

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL IX – CHIRURGIE I**

CHIOREANU ALEXANDRU



TEZĂ DE DOCTORAT

**DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC AL
CANCERULUI OROFARINGIAN HPV-POZITIV**

- R E Z U M A T -

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. BALICA NICOLAE

Timișoara

2024

Motivația tezei

Această teză de doctorat se concentrează asupra aspectelor clinice, imunohistochimice și terapeutice ale carcinoamelor orofaringiene scuamocelulare (COSCC) în relație cu infecția cu Papilomavirusul Uman (HPV). Motivația alegerii acestui subiect de cercetare provine din creșterea semnificativă a numărului de pacienți diagnosticați cu cancer orofaringian și din progresia foarte variabilă a fiecărui caz. În ciuda progreselor în știința medicală, încă nu există un algoritm de tratament bine stabilit pentru acești pacienți, ceea ce impune necesitatea unor cercetări suplimentare. Scopul principal este identificarea unor noi parametri clinici, imunohistochimici, terapeutici și prognostici pentru optimizarea managementului cancerului orofaringian în relație cu HPV. În plus, studiul explorează noi metode de tratament pentru pacienții oncologici, inclusiv aplicarea de medicamente noi celor care suferă de cancer orofaringian. Acest subiect este de mare importanță datorită numărului în creștere de pacienți care necesită îngrijiri medicale și răspunsurile lor inconsistente la tratamentul radioterapeutic.

Partea Generală

HPV și Orofaringele

Cancerul orofaringian prezintă o patologie complexă, cu diverse dinamici clinice și moleculare care necesită explorare aprofundată. Legătura dintre HPV, în special HPV 16, și cancerul orofaringian a fost studiată extensiv, dezvăluind rolul crucial al proteinei p16. P16, un inhibitor al kinazelor ciclin-dependente, servește ca marker surogat pentru cancerele HPV- pozitive și este adesea asociat cu un prognostic favorabil și un răspuns terapeutic. Această teză se concentrează pe analizarea implicațiilor și mecanismelor p16 și statutului HPV în cancerele orofaringiene, având ca scop înțelegerea modului în care acești factori influențează caracteristicile moleculare și progresia clinică a bolii. Cercetarea investighează, de asemenea, modul în care interacțiunea dintre p16 și statutul HPV afectează radiosensibilitatea și determină răspunsul la diverse abordări terapeutice. Utilizând analize statistice, acest studiu își propune să pună în legătură descoperirile imunohistochimice cu aplicațiile clinice, asigurându-se că descoperirile moleculare și clinice se traduc în implicații practice pentru planurile de tratament ale pacienților și progresia bolii.

În plus, cercetarea evaluează un nou mecanism de livrare a medicamentelor utilizând curcumina, un compus natural cu proprietăți antiinflamatorii, antioxidante și anticancerigene cunoscute. Studiul evaluează siguranța și eficacitatea acestui sistem de livrare la pacienții cu cancer orofaringian. În cele din urmă, teza își propune să pună în legătură aspectele clinice și de management ale cancerului orofaringian, concentrându-se pe statutul HPV și p16, explorând căile moleculare și clinice complexe ale bolii. Această cercetare oferă perspective detaliate și instrumente practice pentru a îmbunătăți înțelegerea, strategiile de management și pentru a optimiza rezultatele pacienților și calitatea vieții pentru persoanele cu cancer orofaringian.

Particularități anatomice ale Orofaringelui

Orofaringele este o componentă crucială a tractului aerodigestiv superior uman, responsabil pentru diverse funcții precum respirația, înghițirea și producerea vorbirii. Regiunea este situată în centrul zonei cervicale, posterior de cavitatea bucală și servește ca pasaj între nazofaringe deasupra și hipofaringe dedesubt. Orofaringele include mai multe regiuni anatomice critice, fiecare jucând un rol distinct în dezvoltarea și tratamentul cancerului. Baza

limbii, bogată în țesut limfoid, joacă un rol semnificativ în sistemul de apărare imunitară prin detectarea și răspunsul la agenții patogeni. Amigdalele palatine, încapsulate de o membrană mucoasă și conținând numeroase cripte, contribuie la sistemul imunitar prin producerea de limfocite și generarea unui răspuns mediat de anticorpi. Palatul moale, compus din fibre musculare acoperite de o membrană mucoasă, este implicat în vorbire și înghițire. Pereții orofaringieni posteriori și laterali, deși sunt locuri rare de apariție a cancerului, sunt compuși din mușchii constrictori faringieni, țesut conjunctiv și un strat mucos, contribuind la funcționalitatea și sănătatea lor.

