

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL III**

ROMANIUC ANDREEA- MIHAELA



TEZĂ DE DOCTORAT

**SCREENING PARALEL IN VIVO ȘI IN VITRO
PENTRU CANCERUL FARINGIAN, OBSERVAȚII
CLINICE CORELATE CU EVALUĂRI
EXPERIMENTALE**

Coordonator Științific
PROF. UNIV. DR. BORZA CLAUDIA

Timișoara
2024

CUPRINS

CUPRINS	Error! Bookmark not defined.
1. INTRODUCERE	1
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	2
3. SCOP ȘI OBIECTIVE	6
4. CONTRIBUȚII PERSONALE	7
4.1. PROVOCĂRILE DEPISTĂRII CANCERULUI FARINGIEN ÎN ȚĂRILE CU VENITURI MAI JOASE ÎN TIMPUL TRANZIȚILOR ECONOMICE ȘI SOCIALE: O ANALIZĂ BAZATĂ PE POPULAȚIE.	7
4.2. TIMPUL PENTRU TRATAMENT ȘI IMPLICAȚIILE LUI PROGNOSTICE ÎN CANCERUL FARINGIEN - O ANALIZĂ EXPLORATORIE ÎN VESTUL ROMÂNIEI	9
4.3. METHOTREXAT ȘI CETUXIMAB- IMPACTUL BIOLOGIC ASUPRA MODELELOR NETUMÓRIGENE: EVALUĂRI IN VITRO ȘI IN OVO	10
5. CONCLUZII	Error! Bookmark not defined.

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

1. INTRODUCERE

Cancerul de cap și gât este o patologie care poate să marcheze viața, datorită regiunii în care se află poate afecta o varietate de zone anatomice. Această lucrare va discuta despre cancerul faringian cu referire la următoarele subsite-uri: cancerul nazofaringian, orofaringian și hipofaringian. Cea mai comună formă de proliferare a celulelor maligne în aceste zone este dezvoltarea carcinomului cu celule scuamoase. Diagnosticat rapid are o speranță de viață mare, dar totuși, în timpul formării mele ca medic rezident, am observat că pacienții cu cancer faringian de obicei sunt diagnosticați de această patologie într-un stadiu tardiv. Prin urmare aceștia necesită o strategie terapeutică radicală, mai ales pentru cei cu cancer hipofaringian și uneori orofaringian. Diagnosticul tardiv a inclus metastaze ganglionare care, de asemenea, au fost asociate cu prognostic prost și scăderea calității vieții, în unele cazuri laringectomia totală cu tratament radioterapic fiind preferată de către medici.

Provocarea specialiștilor în domeniu este de a diagnostica precoce și a iniția fără întârziere tratamentul pentru bolnavii de cancer faringian. Încă tratamentul de bază pentru cancerul faringian constă în radioterapie în principal cu cisplatină. Toxicitățile asociate din timpul terapiei și după sunt următoarele: mucozită, edeme ale gâtului și gurii, durere, xerostomie din cauza afectării glandelor salivare, edem laringeal și probleme nutriționale. În căutarea unui tratament mai tolerabil și mai eficient s-a încercat și cu cetuximab, dar în cele din urmă nu cu rezultate la fel de bune ca și cu cisplatina. Cercetările recente în domeniul terapiei antitumorale sunt din ce în ce mai evidențiate pe prioritatea diagnosticului precoce și a tratamentului prompt pentru prevenirea creșterii tumorale și a metastazelor. Toxicitățile legate de tratament sunt asociate cu doze mari de medicament, de obicei pentru stadiile târzii ale bolii. Acest tip de pacienți sunt, de asemenea, mult mai supuși spitalizării și eșecului la terminarea tratamentului cu o solicitare de obicei de medicamente paliative și de control al durerii.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cancerul de cap și gât poate afecta o varietate de zone anatomice. Cea mai comună formă de proliferare a celulelor maligne în aceste zone este dezvoltarea carcinomului cu celule scuamoase (SCC). Din cauza originii epiteliale, este influențată mai ales de consumul de alcool și tutun, dar și de alți factori infecțioși și alimentari. În revizuirea literaturii de specialitate bărbații sunt mult mai des afectați decât femeile. Incidența cancerului faringian a crescut în ultimul deceniu cu o medie de 0,6% pe an, din care cancerul amigdalian cel mai frecvent cu 2,9% pe an, acest lucru se datorează asocierii infecției cu HPV, care afectează orofaringele. Programul de Supraveghere Epidemiologică și Rezultate Finale a evidențiat faptul că incidența cancerului legat de HPV a crescut cu 3%, 2,3% și 1,7% anual între 2005 și 2014. În timp ce cancerul asociat cu consumul de alcool și tutun a scăzut cu 3% pentru cancerul de podea orală și 2,5% pentru cancerul hipofaringian, 0,1% pentru cancerul gingival și al cavității bucale.

