibilă). Pacienții cu metastaze hepatice sau osoase extinse necesită o evaluare atentă înainte de PRRT din cauza riscului de toxicitate severă. Au fost raportate cazuri de sindrom mielodisplazic și leucemie (1-4%).

• Alte opțiuni terapeutice

Everolimusul poate reprezenta o opțiune terapeutică pentru ameliorarea simptomatologiei controlate necorespunzător cu alte mijloace, în special în insulinomul metastatic. Diazoxidul are indicație terapeutică în insulinomul metastatic, deoarece inhibă secreția de insulină de către celulele tumorale. Alte opțiuni sunt perfuzia continuă cu glucoză și SSAs, cei din urmă însă utilizați doar sub supraveghere atentă, datorită riscului agravării hipoglicemiei. Gastrinomul metastatic poate fi bine controlat cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), ce reduc simptomele hipersecreției acide, administrați în monoterapie pe termen lung. SSAs pot fi folosiți în sindromul Zollinger-Ellison necontrolat și tot ei reprezintă standardul de îngrijire în cazul pacienților cu alte tipuri de TNE funcționale, cum ar fi TNE care secretă VIP, glucagon (ameliorează diareea și leziunile cutanate) și alți compuși bioactivi.

Tratamentul antiproliferativ

Factorii predictivi pentru selecția terapeutică lipsesc. Alegerea tratamentului antiproliferativ este influențată de factori ce țin de tumoră, precum localizare, stadiu, grading, diferențiere și de factori ce țin de pacient, precum comorbiditățile asociate dar și de imagistica funcțională a receptorilor somatostatinerfici și disponibilitatea medicamentelor în diferite țări.

Agenți terapeutici specifici, țintiți („target”) și chimioterapia sistemică reprezintă în prezent opțiunile de terapie antiproliferativă. SSAs și tratamentul imunologic cu Interferon sunt terapii mai vechi, în timp ce Everolimus, un inhibitor oral al mTOR care acționează prin inhibarea proliferării celulare, angiogenezei și metabolismului celular și *Sunitinibul*, un inhibitor tirozin kinazic (TKI) care inhibă angiogeneza, au fost introduse mai recent în managementul TNE-GEP.

Terapiile combinate: opțiuni pentru viitor?

Deoarece monoterapiile se asociază cu o rată scăzută de răspuns, abordarea actuală este de a ținti concomitent mai multe căi implicate în patogeniza TNE-GEP. Există un consens pentru utilizarea combinată: SSAs cu interferonul, inhibitori mTOR, TKI, chimioterapie sistemică și PRRT - scopul fiind nu doar controlul eficient al simptomatologiei ci și creșterea efectului antitumoral. Puține studii au fost efectuate însă într-o manieră prospectivă randomizată într-o populație de pacienți bine definită.

Câteva din alternativele terapeutice posibile în viitor includ combinații de everolimus cu temozolomidă sau de inhibitori checkpoint (CPI) cu agenți antiangiogenetici, chimioterapie sau PRRT, ce ar spori eficiența CPI. Date preliminare ale utilizării atezolizumabului cu bevacizumabul sau nivolumab cu temozolamida sugerează o oarecare eficiență în TNE.

În ciuda numeroaselor progrese înregistrate în ultimul timp suntem încă departe de a înțelege domeniul tumorilor neuroendocrine. Viitorul în managementul TNE-GEP îl reprezintă medicina personalizată. Având în vedere progresele realizate recent în definirea peisajului genomic și epigenetic al TNE-GEP, noile modele de studii clinice ar trebui să încorporeze astfel de informații pentru a identifica subgrupuri predictive cu o probabilitate mai mare de a răspunde la strategii de tratament unice sau combinate țintite.

Referințe:

1. Pavel M et al GEP-NEN: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):844-860.
2. Janson ET et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of GEP-NEN. *Acta Oncol.* 2021 Jul;60(7):931-941.
3. Rinke A et al. Treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia, are we on the way to personalised medicine? *Gut.* 2021
4. Georgescu CE. Tratamentul medical in tumorile neuroendocrine gastro-entero-pancreatice. In M.Grigorescu, A. Irimie, M.Beuran. *Tratatul de Oncologie Digestiva vol III Editura Academiei Romane Bucuresti* 2015

Studiul clinic de 10 ani subliniază siguranța și eficacitatea implanturilor Eurosilicone®

GC Aesthetics, prin mărcile sale de top Eurosilicone și Nagor, se dedică de peste 40 de ani să promoveze atât știința, cât și siguranța produselor de estetică medicală din întreaga lume și să livreze produse de cea mai înaltă calitate care să satisfacă nevoile clienților noștri și ai pacienților lor.

Ca parte a angajamentului companiei de a furniza date de siguranță clinică pe termen lung pe dispozitivele sale medicale, GC Aesthetics a inițiat un studiu post-marketing de 10 ani care a implicat peste 500 de femei din 17 centre din Franța.



Cel mai mare studiu european publicat

Studiul a analizat implanturile mamare GC Aesthetics Eurosilicone, umplute cu gel atunci când sunt utilizate în augmentarea sânilor și în chirurgia reconstructivă. Participanții la studiu au primit implanturi mamare texturate „Eurosilicone” pentru operații primare (423 femei) și secundare (103 femei). Complicațiile au fost înregistrate la 3 luni și anual, timp de 10 ani.

Datele celui mai mare studiu european publicat realizat până în prezent cu privire la implanturile mamare, intitulat „Date de siguranță de zece ani pentru implanturile mamare rotunde și anatomice cu gel de silicon Eurosilicone”, au fost publicate în aprilie 2019 în „Aesthetic Surgery Journal Open Forum”.

„Rezultatele acestui studiu pe termen lung sunt printre cele mai bune din industrie”, a spus profesorul Franck Duteille, MD, chirurgie plastică reconstructivă și estetică la Spitalul Universitar din Nantes și investigator principal al studiului. Obiectivele au fost atinse și pot fi observate prin ratele scăzute de complicații pentru contractura și ruptura capsulară, precum și prin numărul scăzut de pacienți care au prezentat complicații locale, cum ar fi hematom, serom și infecție.

Carlos Reis Pinto , director executiv al GC Aesthetics, a adăugat:

„Fiind o companie mondială de vârf cu peste 40 de ani de experiență și dedicată asistenței medicale estetice a femeilor, suntem mândri de rezultatul acestui studiu clinic european la scară largă asupra implanturilor noastre mamare Eurosilicone. Acesta demonstrează și ne întărește angajamentul de a furniza în mod continuu soluții sigure și inovatoare clienților noștri și pacienților lor.”

Constatări cheie*

Ruptură: 4,9%

Ratele de rupturi au fost scăzute și semnificativ mai mici decât rezultatele obținute de implanturile concurente (9,3% și 9%).

Contractură capsulară: 13,8%

Ratele contracturii capsulare (Baker Grade III și IV) au fost scăzute și comparabile cu rezultatele obținute de implanturile concurente (18,9% și 12%).

Reintervenție: 13,3%

Ratele de reintervenție au fost scăzute și semnificativ mai mici decât rezultatele obținute de implanturile concurente (18.6).

Concluzii

Rezultatele acestui studiu de 10 ani demonstrează siguranța și eficacitatea implanturilor mamare rotunde și anatomice cu silicon GC Aesthetics Eurosilicone® . Ratele de reintervenție, ruptură și contractură capsulară au fost scăzute și semnificativ mai mici sau comparabile cu implanturile concurente.

* Conform estimărilor de risc Kaplan-Meier pe 10 ani pentru pacienții din cohorta de augmen-tare primară. O estimare a supraviețuirii Kaplan-Meier măsoară probabilitatea statistică a apariției unei complicații într-o anumită cohortă de pacienți la un anumit moment în timpul unui studiu clinic.

Cea mai scăzută rată de BIA-ALCL din lume.

Disponibile și netexurate.

Ce trebuie să știm despre evaluarea IRM multiparametrică a prostatei?

Imagistica prin rezonanță magnetică multiparametrică (IRM MP) reprezintă actualmente metoda de elecție în diagnosticul (dectecția și caracterizarea) și stadializarea T a cancerului de prostată, în monitorizarea leziunilor incerte (PIRADS 3), în evaluarea postterapeutică și în diagnosticul recurențelor postprostatectomie.