Baza limbii conține țesut limfoid, care formează o parte a amigdalelor linguale. Acest țesut contribuie la sistemul de apărare imunitară prin ajutarea la detectarea și răspunsul la agenții patogeni. Această zonă este alimentată de vase de sânge și nervi, inclusiv nervul glosfaringian (nervul cranian IX) și ramurile nervului vag (nervul cranian X), responsabile pentru gust și senzație. Funcția principală a bazei limbii este de a împinge mâncarea în jos, în coordonare cu alte structuri ale faringelui, în esofag în timpul înghițirii. Aceasta se mișcă în sus și înapoi pentru a ajuta la închiderea nazofaringelui, transformându-l într-o cavitate și prevenind intrarea alimentelor în nas. Cancerul bazei limbii rămâne unul dintre cele mai problematice locuri de cancer orofaringian, în special datorită disfuncției remanente post-chirurgicale. Astfel, o îmbunătățire semnificativă rămâne în radioterapie cu rezultate favorabile, în special în ceea ce privește infecția cu HPV și proteina p16; unele studii sugerează rate de supraviețuire de până la 92% la pacienții cu HPV pozitiv, comparativ cu mai puțin de 75% la cei cu HPV negativ.

Amigdalele palatine sunt structuri limfoide în formă de oval situate în fosa amigdalelor, între arcadele palatoglosale și palatofaringiene. Fiecare amigdală este încapsulată de o membrană mucoasă și conține numeroase cripte sau invaginații, care cresc suprafața pentru expunerea la antigeni și captarea agenților patogeni. Funcțional, amigdalele palatine joacă un rol crucial în sistemul imunitar, în special în producerea de limfocite și generarea unui răspuns mediat de anticorpi. Acestea conțin centre germinative unde celulele B se proliferază, se diferențiază și suferă mutații pentru a produce anticorpi cu afinitate ridicată, esențiali pentru imunitatea adaptivă. Celulele B activate devin celule plasmatică, eliberând anticorpi în sânge și pe suprafețele mucoase, iar unele devin celule B de memorie pentru imunitatea pe termen lung. Celulele T ajutătoare (celulele T CD4+) din amigdale activează celulele B și celulele T citotoxice (celulele T CD8+) pentru a distruge celulele infectate, în timp ce celulele T reglatoare modulează răspunsul imunitar. Amigdalele sunt locuri majore pentru producerea de IgA secretor (slgA), care se leagă de agenții patogeni, prevenind aderarea și penetrarea acestora în celulele epiteliale, neutralizându-i astfel. Totuși, criptele amigdalelor palatine pot adăposti resturi, inclusiv particule de alimente, celule moarte și bacterii, ceea ce le face susceptibile la infecții, inclusiv HPV.

Cancerul amigdalian este unul dintre tipurile de cancer cu cea mai rapidă creștere întâlnite în lumea occidentală, în special datorită etiologiei sale legate de HPV, fiind pe locul al doilea după cancerul laringian. Este încă cauzat de factori clasici precum fumatul și consumul de alcool. Răspunde relativ bine la chimioterapie și radioterapie dacă există legătura cu HPV, chiar și în forme mai avansate cu adenopatie sau invazie locală. Chirurgia rămâne cel mai important tratament în stadiile joase până la medii, având în vedere adoptarea unor tehnici mai moderne, cum ar fi TORS sau chirurgia cu laser transorală.

Palatul moale este o structură flexibilă și musculară situată în partea din spate a acoperișului gurii, posterior de palatul dur. Este compus din fibre musculare acoperite de o membrană mucoasă și joacă un rol critic în vorbire și înghițire. Anatomic, palatul moale este format din mai mulți mușchi, inclusiv tensor veli palatini, musculus uvulae, levator veli palatini, palatoglos și palatofaringean. Acești mușchi sunt inervați în principal de plexul faringian, care

primește contribuții de la nervul vag (nervul cranian X) și nervul glosofaringian (nervul cranian IX). Alimentarea cu sânge a palatului moale provine de la artera palatină ascendentă, o ramură a arterei faciale, și arterele palatine mai mici, ramuri ale arterei maxilare. Palatul moale este printre cele mai rare locuri de carcinogeneză, dar este importantă totuși. Cancerul palatului moale reprezintă aproape 2% din neoplasmele mucoasei capului și gâtului, mai mult de 50% fiind carcinoame cu celule scuamocelulare. Alte tipuri includ adenocarcinoame, carcinom adenoid chistic, carcinom mucoepidermoid sau carcinom anaplastic. O provocare specială în cazul cancerului palatului moale este că uneori este diagnosticat greșit atunci când tumora se formează pe suprafața nazală. O abordare endoscopică cuprinzătoare este necesară pentru a vizualiza complet întregul palat moale pentru un diagnostic precis.