Simptomele carcinomului nasofaringian sunt descrise în funcție de amploarea invaziei tumorale. În majoritatea cazurilor, primul semn este apariția adenopatiei cervicale (laterocervicale superioare). Simptomatologia este determinată de posibilele căi de răspândire:

- anterior: în cavitatea nazală, fosa pterigoidă și sinusurile maxilare cu următoarele simptome: epistaxis anterior sau repetat, obstrucție nazală, hiposmie, anosmie.
- extinderea laterală dincolo de fascia faringobazilară în spațiile faringotemporale și infrateporale cu următoarele simptome: otită medie seroasă cu hipoacuzie de transmisie.
- extensie supero- posterioară cu infiltrarea bazei craniului cu afectare a nervilor cranieni: oculomotor(III), abducens(VI), trigemen(V).

În ultima perioadă de timp s-a observat o creștere influentă a situsului orofaringian în comparație cu hipofaringe și laringe, cele mai multe dintre ele implicând amigdalele, cu o proporție de 2,9% pe an, datorită scăderii fumatului și creșterii expunerii la virusul papiloma uman (HPV). În funcție de starea HPV, există două tipuri distincte: moleculară și epidemiologică. Astfel, cancerul orofaringian non-HPV este epidemiologic similar cu tipul tradițional de

carcinom cu celule scuamoase, inclusiv expunerea pe termen lung la alcool și tutun care induce proliferarea celulelor maligne și carcinomul orofaringian cu expunere la HPV, cel mai adesea la HPV tip 16, mai ales din cauza comportamentului sexual care se poate dezvolta indiferent de consumul de alcool și tutun.

- SCC HPV pozitiv sunt de obicei caucazieni de vârstă mijlocie, fără antecedente de fumat, cu o stare socio-economică superioară și un număr mare de expuneri a diferiților parteneri sexuali.
- SCC negativ HPV sunt adulții în vârstă cu antecedente de fumat și consum de alcool.

O altă diferențiere în studiul de literatură între cele două forme de status HPV este că HPV pozitiv apare mai puțin în stadiul T1-T2 din cauza suspinelor asimptomatice și mai mult în stadiul N care implică una sau mai multe adenopatii latero-cervicale. De asemenea, incidența metastazelor la distanță a fost mai mică la pacienții cu HPV+ decât la pacienții cu HPV-, prin urmare cancerul orofaringian HPV+ a avut un risc de deces cu 28% mai mic, cu un risc de 48% de recidivă a bolii.

Prin urmare, incidența metastazelor la distanță a fost mult mai mică la pacienții cu HPV pozitiv comparativ cu pacienții cu HPV negativ, precum și dezvoltarea tumorilor secundare, stabilesc faptul că pacienții cu carcinom orofaringian pozitiv au o rată de supraviețuire mult mai bună decât pacienții cu cancer orofaringian HPV negativ.

În cazul cancerului de hipofaringe, care poate indica evoluția naturală a bolii, în primul rând prin anatomia sa limfatică și vasculară unică. Acest lucru permite tumorilor să metastazeze în ganglionii cervicali regionali, precum și în locuri mai îndepărtate. Rețeaua limfatică din regiune drenează în principal către ganglionii jugulari cervicali (II-IV) și ganglionii retrofaringieni. Hipofaringele este strâns legat de structurile din apropiere (orofaringe, laringe și esofag) și datorită configurației faringelui prin pereții faringieni lateral și posterior, spațiul retrocricoid și sinusul piriform, formarea tumorală poate avea o creștere substanțială înainte de a provoca invazia și deteriorarea acestor structuri

Managementul tratamentului se face luând în considerare următoarele criterii:

1. Factori tumorali - care pot fi împărțiți în caracteristici histologice (referitor la tipul tumorii, stadiul, diferențierea celulelor tumorale, nivelul de invazie, răspândirea extracapsulară și prezența metastazelor în apropiere sau la

distanță) și caracteristici moleculare (prezența sau absența HPV sau HBV), expresia liganzilor morții programate (PD-L1 și PD-L 2), sarcina mutațională și implicarea unor mutații genetice specifice, deleții sau amplificări genomice, CMV).