Prof. Univ. Dr. Ioana
G. Lupescu

Disciplina de Radiologie,
Imagistică Medicală și Radiologie
Intervențională, I.C. Fundeni,
UMF Carol Davila, București

Evaluarea IRM poate fi realizată utilizând aparate cu intensitatea câmpului magnetic de 1,5 sau 3T, o antenă în rețea fazată centrată la nivelul pelvisului sau o antenă endorectală și un protocol dedicat.

Pregătirea pacientului. Pacientul trebuie să fie la jeun cu 6-8 ore înainte de examinare și să aibe rectosigmoidul evacuat. Se vor verifica contraindicațiile absolute și relative pentru evaluarea IRM, probele renale și absența biopsiei prostatice cu cel puțin 6-8 săptămâni înainte de examinarea IRM. Pentru diminuarea artefactelor de mișcare generate de peristaltica intestinală se poate administra medicație antiperistaltică (Buscopan). Tehnica IRM. Prostata și veziculele seminale trebuie examinate în întregime cu secțiuni fine (grosime de maxim 3 mm). Conform experților IRM-ESUR protocolul IRM MP trebuie să conțină secvențe morfologice în ponderație T2 high resolution în planuri multiple (axial oblic/coronal oblic) și două tehnici funcționale: difuzie (DWI) și perfuzie (contrastul dinamic) 3D T1 Fat Sat.

Pentru o analiză corectă este foarte important ca, secțiunile în ponderație T2, DWI, T1 în mod dinamic cu contrast paramagnetic extracelular pe baza de Gadolinium (0.1 ml/kg corp) să fie realizate în același plan, cu același număr de secțiuni, grosime, și spațiu intersecțiuni (1-3).

Secțiunile ponderate T2 permit analiza anatomiei zonale a prostatei și anume în periferie sub forma unei imagini circulare în banda în hipersemnal omogen T2, urmată de zona centrală (ZC) și tranzitională (ZT), hipointensă (țesut glandular și fibre musculare compacte netede); stroma fibromusculară anterioară (SFMA) apare sub forma unei imagini semilunare hipointensă.

Secvența dominantă pentru ZP este DWI, iar pentru ZT, T2. Planurile de referință în

evaluarea IRM a prostatei sunt reprezentate de planul sagital, pe care se poziționează secțiunile în plan axial-oblic perpendicular pe fața anterioară a rectului și planul coronal oblic care trece prin axul lung al veziculelor seminale. Opțional se poate face o achiziție în axul lung al prostatei (Fig.1).

Secvențele în ponderație T1 SE sau T1 FSE permit dectecția adenopatiilor, a metastazelor osoase și a leziunilor hemoragice postbiopsice. Secvența T1 FSPGR FatSat(FS) certifică prezența ariilor hemoragice postbiopsie prostatice, arii care apar sub forma unor spoturi hiperintense T1 și T1 FS.



Fig.1 Evaluarea prostatei în ponderație T2, în planuri multiple

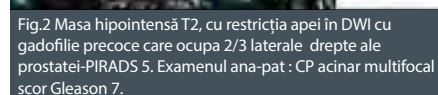


Fig.2 Masa hipointensă T2, cu restricția apei în DWI cu gadofiline precoce care ocupa 2/3 laterale drepte ale prostatei-PIRADS 5. Examenul ana-pat: CP acinar multifocal scor Gleason 7.

Difuzia. Proprietățile de difuzie sunt legate de proporția apei libere în țesutul interstițial și de permeabilitate. Pentru evaluarea prostatei se utilizează valori ale b-ului de 1000 și peste (1500, 2000). Cancerul de prostată se caracterizează printr-o restricție a difuziei apei față de țesutul normal datorită celularității crescute și abundenței membranelor intra-/intercelulare. Utilizând valori ale b-ului / 1500 este posibil să diferențiem tumorile de prostatite și hiperplazia benignă de prostată (HBP): tumorile rămân în hipersemnal (1-3).

Contrastul dinamic (CD)/studiile de perfuzie evidențiază angiogeneza tumorală: se utilizează achiziții 3D T1 EG (5-15s...5min). Utilitatea CD în cazurile în care ponderația T2 și DWI sunt neconcludente.

În ponderație T2, falșii negativi sunt re-

prezenți de CP forma infiltrativă, CP de grad mic, prostatita asociată CP. În examenul dinamic 3D T1 și harta ADC, falșii negativi sunt reprezentați de CP cu scor Gleason < 6, iar falșii pozitivi sunt reprezentați de fibroză.

Intensitatea relativă a semnalului (IRS) reprezintă raportul dintre IS nodului / IS prostatei la o valoare a b-ului de 2000. În nodulul benign, intensitatea semnalului nu crește, comparativ cu valoarea obținută la un b de 1000, dar poate crește în CP.

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System (4). Obiective: formularea unui rezultat structurat în patologia prostatei utilizând o scară de la 1 (benign) la 5 (malign); stabilirea parametrilor tehnici în IRM-ul de prostată; facilitează utilizarea IRM în biopsia țintită; dezvoltă categoriile care însumează nivelurile de risc pentru managementul corect al pacientului; are rol educațional: reducere variabilității interpretărilor imagistice; îmbunătățește rezultatele și comunicarea cu medicul clinician; promovează asigurarea calității și cercetarea; îmbunătățește prognosticul pacientului.

Cancerul de prostată (CP) și imagini capcană. În ZP: CP apare sub forma unei arii în hipersemnal T2 (Fig.2). În ZT și ZC, CP și țesutul normal sunt global hipointense. Imaginile capcană care pot mima CP în ZP sunt reprezentate de leziuni nontumorale: inflamație, focare hemoragice postbiopsie (hemoragia poate persista 6 săptămâni sau și mai mult după biopsia prostatică - de aceea biopsia trebuie evitată înainte examinării IRM), post-radiere- fibroza, după tratamentul hormonal, calcificări intraprostatice.

Bibliografie

- Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR* 2007; 189:323-328
- Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int* 2011; 107:1411-1418
- Mussi TC, Martins T, Garcia RG, Filippi RZ, Lemos GC, Baroni RH. Are dynamic contrast-enhanced images necessary for prostate cancer detection on multiparametric magnetic resonance imaging? *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15:e447-e454
- Puryrsko AS, Baroni RH, et al. PI-RADS Version 2.1: A Critical Review, From the *AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems*. *AJR* 2021, 216,1

VAid - Vinno Artificial Intelligence Detection

VAim - Vinno Artificial Intelligence Measurements

DESIGN INOVATIV

FLUX DE LUCRU INTUITIV

TRANSDUCTORI CU
TEHNOLOGIE MONOCRISTAL
fara pini externi, cu plaja de frecvente 1-23 MHz

CONECTIVITATE: WI-FI · LAN · DICOM · BLUETOOTH · USB (stocare si printare)

MODURI DE LUCRU:

- B - 2D
- Color Doppler
- M
- M Anatomic
- Doppler Pulsat
- Doppler Continuu
- Doppler Tesut
- 3D/4D
- CBI-CEUS
- VGuide
- PWV
- VFlow
- elastografie
- calcule si analize Doppler automate
- etc.

platforma software pentru "second opinion", training, service de la distanta

Deficitul de Magneziu și patologia digestivă

Deficitul de Magneziu (DM) este un fenomen ubiquitar care are, în principiu, două cauze majore: folosirea de îngrășăminte chimice și stresul. Se știe că nitrații și nitriții leagă Mg în sol, încât hrana vegetală este săracă în Mg și, deci, consecutiv și cea animală și ca atare cu toții trăim la limita DM. Al doilea factor este stresul sub toate formele sale: fizic (de ex. temperaturi extreme la locul de muncă), biologic (orice boală, chiar și o simplă viroză respiratorie constituie un stres pentru organism; sarcina și alăptarea la femei) și mai ales psihic, fie sub formă unică, puternică (ex. decesul cuiva drag, divorț, șomaj), fie sub formă repetitivă, cotidiană (servici, trafic etc). În țările subdezvoltate se adaugă la acești doi factori principali și subnutriția.