Pereții orofaringieni posteriori și laterali sunt regiuni critice, dar rareori afectate în cancerul orofaringian. Peretele orofaringian posterior este partea din spate a gâtului, formând granița posterioară a orofaringelui, extinzându-se de la palatul moale până la nivelul articulației crico-aritenoide. Este compus din mușchii constrictori faringieni, țesut conjunctiv și un strat mucos. Acești mușchi includ constrictorii faringieni superiori, mijlocii și inferiori, care funcționează împreună pentru a propulsa alimentele și lichidele din gură în esofag în timpul înghițirii. Stratului mucos este bogat în țesut limfoid, contribuind la apărarea imunitară prin detectarea și răspunsul la agenții patogeni care intră în cavitățile orale și nazale. Pereții orofaringieni laterali sunt laterali față de orofaringe, continuând de la palatul moale până la marginea superioară a epiglotei. Acești pereți sunt, de asemenea, compuși din mușchii constrictori faringieni, țesut conjunctiv și un strat mucos. Carcinoamele scuamocelulare ale peretelui faringian posterior și lateral sunt extrem de rare, reprezentând doar 12-20% din carcinoamele scuamocelulare faringiene. Datorită lipsei relative de simptome și adâncimii anatomice, aceste cancere ar putea trece neobservate în stadiile inițiale, ceea ce ar putea duce la un diagnostic târziu. Managementul cancerelor peretelui posterior necesită o considerare atentă pentru a proteja structurile din apropiere și pentru a menține funcția, deși pacienții ar putea dezvolta insuficiență velofaringiană după tratament. Tendința tumorii de a se răspândi submucoase complică și mai mult diagnosticul precoce, ducând adesea la un diagnostic târziu. Prin urmare, aceste cancere sunt asociate cu un prognostic prost, cu o rată de supraviețuire de 5 ani sub 30%.

HPV și Cancerul Orofaringian

HPV, în special HPV 16, influențează semnificativ patogeniza cancerelor orofaringiene prin perturbarea reglării ciclului celular prin degradarea proteinelor supresoare tumorale, cum ar fi p53 și proteina retinoblastom (pRb). Această perturbare duce la proliferarea necontrolată a celulelor. Teza evidențiază creșterea incidenței cancerelor orofaringiene HPV-pozitive, care răspund mai bine la tratament și au prognostice mai favorabile comparativ cu cele HPV-negative. HPV este un virus neîncapsulat cu un genom circular dublu catenar ADN. Este clasificat în categorii cu risc ridicat și risc scăzut pe baza potențialului lor de a cauza cancer. HPVs cu risc ridicat, cum ar fi HPV 16 și HPV 18, sunt asociate cu malignități, inclusiv cancer de col uterin, cancer orofaringian și cancer anal. Aceste tipuri pot integra ADN-ul lor în genomul celulei gazdă, perturbând mecanismele de reglare celulară și promovând diviziunea celulară necontrolată, ducând la formarea tumorilor. HPVs cu risc scăzut, cum ar fi HPV 6 și HPV 11, cauzează de obicei veruci benigne și au un risc minim de a se dezvolta în cancer, dar sunt, de asemenea, implicate în patologii laringiene.