2. Caracteristicile pacientului, inclusiv: vârsta, sexul, fumatul, comorbiditățile, complianța tratamentului.

Cu toate acestea, factorii majori care determină alegerea tratamentului rămân: localizarea tumorii, mărimea, tipul histologic, invazia sau afectarea ganglionilor limfatici, extensia extracapsulară și invazia neurovasculară. Principalul medicament citotoxic utilizat în tratamentul cancerului faringian este chimioterapia pe bază de platină (predominant cisplatin). Se administrează concomitent cu iradierea pentru radiosensibilizare sau în regim primar, adjuvant sau paliativ. Modificările terapeutice, de obicei, încearcă să aducă îmbunătățiri în modalitățile de tratament, cum ar fi modificări în administrarea radiațiilor (radioterapia cu intensitate modulată [IMRT]), momentul administrării chimioterapiei (inducție, concomitent și/sau adjuvant) și minim si tratament chirurgical. Cea mai nouă versiune a ghidurilor pentru diagnosticarea, terapia și urmărirea pacienților cu SCC HNC sunt furnizate de Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală (ESMO)

Tehnicile terapeutice moderne utilizate în HNC sunt: *de-escaladare dozelor sau volumelor radio- chimioterapice* - ideea reducerii dozei obișnuite de tratament a venit datorită cunoașterii că o doză crescută de radiații afectează structurile învecinate (mușchii constrictori faringieni, baza limba și planșeul supraglotic al laringelui și glandele salivare majore) având efecte secundare care scad calitatea vieții pacientului: xerostomie și dificultăți la înghițire; *chirurgia robotică transorală*- are avantajul de a ghida tratamentul postoperator, permițând astfel un risc scăzut al pacienților. Acest tip de intervenție chirurgicală robotică a capului și gâtului se efectuează folosind un sistem chirurgical da Vinci de otolaringologie transorală, *terapie cu radiații cu intensitate modulată [IMRT] și livrare fracționată* - scopul este de a crește controlul local al tumorii fără a afecta țesuturile din apropiere datorită sensibilității din apropiere. structuri care implică un HNC și o abordare de tratament personalizat. Avantajul IMRT în comparație cu 2-dimensional sau 3- Radioterapia dimensională este că poate proiecta o distribuție a dozei configurației tumorii (de încredere de formă sau dimensiune) în zona selectată,

cu beneficiile ratei de control al bolii și supraviețuirea la pacienții cu cancer nasofaringian. Acest tip de tratament are un efect mai bun asupra nazofaringelui și orofaringianului cu beneficiul de a evita structurile anatomice importante precum glandele salivare parotide, tulpina optică, tulpina cerebrală, creierul, opticul emergând o calitate mai bună a vieții după și în perioada de tratament scăzând xerostomia, trismus, durere, salivă lipicioasă, mucozită, oboseală

Cancerul rămâne în continuare o preocupare uriașă de sănătate la nivel mondial, cu o incidență, în prezent, de peste 4,9 milioane de cazuri în Europa, din care peste o sută de mii doar în România. Incidența cancerului în România este de așteptat să crească cu 5,4% până în 2030. Conform datelor observatorului global de cancer, până în prezent, decesele cauzate de cancer în Europa sunt de peste 2,2 milioane, din care, peste cincizeci de mii în România, fiind de așteptat să crească cu 7,6% până în 2030. În acest scop, în ultimul deceniu s-au dezvoltat măsuri considerabile pentru diagnosticul, monitorizarea și terapia cancerului. Stadiul diagnostic este primordial deoarece descoperirea cancerului într-o fază precoce este determinată de alegerea cea mai potrivită și eficientă terapie împotriva cancerului. Deși prezintă multe dezavantaje și efecte secundare, terapiile convenționale viabile utilizate pentru tratamentul cancerului sunt radioterapia, chimioterapia și chirurgia.