DM apare la toate vârstele, de la sugar până la senior și este mai frecvent la femei (raport de 2:1). Bărbații au un mecanism de protecție care împiedică creșterea magneziuriei peste o anumită limită.

DM este un fenomen, din păcate, subdiagnosticat în România. Cauza principală este diversitatea manifestărilor clinice care, la rândul ei, se explică prin faptul că, ionul de Mg participă la toate procesele importante de membrană și este catalizatorul a peste 300 de reacții biochimice în organism, având, deci, o importanță deosebită în toate metabolismele.

Manifestările clasice ale DM sunt cele neuromusculare la nivelul musculaturii striate, cunoscute sub formă de spasmofilie care, în general, sunt diagnosticate corect, dar uneori tratate incorect, punându-se pe seama doar a deficitului de Ca. DM se manifestă și la nivelul miocardului, de regulă sub forma diverselor tulburări de ritm.

DM se manifestă însă și la nivelul musculaturii netede, cum ar fi spasmul bronșic, cel faringian sau la nivelul vezicii urinare, determinând vezica neurogenă sau enuresis.

În continuare se vor discuta efectele DM asupra musculaturii netede a tubului digestiv, a căilor biliare și a ficatului.

La nivelul esofagului DM determină spasm esofagian, manifestat sub formă de

disfagie. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) se poate datora unui DM, sau se poate agrava în prezența acestuia. Un studiu pe un lot de 50 de pacienți cu BRGE și DM arată că, tratamentul substitutiv exclusiv cu Mg a vindecat DM în toate cazurile și a dus la dispariția BRGE în 46%.

Mg are rol în secreția gastrică, inhibând-o pe aceasta. În DM, deci, acesta se va însoți de o creștere a secreției clorhidropeptice. S-a putut corela astfel prezența *Helicobacter pylori* cu valori scăzute al Mg gastric și intraeritocitar.

În sindromul de intestin iritabil care este o afecțiune cu o etiopatogeneză complexă și DM este un factor important. DM determină sau agravează spasmul la nivelul colonului și scade pragul de excitabilitate al celulelor, sporind astfel percepția durerii. DM are rol și în constipația cronică idiopatică și după unii autori chiar în colita ulceroasă și boala Crohn.

Diskinezia sfincterului Oddi este o altă afecțiune funcțională, în care DM are rol patogenetic, atât în simptomatologia digestivă, cât și în migrena biliară. Tratamentul substitutiv cu Mg în această afecțiune a dat rezultate pozitive în 61-95%. După colecistectomie în 20—30% reapar simptome biliare după luni sau ani, constituindu-se sindromul de postcolecistectomie. Și în aceste cazuri un tratament substitutiv cu Mg timp de 9 săptămâni și-a dovedit eficiența.

În boala cronică hepatică alcoolică DM este de asemenea implicat – în toate formele ale acesteia: steatoză, steatohepatită, fibroză și ciroză alcoolică, cât și în unele complicații ale acesteia. Se știe că, consumul cronic și exagerat de băuturi alcoolice crește magneziuria și în timp determină apariția DM aproape la toți

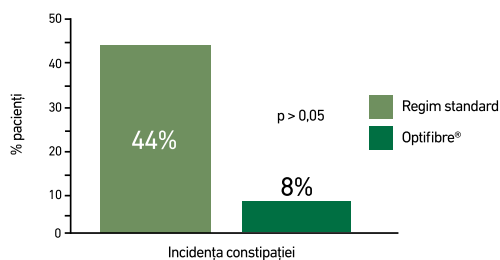
bolnavii de etilism cronic. Acesta este agravat de o alimentație deficitară în cele mai multe cazuri, cât și de vărsăturile care pot fi prezente la alcoolici. Din acest motiv se indică un tratament substitutiv cu Mg în toate cazurile de etilism cronic. S-a observat că, deja o abținere de 3 săptămâni poate normaliza valorile Mg seric. Și manifestările atribuite polineuropatiei toxico-carențiale frecvent sunt manifestări ale DM, sau cele două afecțiuni pot coexista. În etilism cronic s-au descris substanțe pseudoopiode cu afinitate pentru receptorii endorfinici, determinând dependența de alcool. DM favorizează acest proces și chiar întreține dependența, formându-se astfel un cerc vicios. În ceea ce privește crizele de delirium tremens, s-a observat că, dacă pe lângă tratamentul de detoxifiere se adaugă și Mg, pacienții tolerează mai ușor sevrajul.

O corelație interesantă s-a observat cu parazitozele digestive. Un DM, chiar tratat corect, nu se poate normaliza în prezența unei parazitoze digestive. De aceea, în orice DM rebel la un tratament substitutiv, administrat corect trebuie căutată și tratată mai întâi o parazitoză digestivă.

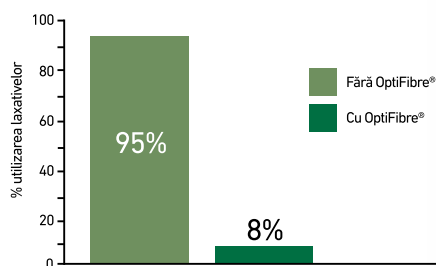
În concluzie se poate afirma că, în patologia digestivă DM nu are repercusiuni atât de grave ca în patologia cardio-vasculară, dar totuși o parte a patologiei funcționale digestive se datorează sau se intrică cu un DM. Dovada o constituie faptul că, aceste manifestări dispar după un tratament substitutiv corect cu Mg. Tratamentul corect constă în administrarea po de 500 mg Mg ionic/zi + 180 mg Ca ionic/zi + vitamină B6, timp de cel puțin 6 săptămâni.

OptiFibre® conține 100% gumă de guar parțial hidrolizată (PHGG) și este dovedit clinic că reduce constipația și ajută la reglarea tranzitului intestinal. ^{1,2}

OptiFibre® stimulează peristaltismul și frecvența mișcărilor intestinale, fără a determina diaree.³



Consumul de OptiFibre® reduce nevoia utilizării de laxative.⁴



60% dintre pacienți au observat o îmbunătățire a tranzitului intestinal după primele 2-3 zile, iar 87% în mai puțin de o săptămână.⁵

Cui se recomandă OptiFibre



Adulți și copiii cu vârsta peste 3 ani



Femei însărcinate sau care alăptează



Vârstnici/persoane care suferă de diabet

Recomandare de administrare

Se recomandă administrarea de OptiFibre® treptat, începând cu 1 măsură pe zi. Dacă este necesar, se crește consumul treptat, cu o măsură la fiecare 3 zile. Odată ce tranzitul intestinal s-a reglat, nu mai creșteți numărul de măsuri pe zi.

	Număr de lingurițe de OptiFibre®				
	Adulți și copii > 11 ani			Copii 3-10 ani	
Ziua	Dimineața	Prânz	Seara	Dimineața	Seara
1-3	1			1/2	
4-6	1		1	1/2	1/2
de la ziua 7	1	1	1	1	1
	Doză maximă 5/zi			Doză maximă 3/zi	

Se recomandă administrarea regulată de OptiFibre® pentru minimum 3 săptămâni, pentru un efect susținut.

OptiFibre® are o toleranță bună și poate fi administrat pe termen lung fără efecte adverse.^{6,7}

Avantajele OptiFibre



100 % din plante

OptiFibre® este 100% de origine vegetală, nu conține gluten, aditivi, arome sau îndulcitori artificiali.



Gust neutru

OptiFibre® se dizolvă complet și nu are gust sau miros.



Ușor de utilizat

OptiFibre® poate fi amestecat în lichide sau alimente moi, calde sau reci (ex.: apă, iaurt, piure).

Peste 95% dintre consumatorii care au testat OptiFibre® au fost mulțumiți de efectele acestuia.

Bibliografie:

1. Giacconi S, et al. La Clinical Therapeutica. 2001;152(1):21-25. 2. Kapoor MP, et al. J Functional Foods. 2017;33:52-66. 3. Homann HH, et al. Clinical Nutrition Supplements 2004. 4. Patrick PG, et al. J Am Diet Ass. 1998; 98; 912-914. 5. Ipsos research, May 2012. 6. Sariano C et al. Long-term fiber intervention program. Journal of the American Dietetic Association 2000s. 100(9):A82. 7. Kasper H et al. Ernährungsmedizin und Diätetik. 12., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.