Etiopatogeneza cancerului orofaringian legat de HPV implică o interacțiune complexă a acțiunilor virale la nivel celular care, în cele din urmă, conduce la transformarea malignă. Cel mai frecvent tip de HPV implicat în cancerul orofaringian este HPV tip 16, în cazul căruia se întâlnește în peste 70-80% din cazuri comparativ cu cancerul de col uterin, unde variază între 30-80%. Procesul începe atunci când HPV infectează celulele epiteliale bazale ale orofaringelui, în special în zone precum amigdalele și baza limbii, care sunt bogate în țesut limfoid și, prin urmare, mai susceptibile la infecție. După infecție, HPV își integrează ADN-ul în genomul celulei gazdă. Această integrare perturbă funcțiile celulare normale, în principal prin expresia oncoproteinelor virale E6 și E7. Proteina E6 se leagă și promovează degradarea p53, o proteină supresoare tumorală crucială care reglează ciclul celular și promovează apoptoza în prezența daunelor ADN-ului. Prin inactivarea p53, E6 permite proliferarea și supraviețuirea celulară necontrolată. Similar, proteina E7 interacționează cu proteina retinoblastom (pRb), inhibând funcția acesteia, ceea ce perturbă diferențierea celulară și împiedică reglarea ciclului celular prin eliberarea factorilor de transcriere E2F care promovează diviziunea celulară.

Transformarea de la infecția inițială la cancer este, de asemenea, influențată de acumularea mutațiilor genetice, exacerbată de expresia continuă a E6 și E7 într-un fundal de instabilitate celulară. Această carcinogeneză indusă viral modifică nu numai reglarea ciclului celular și apoptoza, ci afectează și răspunsul imun. HPV are mecanisme pentru a evita detectarea imună, în special în regiunea orofaringiană, unde supravegherea imunitară este limitată în mod natural comparativ cu zonele mai expuse, cum ar fi pielea. Progresia către cancerul orofaringian la indivizii cu infecții HPV persistente rămâne de obicei silențioasă clinic până când malignitatea apare, ducând adesea la diagnostice în stadii mai avansate. Cu toate acestea, în ciuda stadiului avansat la diagnostic, cancerul orofaringian HPV-pozitiv răspunde de obicei mai bine la tratamente decât cele HPV-negative, subliniind rolul critic al depistării precoce și al strategiilor preventive, cum ar fi vaccinarea HPV, în gestionarea impactului acestui virus asupra sănătății publice.

Datele statistice indică faptul că, în Statele Unite, au existat aproape 5.000 de cazuri mai multe de cancer orofaringian comparativ cu cancerul de col uterin. Alte studii au arătat că, deși cancerul orofaringian a avut un început lent la sfârșitul anilor 1980 în SUA, cu o tendință de creștere de sub 17%, a câștigat avânt în prima jumătate a anilor 2000 și a atins o creștere de peste 70%. Luând toate acestea în considerare, cancerul orofaringian HPV-pozitiv poate fi considerat o epidemie.

Proteina p16 în cancerul orofaringian

P16, un inhibitor al kinazelor ciclin-dependente, devine activ în cancerul HPV-pozitiv datorită activității oncoproteinelor virale. Această supraexprimare servește ca biomarker fiabil pentru prezența HPV și este asociată cu răspunsuri îmbunătățite la tratament și rate de supraviețuire mai bune. Suprareglarea p16^{INK4A} (p16), o proteină supresoare tumorală, a apărut ca un biomarker important, în special în contextul COSCC. Această supraexprimare reflectă un răspuns celular complex la stresul oncogenic, în special indus de infecțiile cu HPV de înalt risc, și înțelegerea implicațiilor sale oferă perspective profunde asupra oncogenezei celulare, prognosticului și strategiilor terapeutice.

P16, codificat de gena CDKN2A, funcționează în principal ca regulator al ciclului celular prin inhibarea kinazelor ciclin-dependente 4 (CDK4) și CDK6, împiedicând astfel progresia celulelor din faza G1 în faza S. Acționează ca un protector, prevenind proliferarea celulară nejustificată și protejând împotriva posibilelor transformări maligne. În ciuda rolului său

supresor tumoral, paradoxal, prezenta sa este observată frecvent în mai multe cancere, predominant ca răspuns la stimuli oncogeni.

În contextul COSCC legat de HPV, p16 a apărut ca un marker surogat. Proteina E7 a tipurilor de HPV de înalt risc (în special HPV 16) promovează degradarea proteinei retinoblastom (pRb), care este un regulator crucial al progresiei ciclului celular. Ca răspuns la pierderea funcției pRb, p16 este supraexprimat pentru a atenua avansarea necontrolată a ciclului celular. Prin urmare, în contextul COSCC, prezenta p16 este adesea sinonimă cu pozitivitatea HPV, deși există excepții și variații uneori.