Prevalența malnutriției la pacienții cu cancer faringian variază de la 42-77% și se agravează pe parcursul tratamentului. Suportul nutrițional este o parte esențială a îngrijirii multidisciplinare de la diagnostic până la instituirea tratamentului oncologic. Pierderea în greutate este unul dintre factorii negativi independenți în prognosticul și dezvoltarea complicațiilor. În ultimii ani, mai multe studii au demonstrat importanța, nu numai a greutății, ci și a modificărilor compoziției corporale pe parcursul tratamentului cancerului. Astfel, pierderea musculară poate avea ca rezultat o doză de administrare mult mai limitată de medicamente antineoplazice datorită unui volum mare de distribuție a țesutului adipos (pacienții cu mai mult țesut adipos au o eliminare mult mai lentă a medicamentului). Starea de hipovitaminoză la pacienții diagnosticați cu cancer are mai multe cauze posibile: aportul alimentar dezechilibrat, metabolismul alterat, efectele adverse ale tratamentului și inflamației. Deficiențele anumitor vitamine se corelează cu creșterea inflamației și creșterea proteinei C reactive. În prezent, există un nivel scăzut de dovezi cu privire la starea hipovitaminozei.

Aderarea la tratamentul nutrițional este complicată de simptomele toxicității acute: greață și vărsături, saliva groasă și abundentă, odinofagie. Mecanismele de carcinogeneză extinse în contextul funcției vitaminelor, adică reglarea și participarea la procesele metabolice din celulă, sugerează un impact substanțial al acestor compuși în etapele principale ale carcinogenezei. Printre altele, datorită proprietăților lor antioxidante, adică prin eliberarea de oxigen reactiv cancerigen, și datorită participării lor la metabolismul carbonicinei, procesul de metilare a ADN-ului, proces epigenetic de bază pentru carcinogeneză, implică: vitaminele B6, B3, acid folic, dar și vitamina A, C și D. .

Prin urmare, prezenta teză descrie, cele mai noi date din literatura de specialitate sunt descrise cu referire la: (a) Cancerul capului și gâtului. Epidemiologie. Cancerul de Nasofaringe. Cancerul de Orofaringe. Cancerul hipofaringelui (b) Strategii de tratament utilizate în domeniul ORL, observații actuale privind screening-ul și terapia cancerului faringian (c) Rolul vitaminelor în prevenirea cancerului faringian (d) Cancerul faringian la nivel experimental: tipuri de celule linii folosite, metode experimentale aplicate. Partea specială este structurată în trei capitole, după cum urmează: studiu clinic retrospectiv axat pe incidența cancerului faringian în vestul României, comparând strategiile de diagnostic folosite de practicieni. Relevanța în rata de recădere și supraviețuire pe baza stadiului inițial de limfadenopatie (N0/N1) a pacienților la internarea în spital; efectele tratamentului cu întârziere și timpului pachetului de tratament asupra pacienților cu cancer faringian; evaluarea efectelor biologice ale cetuximabului și metotrexatului asupra keratinocitelor și testului HET-CAM – pe ouă. Lucrarea prezintă, de asemenea, o parte din concluzii generale și contribuții particulare și se încheie cu referințe bibliografice care susțin informațiile prezentate și rezultatele originale obținute.

3. SCOP ȘI OBIECTIVE

Din păcate, cancerul de cap și gât este încă diagnosticat în stadiile târzii ale bolii, mai ales cu implicarea ganglionilor. Inițierea terapiei din cauza întârzierii diagnosticului poate afecta controlul local tumoral și supraviețuirea pacientului. În ceea ce privește situsurile tumorale, se pare că neoplasmelor de orofaringe și hipofaringe pot fi asociate cu o mortalitate crescută în comparație cu cancerul de nazofaringe. Pentru a asigura o evaluare mai precisă, studii mai

amplu privind întârzierile și rezultatele sunt necesare în studiile prospective din centre multiple. Dezvoltarea recidivelor poate fi la 30-40% dintre pacienții tratați dacă nu urmează un stil de viață sănătos cu modalități de îngrijire personală îmbunătățită, legate de funcționarea fizică, mentală, emoțională și socială, care contribuie la menținerea sau creșterea calității vieții și a calității generale. Din păcate, strategiile de tratament pentru pacienții cu cancer de cap și gât joacă un rol crucial în alterarea calității vieții.