Alexis Carrel și chirurgia marelui epiplon

Contribuții ale profesorului Ion Chiricuță

Alexis Carrel (1873 – 1944) a fost un promotor cu multiple contribuții la dezvoltarea medicinei printre care: introducerea perfuziei antiseptice cu soluția Carell – Dakin în timpul primului război mondial, realizarea primei culturi de celule, contribuții la transplantul de organe și cea mai importantă dintre contribuții fiind elaborarea principiilor și realizarea tehnicii anastomozelor vasculare (1902). Alexis Carrel, fiind tânăr absolvent al facultății de medicină din Lyon în anul 1890, a fost martor la asasinarea președintelui Franței din acea perioadă, Sadi Carnot, în anul 1894. Leziunea produsă a fost lezarea venei porte. Neexistând încă procedura de anastomoză vasculară ci numai ligatura vasculară, președintele Carnot a decedat. Acest eveniment a fost decisiv pentru tânărul chirurg Carrel și tema realizării anastomozelor vasculare a devenit o tema lui prioritară în activitatea medicală experimentală ulterioară.



Ion Christian Chiricuță

Centrul de Radioterapie
AMETHYST, Otopeni

O recentă investigație în cadrul studenților la medicină a arătat că numele Alexis Carrel nu este cunoscut și nici unul dintre cei intervievați nu auzise de el. Alexis Carrel a fost premiat cu premiul Nobel pentru Medicină în anul 1912, ca recunoaștere a contribuțiilor aduse la realizarea “suturii vasculare a culturii celulare și a transplantelor vasculare și de organe”.

Momente importante în viața lui Alexis Carrel ce au decis ulterior evoluția lui profesională și toate realizările medicale.

La moartea tatălui său, când era în vârstă de 5 ani și cel mai mare dintre cei trei copii ai familiei, mama lui i-a cerut să fie înțelept, ascultător, onest și punctual. Așa a și fost toată viața.

Asasinarea președintelui Franței, Sadi Carnot, aflat în vizită la Lyon în anul 1894 și care a decedat în urma lezării venei porte, procedeul de anastomoză al vaselor sanguine nu era cunoscut la acea vreme. Carrel, fiind în clinica de chirurgie, a considerat și a luat ca preocupare principală aspectul acesta tehnic și anume anastomoză vaselor sanguine.

Nemulțumit pentru multiple aspecte privind șansele sale ca tânăr medic de a putea evolua în lumea medicală a timpului la Lyon și dezamăgit de lipsa unei perspective profesionale, Carrel ia decizia de a pleca din Franța și se decide să plece în Canada. În perioada lui Lyoneză, el lucrase în clinicile unor mari chirurghi ai timpului, precum profesorii

Antoin Pucet, Mathieu Jaboulay și Leopold Ollier. În perioada 1898 și 1902 a activat ca preparator la Institutul de Anatomie a celebrului profesor de anatomie Jean-Leon Testut. Temele abordate și munca depusă în această perioadă au putut fi prezentate în cadrul unei conferințe în Canada și, în urma acestei prezentări, a fost invitat să lucreze la Institutul de fiziologie de la Chicago, condus de George Neil Stewart. În această perioadă a adâncit problemele legate de anastomoză vasculară, publicând lucrări importante.

În anul 1902 publică într-o revistă medicală la Lyon lucrarea dedicată realizării anastomozelor arteriale.



Chirurgia experimentală practică de Alexis Carrel a abordat multiple teme având și realizări deosebite în domeniul transplanturilor de organe și culturi de celule. Realizările sale în aceste domenii complete noi în medicină au fost recunoscute și el a fost primul și cel mai tânăr chirurg nord american ce a primit premiul Nobel în Medicină în anul 1912.

Tânărul absolvent de medicină Ion Chiricuță a avut contact încă din facultate cu cartea lui Alexis Carrel, “Omul, un necunoscut”. Această carte a fost și este de la apariția ei și până astăzi un best seller. Sigur, și aspectele strict medicale au intrat în atenția lui Ion Chiricuță, care pe fondul unei studenții marcate de profesorul Iosif Rainer și în cadrul internatului de profesorii Iacob Iacobovici și Toma Ionescu, pentru a aminti numai câțiva dintre mentorii săi. Împreună cu experiența acumulată pe front (1942) ca

medic chirurg la Cotul Donului, unde desigur aspectele vasculare erau dramatice, ca de altfel și arsurile, au deschis oportunități noi acestui medic și astfel, împreună cu dr. F.Mandache, T.Teodoriu și A.Toffa a fost scrisă cartea Arsurile. Drumul profesional al chirurgului Ion Chiricuță a continuat activitatea sa la noul Institut de Oncologie din București, creat sub conducerea profesorului Octav Costăchel. Aspectele biologiei tumorale și ale chirurgiei oncologice au devenit noi priorități. Odată cu introducerea radioterapiei în tratamentul oncologic, au apărut și efectele secundare nedorite, și anume, la organele profunde sub forma fistulelor iar la nivelul pielii, în diferitele zone anatomice, radionecrozele, cu defecte masive cutanate în regiunile implicate precum: gâtul, regiunea axilară și inghinală sunt numai câteva. Astfel, a apărut și confruntarea cu această nouă patologie iatrogenă, cu urmări dramatice pentru pacienți. În acei ani, soluția a venit prin “fantezia” experimentală a medicului chirurg, confruntat cu această nouă situație ce necesita o soluție. Medicul Chiricuță Ion a început aplicarea utilizării marelui epiplon ca remediu pentru aceasta patologie în anii 1950 - 60. Împreună cu doctorul Bob Goldstein au publicat în anul 1956 în revista Obstetrică și Ginecologie lucrarea “Epiplonoplastia în tratamentul fistulelor vezico-vaginale”. În anii ce au urmat, multiple alte lucrări pe tema epiplonoplastiei cu diferite aplicații au fost publicate de către doctorul Ion Chiricuță împreună cu echipele de medici cu care a lucrat la Institutul Oncologic București și ulterior la Cluj. Un mare pas înainte în aplicația epiplonoplastiei a fost lărgirea regiunilor unde era necesară aplicarea epiplonului. Aceasta a fost posibilă numai după rezolvarea problemei anastomozelor dintre vasele epiplonului la vasele din alte regiuni anatomice iar ca exemplu ar fi anastomozarea la artera

carotidă și vena jugulară pentru aplicații în sfera ORL și craniană. În urma realizării acestui tip de anastomoză, realizată prima dată de Ion Chiricuță împreună cu doctorul Sebastian Galatar în 1970 la câini, a fost posibilă și aplicarea în clinica umană.

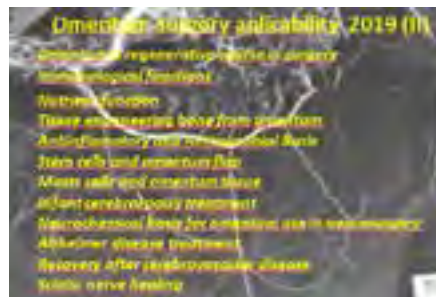
Anastomozarea la vase periferice situate la membrele inferioare și superioare, precum și extremitatea craniană au lărgit mult aplicația epiplonoplastiei. Multiple echipe chirurgicale din România s-au dedicat și au putut să ajute pacienții având o patologie extrem de diversificată. De remarcat sunt echipele de la Cluj (profesorul Constantin Ciuce), doamna doctor Camelia Tamaș din echipa profesorului T. Stănescu de la Iași, echipa profesorului Alexandru Mihai Boțianu de la Tg. Mureș, echipa doctorului B. Socea de la Spitalul Sf. Pantelimon din București, echipa doctorului Nicolae Antohi de la Spitalul de Chirurgie Plastică și Arsi București, și echipa domnului doctor M. Munteanu de la Craiova. În mai multe clinici chirurgicale, metoda omentoplastiei a fost aplicată cu succes în rezolvarea diverselor aspecte clinice. Aici trebuie menționate colectivele chirurgicale conduse de doctorul Mitulescu Gabriel de la Institutul Fundeni și echipa condusa de profesorul I. Coman de la Clinica de Urologie de la Cluj-Napoca.