Implicațiile clinice ale proteinei p16 în cancerul orofaringian sunt semnificative. A fost confirmat că COSCC-urile p16-pozitive prezintă manifestări clinice și prognostice distincte comparativ cu omologii lor p16-negativi. Pacienții cu tumori p16-pozitive au, în general, un prognostic mai favorabil, răspund mai bine la tratament (atât chimioterapie, cât și radioterapie) și prezintă rate de supraviețuire îmbunătățite. Această distincție a reformat managementul cancerului orofaringian, necesitând reconsiderarea strategiilor de de-intensificare în abordările de tratament, în special pentru pacienții p16-pozitivi, pentru a conserva funcția și a diminua complicațiile legate de tratament, menținând în același timp eficacitatea oncologică.

Evaluarea statutului p16 a devenit integrală în procesele de decizie diagnostică și terapeutică. În afară de a ajuta la discernerea fundamentelor etiologice ale tumorii, statutul p16 joacă un rol crucial în stratificarea riscurilor, selectarea modalităților de tratament și prezicerea rezultatelor terapeutice. Notabil, cu avansurile în terapiile țintite și imunoterapiile, înțelegerea profilului molecular, inclusiv statutul p16, devine vitală pentru selectarea pacienților care ar putea beneficia de astfel de intervenții terapeutice.

Partea Specială

1. O analiză retrospectivă din vestul României comparând tratamentul și supraviețuirea în cancerul orofaringian p16-pozitiv versus p16-negativ.

Partea specială a acestei teze include o analiză retrospectivă cuprinzătoare care compară rezultatele tratamentului între pacienții COSCC p16-pozitivi și p16-negativi din vestul României. Realizat la Spitalul Clinic de Urgență Municipal Timișoara, acest studiu a implicat 60 de pacienți internați între 2015 și 2019. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 28 p16-pozitivi și 32 p16-negativi. Analiza s-a concentrat pe evaluarea ratelor de supraviețuire la 3 ani, luând în considerare diferiți factori precum vârsta, sexul, stadiul cancerului la diagnostic, tipurile de tratament și obiceiurile de viață, cum ar fi fumatul și consumul de alcool.

Toți pacienții au urmat protocoale de diagnostic standardizate, inclusiv examinări ORL, bucofaringoscopie, endoscopie, biopsii și studii imagistice. Prezența p16 a fost confirmată, iar protocoalele de tratament au constatat în principal din radioterapie țintită, îmbunătățită cu chimioterapie cu cisplatină. Pacienții au fost monitorizați regulat prin urmăriri la 3, 6, 12, 24 și 32 de luni după tratament pentru a evalua eficacitatea pe termen lung și progresia bolii. Analizele statistice au fost efectuate utilizând testul exact Fisher, testul Chi-pătrat și analiza de supraviețuire Kaplan-Meier.

Studiul a arătat că pacienții p16-pozitivi au avut rate de supraviețuire și răspunsuri la tratament mai bune comparativ cu pacienții p16-negativi. Vârsta medie a pacienților p16-pozitivi a fost ușor mai mică decât cea a pacienților p16-negativi, aliniindu-se cu studiile anterioare care indică demografia mai tânără pentru cancerul orofaringian HPV-pozitiv. A existat o predominanță a pacienților de sex masculin în ambele grupuri, cu o prevalență mai

mare a COSCC la bărbați, dar o proporție semnificativă de femei a prezentat, de asemenea, p16, sugerând implicații potențiale ale HPV în demografia feminină.

Rezultatele subliniază importanța p16 ca biomarker pentru HPV în COSCC, influențând deciziile de tratament și evaluările prognostice. Studiul evidențiază, de asemenea, necesitatea intervențiilor de sănătate publică pentru a aborda factorii de risc ridicat, cum ar fi fumatul și consumul de alcool, care sunt prevalente în vestul României. Teza susține includerea testării p16 în practica clinică pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților și pentru a optimiza strategiile de tratament pentru carcinoamele scuanoceleulare orofaringiene.

2. Dezvoltarea și caracterizarea preliminară a microparticulelor de poliestere-uretan utilizate în sistemul de livrare a curcuminei pentru cancerul orofaringian.

Un alt aspect semnificativ al acestei teze este explorarea microparticulelor de poliestere-uretan pentru livrarea de curcumină, vizând îmbunătățirea efectelor terapeutice ale curcuminei în tratamentul cancerului orofaringian. Curcumina, cunoscută pentru proprietățile sale antiinflamatorii și anticancerigene, se confruntă cu provocări legate de biodisponibilitate. Studiul prezintă caracterizări preliminare și evaluări de siguranță ale acestor microparticule, demonstrând potențialul lor în îmbunătățirea biodisponibilității și eficacității curcuminei ca agent antiinflamator și anticancerigen.