Teza de doctorat aduce o contribuție importantă în această direcție, datorită faptului că este importantă identificarea factorilor de risc asociați malignității și toxicității la pacienții cu cancer de cap și gât. Diagnosticul precoce și accesul la echipe multidisciplinare sunt cruciale pentru îmbunătățirea ratelor de supraviețuire și a calitatii vieții. Toxicitatea financiară rămânând o preocupare majoră pentru pacienții cu HNC

Studiul evidențiază dovezile privind consecințele întârzierii tratamentului asupra prognosticului pacienților diagnosticați cu cancer faringian aflați în terapie, oferind o imagine de ansamblu cuprinzătoare a cazurilor înregistrate în regiunea de vest a României între 2014 și 2018. Acest studiu s-a concentrat în special pe evaluarea metotrexatului și Cetuximab în keratinocite, deoarece există câteva rapoarte de dovezi ale modificării care pot genera acest tip de celulă. În plus, există puține informații despre efectele Metotrexatului și Cetuximabului în procesul de remodelare a plăgii, care permit o evaluare cuprinzătoare a impactului pe care acest medicament îl poate avea asupra calității procesului de vindecare și a proliferării celulare. Cercetările experimentale efectuate s-au bazat pe o serie de metode relevante pentru studii preclinice, iar rezultatele obținute au condus la îndeplinirea cu succes a obiectivelor.

4. CONTRIBUȚII PERSONALE

4.1. PROVOCĂRILE DEPISTĂRII CANCERULUI FARINGIEN ÎN ȚĂRILE CU VENITURI MAI JOASE ÎN TIMPUL TRANZIȚIILOR ECONOMICE ȘI SOCIALE: O ANALIZĂ BAZATĂ PE POPULAȚIE.

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în teza de doctorat în **capitolul 5** și se referă la rata de supraviețuire a pacienților care locuiesc în

țări cu acces limitat la oportunități de îngrijire de sănătate. 38 de simptome diferite au fost raportate la pacienții cu tumori benigne și maligne. Zece simptome au fost comune ambelor grupuri, dar cu frecvențe diferite. În grupul cu tumori maligne, cele mai frecvente simptome au fost disfagia (40%), durerea în gât (39%), disfonia (15%) și otalgia reflexă (12%) (Figura 2a).

În grupul cu tumori benigne, cele mai frecvente simptome au fost obstrucția nazală (15%), respirația orală (11%) și disfagia (7%) (Figura 2b).