Profesorul Micheau, în lucrarea sa din revista Ann Chir Plast Esth apărută în anul 1995, a reprezentat graphic contribuțiile timpului la dezvoltarea chirurgiei plastice, în special sub aspectul chirurgiei marelui epiplon.

De atunci încolo, domeniile în care omentoplastia a avut o contribuție importantă s-au diversificat și sunt greu de prezentat doar într-o singură imagine. În tabelele ce urmează, sunt prezentate aceste contribuții în diverse domenii din clinica umană și veterinară, precum și în domeniul experimental. Multiplele utilizări ale omentoplastiei în clinica umană și în cea experimentală sunt prezentate în imaginile de mai jos.

În figurile ce urmează sunt grupate câteva din marile realizări ale omentoplastiei, selectând imaginile diferitor publicații cu aspectul clinic înainte de omentoplastie și după omentoplastie.

O prezentare comparativă a marilor realizări ale lui Alexis Carrel înainte, în timpul și după primul război mondial și ale chirurgului Ion Chiricuță după cel de-al doilea război mondial având-ul ca exemplu pe Alexis Carrel, cu multiplele sale contribuții în medicină și sectorul paramedical este redată schematic.



Am selectat din cartea profesorului Ion Chiricuța (Pergamon Press 1982) acel fragment în care descrie faza experimentală și realizarea primei anastomoză vasculare în aplicarea marelui epiplon în afara "abdomenului" și anume în regiunea cervicală și ulterior la extremități.

Bibliografie

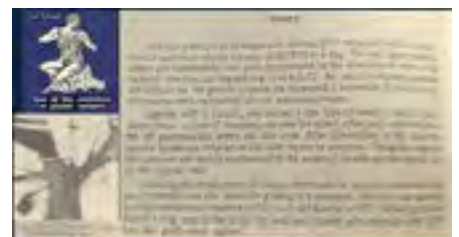
1. C. Ciuce et al. Microsurgery 23: 198-205, 2003
2. J. M. Lasso et al. Plast Reconstr Surg Glob Open 3:e387, 2015
3. C. S. Hultman et al. Annals of Surg 235: 782-795, 2002
4. I. Kiricuța Use of the Omentum in Plastic Surgery, Pergamon Press 1982
5. J. N. Carey et al. Chapt 92, In: Grabb and Smith's Plastic Surgery, Seventh Ed
6. I. A. Seitz et al. Hand 2009.
7. K. Fujino et al SAGES.,
8. A. Domanasiewicz et al. 2007,
9. A. Shadmani et al. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 3(2), 2014



1. Ciuce et al. 2003, 2. Ciuce et al 2003, 3. Lasso et al. 2015, 4. Hultman et al. 2002, 5. Kiricuța 1982, 6. Carey et al. In: Grabb Plastic Surgery, 7. Seitz et al. 2009.



1. Hultman et al. 2002, Fujino et al., 3. Domanasiewicz et al. 2007, 4. Carey et al (In: Grabb Plastic Surgery), 5. Seitz et al. 2009, 6. Shadmani et al. 2014, 7. Sierokowki et al 2015, 8. Sharjeel et al. 2009, 9. Navarro Cuellar et al. 2004. 10. Kiricuța, Galatar 1970,



10. K. Sierokowki et al www.ePlasty.com, 2015
11. S. Sharjeel et al. Journal de Chirurgie, Iasi, 5(4): 390-394, 2009
12. C. Navarro Cuellar et al. Rev Esp Cirug y Maxilofac 26: 2004.
13. I. Kiricuța, S. Galatar Chirurgia (Buc), 881-889, 1970

Aspecte privind îngrijirea paliativă în contextul pandemiei COVID-19



Pentru toate guvernele lumii, una dintre cele mai mari provocări de-a lungul acestei pandemii cu COVID-19 a fost asigurarea resurselor medicale, precum: personal specializat, echipamente medicale și dezinfectante specifice. Necesitatea asigurării unui plan specific de îngrijiri paliative pentru acest tip de pacienți, ne poate pregăti pentru provocările etice și deontologice sau suferința fizică și psihică care poate apărea în cazul în care alocarea resurselor materiale sau deciziile privind raționalizarea se impun.



Dr. Petru-Emil Muntean

Medic pneumolog,
Spitalul Județean de Urgență
Argeș, Pitești

Introducere

Rata mortalității în COVID-19 variază în întreaga lume, persoanele mai în vârstă și cu multiple co-morbidități au riscul cel mai mare de deces. Îngrijirea paliativă este frecvent înțeleasă greșit ca fiind relevantă doar pentru persoanele care sunt pe patul de moarte. O îngrijire paliativă de ca-

litate pentru pacienții care mor și pentru familiile acestora, implică petrecerea timpului într-un contact fizic strâns și emoțional¹. În întreaga lume, serviciile de îngrijire paliativă se confruntă cu o serie de dificultăți specifice unei pandemii. Obligația de a asigura o îngrijire paliativă de calitate, este un drept fundamental al omului și care poate fi însă ușor trecută cu vederea (temporar), invocând urgența medicală. De asemenea, o bună practică medicală implică evaluarea raportului între risc și beneficiu². Cu toate acestea, ameliorarea suferinței, prin furnizarea de îngrijiri paliative de calitate, este o componentă esențială a îngrijirii pentru toți bolnavii.

Paliatia - aspecte farmacologice

Gestionarea unui pacient internat din punct de vedere farmacologic, prin prisma unei insuficiențe respiratorii formă severă, o reprezintă opioidele; în absența unei insuficiențe renale, Morfina fiind opioid-ul de elecție. Dacă pacientul este capabil să ia medicamentul per oral, poate fi utilizată Morfina orală cu eliberare imediată (2,5 mg la fiecare 4 ore). Dacă pacientul nu poate înghiți sau este inconștient, morfina poate fi administrată parenteral pentru ameliorarea respirației. Utilizarea perfuziilor parenterale continue poate

fi utilă pentru a asigura o doză consistentă de opioid și pentru a permite titrarea acestuia în funcție de severitatea simptomelor. Utilizarea unui opioid alternativ, precum Fentanil-ul, trebuie luat în considerare doar la persoanele cu insuficiență renală semnificativă. Terapia cu oxigen poate ajuta la ameliorarea respirației în cazul hipoxemiei severe. Trebuie remarcat însă și faptul că unii dintre pacienții cu hipoxemie au o respirație minimă. La pacienții aflați pe moarte, dacă simptomele sunt bine gestionate printr-o abordare individualizată, terapia cu oxigen poate fi redusă în timp ce se monitorizează cu atenție celelalte simptome. Agitația și anxietatea generalizată sunt frecvente în rândul persoanelor cu o formă severă de COVID-19, o combinație de simptome stresante fizic, teama de moarte, ca urmare a izolării și a separării de cei dragi sau chiar de echipamentul de protecție personală a personalului medical. Astfel de situații pot fi gestionate printr-o combinație de terapie farmacologică și non-farmacologică. Pentru persoanele cu o agitație severă, poate fi administrată o Benzodiazepină. Dacă există însă și un element de delir care contribuie la agitație sau anxietate, poate fi necesar un anti-psihotic, precum Haloperidol-ul în locul Benzodiazepinelor sau chiar în asociere. În anumite circumstanțe specifice în care personalul de specialitate nu este disponibil, membrii familiei pot fi instruiți telefonic cum să administreze anumite medicamente. Un bun plan de îngrijiri paliative, implică un proces ce susține totalmente pacientul în a face cea mai bună alegere privind tratamentul disponibil pentru suferința lui. Acesta se întemeiază pe o discuție sinceră și deschisă între medic și pacientul acestuia, privind patologia existentă, evoluție și tratament. Pentru acei bolnavi care nu au capacitatea de a lua singuri deciziile, este desemnată o persoană capabilă să acționeze în interesele acesteia și în conformitate cu dorințele sale dacă acestea au fost documentat anterior. Dorințele se comunică atât verbal, cât și în scris și trebuie să fie disponibile pentru aparținători în dosarul medical personal³. Există situații în care unii pacienți au refuzat anumite tratamente medicale și care

totuși au continuat să primească toate îngrijirile de specialitate posibile și au supraviețuit. Toată lumea ar trebui să aibă șanse egale de tratament atunci când există nevoi la fel de presante și nu există factori ce duc la asumarea unor decizii discriminatorii asupra pacienților.