Curcumina, un compus natural derivat din turmeric, a atras atenția datorită potențialelor beneficii pentru sănătate, inclusiv proprietăți antiinflamatorii și antioxidante. Compuși din curcumină, demetoxicurcumină și bisdemetoxicurcumină—colectiv denumite curcuminoid—acest compus a demonstrat efecte inhibitoare asupra proliferării celulare în diverse tipuri de cancer. În ciuda provocărilor legate de absorbția post-ingestie, curcumina a fost subiectul unor studii extinse datorită proprietăților sale potențiale chimiopreventive și chimioterapeutice, în special la concentrații fiziologic realizabile. Capacitatea sa de a viza mai multe căi, cunoscută sub numele de terapie multitarget, are potențial în tratarea unui spectru de boli, susținută de rentabilitatea și siguranța sa demonstrată în studiile clinice umane. Cu toate acestea, aprobarea sa ca agent terapeutic rămâne în așteptare, împiedicată de probleme precum solubilitatea scăzută și biodisponibilitatea redusă, care subminează utilitatea sa clinică, în special în populațiile occidentale.

Curcumina întrerupe transformarea, proliferarea și invazia celulelor tumorale. Căile biochimice legate de dezvoltarea cancerului au fost studiate în detaliu în ultimii patruzeci de ani. În ultimii douăzeci de ani, cercetările au arătat că curcumina afectează multiple etape ale acestor căi, evidențiindu-i potențialul semnificativ în tratamentul cancerului. Studiile epidemiologice au descoperit o corelație între incidența scăzută a cancerului de colon în India și dietele bogate în amidon și curcumină, atribuind acest fenomen proprietăților lor chimiopreventive și antioxidante. În plus, proprietățile antiinflamatorii ale curcuminei și capacitatea sa de a spori producția de glutatation prin activarea glutatation-S-transferazei sunt notabile. În plus, efectele benefice diverse ale curcuminei, inclusiv vindecarea rănilor, proprietăți antivirale, anti-infecțioase și anti-amilodogenice, sugerează utilitatea sa potențială în tratarea bolii Alzheimer.

Curcumina inhibă tumorigeneza prin multiple mecanisme. Prezintă o combinație de proprietăți antiinflamatorii, antioxidante, imunomodulatoare, proapoptotice și anti-angiogenice. Aplicarea locală a curcuminei blochează formarea aductelor ADN-benzo[a]pyrene (B[a]P) în epidermă. În plus, reduce creșterea inflamației cutanate, sinteza ADN-ului epidermic, nivelurile de ARNm ale decarboxilazei ornitinei (ODC), activitatea ODC, hiperplazia și formarea proteinelor c-Fos și c-Jun induse de 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat. Curcumina reduce,

de asemenea, nivelurile de peroxid de hidrogen și baza ADN oxidată 5-hidroxi-metil-2'-deoxiuridină (HmdU).

Curcumina ingerată blochează carcinogeneza gastrică indusă de benzo[a]pyrene (B[a]P), inhibând apariția cancerului duodenal indus de N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine și inhibă dezvoltarea cancerului de colon indus de azoximetan. Tratatamentul cu ceai verde singur sau combinat cu curcumină a dus la reducerea proliferării celulare în liniile de celule scuamoase ale capului și gâtului. Expunerea acestor celule canceroase la ceai verde și/sau curcumină a suprimat activarea factorilor de transcriere antiapoptotici, activatorul proteinelor 1 și NF-κB. Curcumina poate reduce, de asemenea, nivelurile proteinelor antiapoptotice Bcl-2 și Bcl-XL, promovând astfel apoptoza printr-un alt mecanism potențial. În plus, curcumina reglează negativ NF-κB, ducând la scăderea expresiei ciclului D1. În consecință, efectul inhibitor al creșterii curcuminei se datorează parțial acțiunii sale suprimante asupra factorului de transcriere NF-κB. NF-κB este un activator-cheie al transcrierii, iar inhibarea acestei căi a fost demonstrată că suprimă creșterea tumorală.