Probleme etice

Pot fi situații excepționale în cadrul unui triaj de urgență, acolo unde este clar, transparent și etic, că este în detrimentul altor bolnavi să ventileze pe unele persoane în vârstă sau pe cei cu multiple co-morbidități ce au un prognostic mai slab de supraviețuire⁴. Indiferent de criteriile alese și utilizate, este esențial să se asigure că toți pacienții și asociațiile lor reprezentative ce le susțin drepturile, sunt implicate pe deplin și înțeleg că aceste procese decizionale sunt transparente. În timp ce puțini neagă că există astfel de circumstanțe, trebuie să reținem că nimănui nu îi face o deosebită plăcere să participe la un astfel de proces. Când triajul de urgență se impune, avem puține opțiuni; o astfel de situație testează la maxim modul nostru prin care ne vedem pe noi înșine, sistemul nostru de credință dar și valorile care susțin comunitatea noastră per general⁵. Echilibrarea speranțelor și temerilor necesită o combinație de onestitate și compasiune din partea tuturor celor implicați. Durerea psihică/tristetatea este o emoție naturală a omului ca răspuns la pierderi semnificative. În timpul pandemiei COVID-19, durerea poate fi amplificată semnificativ și de alte probleme precum: restricțiile ce decurg din distanțarea socială, de a nu putea participa la înmormântare celui drag, dar și să nu poți căuta un confort în brațele prietenilor sau a familiei. Pentru întregul corp medical, de mai bine de un an de zile de pandemie COVID-19, un astfel de stres psihologic susținut, are posibile consecințe majore ulterioare⁶. Si asa personalul din UPU si ATI suferea de burn-out cronic. Este necesar ca acest lucru să fie recunoscut public! Protecția împotriva malpraxis-ului în context pandemic trebuie rezolvată. În timp ce tehnologia medicală poate face o diferență mare în ceea

ce privește unele simptome fizice, acele acte simple de comunicare, atingere, o conversație bună și astfel construirea unei relații bazate pe încredere, ajută pe deplin atât pe pacienții noștri și pe familiile lor, dar și pe medici să găsească cu toții acea liniște sufletească. Pe măsură ce timpul va trece și pandemia va dispărea, vom rămâne cu toții cu o povară vastă de pierdere, durere, vinovăție sau furie, resentimente și stres major. Mulți dintre noi vom purta din punct de vedere social ori economic și consecințele psihologice ale acestei pandemii pentru tot restul vieții.

Bibliografie:

1. Therapeutic Guidelines: Palliative Care (version 4), Therapeutic Guidelines Ltd 2016
2. Cairns W. and Coghlan R. COVID-19's ethical dilemmas: conversations at the dinner table, MJA Insight+, 4 May 2020, <https://insightplus.mja.com.au/2020/17/covid-19s-ethical-dilemmas-conversations-at-the-dinner-table>
3. National COVID-19 Health and Research Advisory Committee. Ethical issues arising from the COVID-19 pandemic, Australian Government National Health and Medical Research Council, 12 May 2020, <https://www.nhmrc.gov.au/file/15357/download?token=OVblycC>
4. Savulescu J. and Wilkinson D. Who gets the ventilator in the coronavirus pandemic? These are the ethical approaches to allocating medical care, ABC News, 18 March 2020 <https://www.abc.net.au/news/2020-03-18/ethics-of-medical-care-ventilator-in-the-coronavirus-pandemic/12063536>
5. Wynne KJ., Petrova M. and Coghlan R. Dying individuals and suffering populations: applying a population-level bioethics lens to palliative care in humanitarian contexts: before, during and after the COVID-19 pandemic, Journal of Medical Ethics, Published Online First: 19 June 2020. doi: 10.1136/medethics-2019-105943
6. Steven Chau, Who will heal the healers? The psychological aftermath of COVID-19, BMJ, 2020

MAGLUMI® X3

ANALIZOR AUTOMAT CHEMILUMINESCENTA MAGLUMI X3



CAPACITATE: 200 TESTE/H

REACTIVI LA BORD: 20

PROBE LA BORD: 72

ÎNCĂRCARE CONTINUĂ, STAT

CITIRE REACTIVI RFID

MAGLUMI X8

ANALIZOR AUTOMAT CHEMILUMINESCENTA MAGLUMI X8



CAPACITATE: 600 TESTE/H

REACTIVI LA BORD: 42

PROBE LA BORD: 300

ÎNCĂRCARE CONTINUĂ, STAT

CITIRE REACTIVI RFID

SC AVENA MEDICA SRL

Niță Elinescu nr 56-58, Sector 3, București, cod 031871

Mobil: 0726.750.780; 0720.070.165; 0720.070.168; 0726.750.775, 0726.750.778, 0720.070.167

Tel./ Fax: 031.405.42.09; 031.405.42.10;

E-mail: avenacomenzi@yahoo.com; Site: www.avena-medica.com, www.avena.ro



Thyroid

TSH (3rd Generation)
T4
T3
FT4
FT3
Tg (Thyroglobulin)
TGA (Anti-Tg)
Anti-TPO
TRAb
TMA
Rev T3
*T-Uptake

Hepatic Fibrosis

HA
PIIIP N-P
C IV
Laminin
Cholyglycine

TORCH

Toxo IgG
Toxo IgM
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgG
CMV IgM
HSV-1/2 IgG
HSV-1/2 IgM
HSV-2 IgG
*HSV-2 IgM
*HSV-1 IgG
*HSV-1 IgM

EBV

EBV EA IgG
EBV EA IgA
EBV VCA IgG
EBV VCA IgM
EBV VCA IgA
EBV NA IgG
EBV NA IgA

Inflammation Monitoring

hs-CRP
PCT (Procalcitonin)
IL-6 (Interleukin 6)
SAA(Serum Amyloid A)

Fertility

FSH
LH
HCG/ β -HCG
PRL (Prolactin)
Estradiol
Testosterone
free Testosterone
DHEA-S
Progesterone
free Estriol
17-OH Progesterone
AMH
SHBG
Androstenedione
*PIGF
*sFlt-1

Hypertension

Direct Renin
Aldosterone
Angiotensin I
Angiotensin II
Cortisol
ACTH

Autoimmune

Anti-CCP
Anti-dsDNA IgG
ANA Screen
ENA Screen
Anti-Sm IgG
Anti-Rib-P IgG
Anti-Scl-70 IgG
Anti-Centromeres IgG
Anti-Jo-1 IgG
Anti-M2-3E IgG
Anti-Histones IgG
Anti-nRNP/Sm IgG
Anti-SS-B IgG
Anti-SS-A IgG
TGA(Anti-Tg)
Anti-TPO
TRAb
TMA
ICA
IAA(Anti Insulin)
GAD 65
Anti-IA2
*Anti-Cardiolipin IgG
*Anti-Cardiolipin IgM
*Anti-MPO

Immunoglobulin

IgM
IgA
IgE
IgG

Tumor Markers

AFP
CEA
Total PSA
f-PSA
CA 125
CA 15-3
CA 19-9
PAP
CA 50
CYFRA 21-1
CA 242
CA 72-4
NSE
S-100
SCCA
TPA-snibe
ProGRP
HE4
HER-2
PIVKA-II

Infectious Disease

HBsAg
Anti-HBs
HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBc
Anti-HCV
Syphilis
Anti-HAV
HAV IgM
HIV Ab/Ag Combi
Chagas
HTLV I+II
H.pylori IgG
H.pylori IgA
H.pylori IgM
2019-nCoV IgG
2019-nCoV IgM
SARS-CoV-2 S-RBD IgG
SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody
SARS-CoV-2 Ag
*Anti-HBc IgM

Drug Monitoring

Digoxin
CSA (Cyclosporine A)
FK 506 (Tacrolimus)

Kidney Function

β_2 -MG
Albumin
*NGAL

Cardiac

CK-MB
Troponin I
Myoglobin
hs-cTnI
H-FABP
NT-proBNP
BNP
D-Dimer
Lp-PLA2
*MPO

Metabolism

Pepsinogen I
Pepsinogen II
Gastrin-17
GH (hGH)
IGF-I
IGFBP-3

Prenatal Screening

AFP(Prenatal Screening)
Free β -HCG
PAPP-A
free Estriol

Anemia

Vitamin B12
Ferritin
Folate (FA)
*RBC Folate
*EPO

Glyco Metabolism

C-Peptide
Insulin
GAD 65
Anti-IA2
ICA
IAA (Anti Insulin)
Proinsulin

Bone Metabolism

Calcitonin
Osteocalcin
25-OH Vitamin D
Intact PTH
* β -CrossLaps (β -CTX)
*total P1NP

* Available soon

SC AVENA MEDICA SRL

Niță Elinescu nr 56-58, Sector 3, București, cod 031871

Mobil: 0726.750.780; 0720.070.165; 0720.070.168; 0726.750.775, 0726.750.778, 0720.070.167

Tel./ Fax: 031.405.42.09; 031.405.42.10;

E-mail: avenacomenzi@yahoo.com; Site: www.avena-medica.com, www.avena.ro

Bavencio® (avelumab) Denumirea comercială a medicamentului: Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. **Compoziția cantitativă și calitativă:** Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg. Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg. **Indicații terapeutice:** Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM). Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic care nu manifestă progresie după chimioterapia pe bază de platină. Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat. **Doze și mod de administrare:** Doza recomandată de Bavencio în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de două săptămâni. Administrarea Bavencio trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Doza recomandată de Bavencio în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, o dată la 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității. Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥65 ani) și la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și insuficiență hepatică ușoară. Bavencio este destinat numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). **Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Reacții asociate perfuziei:** pot fi severe și includ febră cu valori mari, frisoane, eritem tegumentar, hipotensiune arterială, dispnee, stridor, dorsalgie, durere abdominală și urticarie. **Reacții adverse mediate imun:** cele mai multe au fost reversibile și au putut fi abordate prin întreruperea temporară sau definitivă a administrării avelumabului, administrare de corticosteroizi și/sau tratament de susținere, imunosupresoare sistemice. În cazul erupției cutanate tranzitorii de gradul 3, administrarea avelumabului va fi amânată până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției pneumonitei/hepatitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, colitei mediate imun de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiune, tulburărilor tiroidiene/insuficienței suprarenaliene simptomatice de gradul 3 sau de gradul 4, la pacienții cu hiperglicemie de grad ≥3, nefritei de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiunea la un grad ≤1. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul pneumonitei/hepatitei mediate imun de gradul 3, gradul 4 sau al pneumonitei recurente mediate imun de gradul 2, colitei mediate imun de gradul 4, al colitei recurente mediate imun de gradul 3, nefritei de gradul 4 și al erupției cutanată tranzitorii de gradul 4 sau de gradul 3 recurentă sau sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sau necrolizei epidermice toxice (NET). Administrarea avelumabului trebuie amânată în cazul în care se suspectează pancreatita sau miocardita mediată imun și trebuie oprită definitiv în cazul confirmării pancreatitei sau miocarditei mediate imun. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 care reapare și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 4. **Hepatotoxicitate (în asociere cu axitinib):** A apărut hepatotoxicitate la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, cu creșteri ale valorilor ALT și AST de gradul 3 și gradul 4 cu frecvență mai mare decât s-a anticipat, în comparație cu administrarea de avelumab în monoterapie. Administrarea avelumabului trebuie amânată pentru hepatotoxicitate de gradul 2 până la remisiune și trebuie oprită definitiv în cazul hepatotoxicității de gradul 3 sau de gradul 4. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Femeile aflate la vârsta fertilității trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze. Utilizarea avelumabului în timpul sarcinii nu este recomandată, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați. Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei. **Reacții adverse:** Avelumabul este asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile severe, s-au remis în urma inițierii de tratament medical adecvat sau a opririi administrării avelumabului. **Carcinom cu celule Merkel metastatic și carcinom urotelial avansat local sau metastatic** Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu avelumab în monoterapie: **Foarte frecvente:** anemie, scădere a apetitului alimentar, tuse, dispnee, greață, diaree, constipație, vărsături, durere abdominală, dorsalgie, artralgie, fatigabilitate, febră cu valori mari, edem periferic, creștere ponderală, reacții asociate perfuziei. **Frecvente:** limfopenie, trombocitopenie, hipotiroidie, hipertiroidie, hiponatremie, cefalee, amețeală, neuropatie periferică, hipertensiune arterială, pneumonită, xerostomie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie, erupție maculo-papuloasă, mialgie, astenie, frisoane, boală pseudogripală, creștere a valorii serice a creatininei, a fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, a valorii gama-glutamyltransferazei și a amilazei. **Mai puțin frecvente:** eozinofilie, hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, insuficiență suprarenaliană, tiroidită, tiroidită autoimună, hipotiroidie autoimună, hiperglicemie, miastenia gravis, sindrom miastenic, hipotensiune arterială, eritem tegumentar, ileus, colită, hepatită autoimună, eczemă, dermatită, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, psoriazis, eritem, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie papuloasă miozită, poliartrită reumatoidă, insuficiență renală, nefrită, creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT), aspartat-aminotransferazei (AST), creatin-fosfokinazei. **Rare:** reacție anafilactică, hipersensibilitate de tip I, insuficiență corticosuprarenaliană acută, hipopituitarism, diabet zaharat, diabet zaharat de tip 1, sindrom Guillain-Barré, sindrom Miller Fisher, uveită, miocardită, boală pulmonară interstițială, pancreatită, colită autoimună, enterocolită, pancreatită autoimună, enterită, proctită, insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, hepatită, hepatotoxicitate, eritem polimorf, purpură, vitiligo, prurit generalizat, dermatită exfoliativă, pemfigoid, dermatită psoriaziformă, erupție la medicament, lichen plan, artrită, poliartrită, oligoartrită, sindrom de răspuns inflamator sistemic, creștere a valorii serice a transaminazelor și a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), scădere a valorii tiroxinei libere. **Carcinom renal** Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib: **Foarte frecvente:** hipotiroidie, scădere a apetitului alimentar, cefalee, amețeală, hipertensiune arterială, disfonie, tuse, dispnee, diaree, greață, constipație, vărsături, durere abdominală, erupție cutanată tranzitorie, prurit, artralgie, dorsalgie, mialgie, fatigabilitate, frisoane, astenie, febră cu valori mari, scădere ponderală, creștere a valorii serice a ALT, AST, reacții asociate perfuziei. **Frecvente:** anemie, trombocitopenie, hipersensibilitate, hipertiroidie, insuficiență corticosuprarenaliană acută, tiroidită, hiperglicemie, neuropatie periferică, hipotensiune arterială, eritem tegumentar, pneumonită, xerostomie, colită, funcție hepatică anormală, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie maculo-papuloasă, prurit generalizat, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie papuloasă, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, dermatită, eczemă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, leziune renală acută, edem periferic, boală pseudogripală, creștere a valorii serice a creatininei, fosfatazei alcaline, creatin-fosfokinazei, transaminazelor, creștere a valorii amilazei, lipazei, scădere a valorii serice a TSH. **Mai puțin frecvente:** erupție cutanată pustuloasă, limfopenie, eozinofilie, tiroidită autoimună, hipofizită, diabet zaharat, miastenia gravis, sindrom miastenic, miocardită, colită autoimună, pancreatită autoimună, enterocolită, ileus, pancreatită necrozantă, hepatită, hepatotoxicitate, hepatită mediată imun, tulburare hepatică, erupție cutanată indusă de medicament, eritem polimorf, psoriazis, creștere a valorilor testelor funcționale hepatice. **Supradozaj:** Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse. Tratamentul este simptomatic. **Păstrare:** A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. **Ambalaj:** 1 flacon cu 10 ml de concentrat. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda. Numărul autorizației de punere pe piață: EU/1/17/1214/001. Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iulie 2020. Data revizuirii textului: Ianuarie 2021.