Un alt obiectiv al curcuminei este TNF atât în stadiile de transcriere, cât și în cele post-transcriere, reducând eficient expresia acestuia. Suprimarea TNF de către curcumină nu numai că limitează expresia NF-κB, dar paralelează efectele observate cu neutralizarea secreției TNF printr-un anticorp anti-TNF, ducând la reducerea proliferării celulare. Curcumina împiedică, de asemenea, proliferarea celulelor canceroase rezistente la tratament, reglând negativ expresia ciclului D1. Ciclul D1 este esențial pentru reglarea progresiei celulelor prin ciclul celular. În plus, curcumina inițiază apoptoza în celulele canceroase prin stimularea caspazei-8. Această stimulare duce la clivarea Bid, care declanșează secvențial eliberarea citocromului C mitocondrial și, de asemenea, activarea caspazei-9 și caspazei-3.

Curcumina a demonstrat, de asemenea, inhibarea activității p53. p53 este un supresor tumoral cheie implicat în multe procese celulare, cum ar fi controlul ciclului celular și apoptoza, activând gene care inhibă creșterea canceroasă. Cu toate acestea, p53 mutant nu reușește să controleze diviziunea celulară, ducând la formarea tumorilor. Indivizii cu o genă funcțională p53 au un risc ridicat de cancer; astfel, curcumina ar putea fi utilizată ca metodă de tratament. Prin mecanismul apoptozei, curcumina joacă un rol în reglarea ciclului morții celulare. Este necesar un echilibru între formarea și apoptoza celulelor, iar un ciclu dezechilibrat ar putea oferi setul pentru formarea cancerului. Principala modalitate prin care curcumina promovează citotoxicitatea în celulele tumorale este prin declanșarea apoptozei. Curcumina reduce nivelurile proteinelor antiapoptotice din familia Bcl-2 în timp ce crește nivelurile de p53, Bax și procaspaze-3, -8 și -9. Diferite gene reglate de NF-κB, cum ar fi Bcl-2, Bcl-XL, cIAP, survivin, TRAF1 și TRAF2, operează în principal pentru a inhiba calea apoptozei. În cele din urmă, curcumina ar putea fi utilizată ca vehicul de livrare pentru medicamente care au în prezent limitări din cauza problemelor legate de solubilitate, biodisponibilitate și biodegradabilitate.

În concluzie, această cercetare a introdus o metodă nouă de preparare concepută pentru a aborda limitările sistemelor tradiționale de livrare a medicamentelor pe bază de poliuretan în oncologie, concentrându-se în special pe îmbunătățirea eficacității lor terapeutice împotriva carcinomului hepatocelular, păstrând în același timp un profil de siguranță puternic pentru pacienții cu cancer orofaringian HPV pozitiv. Studiul a detaliat sinteza și caracterizarea inițială a unui sistem de livrare a medicamentelor sintetic care utilizează curcumina ca ingredient farmaceutic activ. Microparticulele de poliester-uretan, având dimensiuni cuprinse între 215 și 271 nm, au fost proiectate, iar cinetica eliberării acestora a fost studiată utilizând un fluid corporal simulat ca mediu de degradare.

Concluzii generale

Teza concluzionează că înțelegerea căilor moleculare și clinice ale cancerului de orofaringe, în special în ceea ce privește HPV și p16, este crucială pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice precise și îmbunătățirea rezultatelor pacienților. Subliniază necesitatea integrării testării p16 în practica clinică și evidențiază potențialul promițător al sistemelor inovative de livrare a medicamentelor, cum ar fi microparticulele încărcate cu curcumină, în creșterea eficacității tratamentului pentru pacienții cu cancer de orofaringe.

Cercetarea subliniază diferențele din cadrul tratamentului radioterapeutic în cazul pacienților HPV pozitiv care au un prognostic mai favorabil, răspund mai rapid la tratament și chiar în fazele avansate ale acestei boli șansele de vindecare depășesc mult pe cele ale pacienților HPV negativ. Diferențele de vârstă sunt de asemenea semnificative având în vedere că pacienții HPV pozitiv sunt mai tineri dar cel mai important factor reprezintă radiosensibilitatea acestor tumori. Nevoia reducerii dozelor terapeutice sau chiar a ședințelor este clară și reprezintă un demers necesar în vederea unui management cât mai bun al pacienților cu cancer orofaringian HPV pozitiv.

Astfel aceasta cercetare oferă perspective detaliate și instrumente practice pentru un management mai bun al pacienților și îmbunătățirea calității vieții în cazul cancerului orofaringian HPV pozitiv.