Septembrie 2021 RO-AVE-00014

Pfizer Romania SRL - Willbrook Platinum Business and Convention Center
Sos. București - Ploiești nr. 172-176, corp B, etaj 5, sector 1, 013686, București.
Tel.: +40 21 207 28 00, Fax: +40 21 207 28 01

MERCK ROMANIA S.R.L.
Biopharma, Life Science, Performance Materials
Str. Gara Herăstrău Nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6
București, 020334, Romania
Tel. +4 021 319 88 50, Fax: +4 021 319 88 48

MERCK 

Inlyta® 1 mg comprimate filmate; Inlyta® 3 mg comprimate filmate; Inlyta® 5 mg comprimate filmate; Inlyta® 7 mg comprimate filmate. **Substanța activă:** axitinib. **Indicații terapeutice:** Inlyta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat (CCR) după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor. **Doze și mod de administrare:** Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi. Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse >gradul 2 timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este >150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv. Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi. Managementul unor reacții adverse poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4 din RCP). Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta, rasa, sexul sau greutatea corporală a pacientului. Administrarea concomitentă de axitinib și inhibitori potenți ai CYP3A4/5 poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinibului. Este recomandată scăderea dozei de axitinib la aproximativ jumătate din valoare dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor potent al CYP3A4/5. Administrarea concomitentă de axitinib și inductori potenți ai CYP3A4/5 poate determina scăderea concentrației plasmatice a axitinibului; dacă trebuie administrat concomitent un inductor potent al CYP3A4/5, se recomandă creșterea treptată a dozei de axitinib. Axitinib este destinat administrării orale. Comprimatele filmate trebuie administrate oral, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la axitinib sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** În studiile clinice cu axitinib au fost raportate insuficiență cardiacă (semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu axitinib), hipertensiune arterială (tensiunea arterială trebuie controlată adecvat înainte de inițierea tratamentului cu axitinib, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător). Aneurisme și disecții arteriale: Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de aneurisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Inlyta, acest risc trebuie luat în considerare cu atenție la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de aneurism. În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate cazuri de hipotiroidie și, într-o măsură mai mică, de hipertiroidie (funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului), evenimente arteriale și venoase embolice și trombotice (axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente), evenimente hemoragice, cazuri de perforație gastrointestinală și fistule, cazuri de SEPR (la pacienții cu semne sau simptome de SEPR, se întrerupe temporar sau permanent tratamentul cu axitinib), proteinurie, inclusiv cu severitate de gradul 3 și 4 (se recomandă monitorizarea pentru depistarea proteinuriei înainte de inițierea terapiei și, periodic, pe parcursul tratamentului), reacții adverse hepatice (creșteri ale ALT, AST și bilirubinei plasmatice). În studiile clinice cu axitinib, expunerea sistemică la axitinib a fost de aproximativ două ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (se recomandă scăderea dozei). Axitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și nu trebuie utilizat la această grupă de pacienți. Tratamentul cu axitinib trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta sau rasa pacientului. **Excipienți:** Lactoză. Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Datele *in vitro* demonstrează că axitinib este metabolizat în principal de CYP3A4/5 și, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 și UGT1A1. Administrarea concomitentă de axitinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir și telitromicină) poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. De asemenea, fructul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. Administrarea concomitentă a axitinib cu inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu rifampicină, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital și *Hypericum perforatum*) poate reduce concentrațiile plasmatice ale axitinib. Administrarea concomitentă a axitinib cu substraturi ale CYP1A2 poate determina concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP1A2 (de exemplu, teofilină). Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib inhibă glicoproteina P. Cu toate acestea, nu se așteaptă inhibarea glicoproteinei P la concentrațiile plasmatice terapeutice de axitinib. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Axitinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 1 săptămână după tratament. Axitinib nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Axitinib are potențialul de a afecta funcția de reproducere și fertilitatea la om. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Axitinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că pot prezenta amețeli și/sau oboseală în timpul tratamentului. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente (≥ 20%) reacții adverse observate după tratamentul cu axitinib au fost diaree, hipertensiune arterială, fatigabilitate, scăderea apetitului alimentar, greață, scădere ponderală, disfonie, sindrom mână-picior, hemoragie, hipotiroidism, vărsături, proteinurie, tuse și constipație. Pentru mai multe detalii consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. **Supradozare:** Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu axitinib. În cazul unui supradozaj suspectat, administrarea axitinib trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul de susținere. **Excipienți:** nucleul comprimatului – celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu; filmul comprimatului – hipromeloză 2910 (15 mPa-s), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină (E1518), oxid roșu de fer (E172). **Data primei autorizări:** Septembrie 2012. **Data ultimei revizuirii:** Octombrie 2020

Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală (PR). Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul caracteristicilor produsului. Acest material este destinat exclusiv specialiștilor din domeniul medical.

Septembrie 2021 RO-AVE-00014

Pfizer Romania SRL - Willbrook Platinum Business and Convention Center
Șos. București – Ploiești nr. 172-176, corp B, etaj 5, sector 1, 013686, București.
Tel.: +40 21 207 28 00, Fax: +40 21 207 28 01

MERCK ROMANIA S.R.L.
Biopharma, Life Science, Performance Materials
Str. Gara Herăstrău Nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6
București, 020334, Romania
Tel. +4 021 319 88 50, Fax: +4 021 319 88 48





Prima linie de tratament în
carcinomul renal avansat (RCC)

RECÂȘTIGĂ CONTROL+ CONVINGERE



BAVENCIO® (avelumab) este aprobat EMA în combinație cu axitinib pentru pacienții cu RCC avansat, demonstrând:^{1*}

Supraviețuire fără progresia bolii (PFS) semnificativă vs sunitinib¹

- reducere cu 31% a riscului de progresie a bolii sau a decesului vs sunitinib (HR: 0,69 [09% CI: 0,57, 0,83]; $P < 0.0001$)
- mPFS: 13,3 luni vs 8,0 luni cu sunitinib

Dublarea ratei răspunsului obiectiv (ORR) vs sunitinib¹

- 52,2% ORR vs 27,3% cu sunitinib

Profile de siguranță și tolerabilitate bine definite

- Rata întreruperii definitive din cauza EA apărute în timpul tratamentului: 7,6% vs 13,4% cu sunitinib²
- Rata întreruperii definitive din cauza EA în legătură cu tratamentul: 3,5%[†] vs 8,0% cu sunitinib³
 - 14,7% din pacienți au întrerupt definitiv numai BAVENCIO din cauza EA în legătură cu tratamentul
 - 8,1% din pacienți au întrerupt definitiv numai axitinib din cauza EA în legătură cu tratamentul
- 11,1% din pacienți au necesitat doze mari de corticoterapie pentru tratamentul EA de tip imun²
- 56,7% din pacienți au prezentat EA în legătură cu tratamentul de grad ≥ 3 vs 55,4% cu sunitinib (EA fatale s-au înregistrat la 3 pacienți tratați cu BAVENCIO în combinație cu axitinib și la 1 pacient tratat cu sunitinib)²
 - Hepatotoxicitatea cu BAVENCIO în combinație cu axitinib: creșteri ale ALT și AST de grad ≥ 3 s-au înregistrat la 4,8% și, respectiv, 2,8% din pacienți

*Populația totală a studiului JAVELIN Renal 101 (N=886) a inclus toți pacienții, indiferent de exprimarea PD-L1.¹

[†]Rata reprezintă pacienții care au întrerupt tratamentul atât cu BAVENCIO, cât și cu axitinib.¹

ALT=alanin aminotransferază; AST=aspartat aminotransferază; CI=interval de încredere; EA=evenimente adverse; EMA=Agenția Europeană a Medicamentului; HR=probabilitate; mPFS=mediana supraviețuirii fără progresia bolii; PD-L1=ligandul 1 al apoptozei programate; RCC=carcinom renal avansat (CCR)

Referințe: 1. BAVENCIO® (avelumab). Rezumatul Caracteristicilor Produsului, ianuarie 2021. 2. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103-1115. 3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Bavencio. 19 September 2019. Procedure no. EMEA/H/C/004338/II/0009/G.

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă PR.
Înainte de a prescrie Bavencio, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Septembrie 2021 RO-AVE-00014

MERCK

Pfizer



BAVENCIO®

avelumab 20 mg/mL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

în combinație cu axitinib