Figura 2a. Distribuția primelor 10 simptome non-maligne

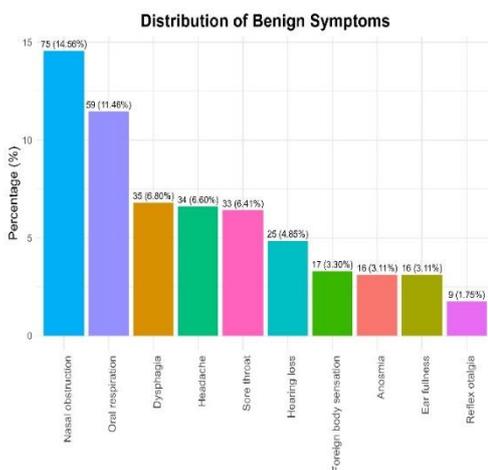


Figure 2a. Distribution of the Top 10 Non-Malignant Symptoms

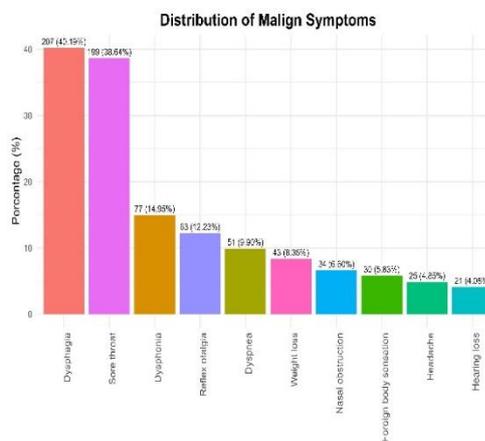


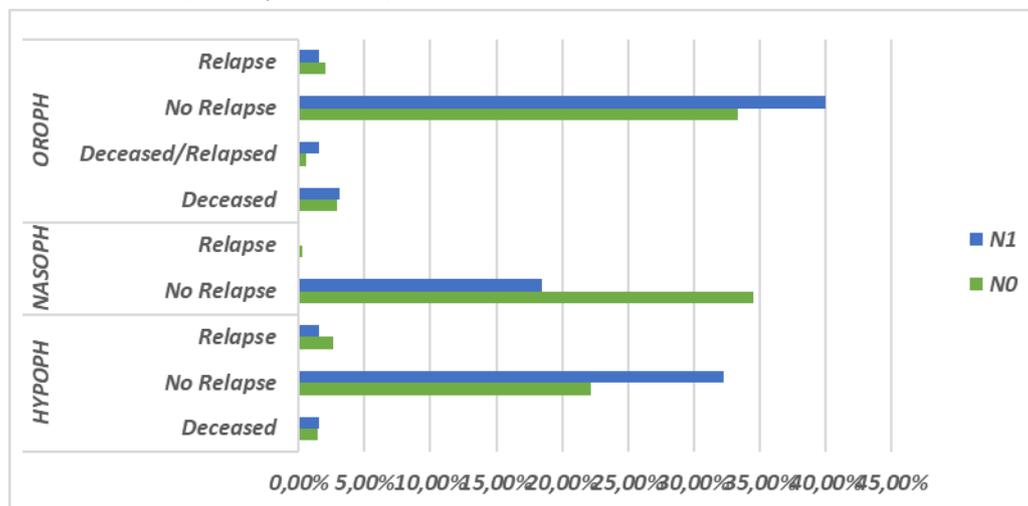
Figure 2b. Distribution of the Top 10 malignant Symptoms

Figura 2b. Distribuția primelor 10 simptome maligne

Deoarece simptomele benigne și maligne se suprapun, investigația clinică trebuie să fie efectuată complet și urmărirea pacientului regulat, pentru a exclude cu exactitate un posibil diagnostic malign.

Pentru Figura 3, timpul de supraviețuire a fost calculat de la inițierea terapiei până la remisiunea bolii. Pacienții cu tumori orofaringiene au avut cea mai lungă supraviețuire mediană de peste 3 ani, în timp ce supraviețuirea mediană nu a putut fi estimată pentru tumorile nazofaringiene și hipofaringiene din cauza evenimentelor insuficiente. Cu toate acestea, curba de supraviețuire

pentru tumorile hipofaringiene a fost sub cea a tumorilor orofaringiene, indicând o supraviețuire mai proastă.



4.2. TIMPUL PENTRU TRATAMENT ȘI IMPLICAȚIILE LUI PROGNOSTICE ÎN CANCERUL FARINGIEN - O ANALIZĂ EXPLORATORIE ÎN VESTUL ROMÂNIEI

În **capitolul 6** au fost studiate efectele datorita întârzierii tratamentului. Prezentul studiu a fost realizat pentru a investiga efectele tratamentului cu întârziere asupra prognosticului pacienților diagnosticați cu cancer faringian din regiunea de vest a României. Descoperirile majore au indicat că un tratament întârziat prelungește durata pachetului de tratament și, prin urmare, are un impact nefavorabil asupra creșterii rapide a tumorilor. Grupul de rinofaringe a avut cel mai întârziat TPT, dar cu un rezultat mai bun decât celelalte două situsuri. Am avut o DTI întârziată cu peste 50% în special pentru orofaringe care a crescut mortalitatea (HR=6,21, 95%CI=2,1-18,3).

Grupul nostru de studiu retrospectiv a arătat că analiza supraviețuirii în riscul de deces stratificat după regimul terapeutic, valoarea p a grupului de tratament cu chimioterapie în monoterapie a prezentat o rată de mortalitate mai mare în comparație cu radioterapia singură. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de cancer la cap și gât au fost găsite în orofaringe și hipofaringe. Tratamentul cancerului faringian are ca scop eradicarea tumorilor minimizând

În același timp efectele adverse și păstrând calitatea vieții. Alegerea tratamentului are mai multe posibilități, luând în considerare caracteristicile tumorii și profilurile pacientului. Chimioterapia pe bază de platină, ramane principala conduita terapeutica.

Prezentul studiu a fost menit să evidențieze consecințele întârzierii tratamentului asupra prognosticului pacienților diagnosticați cu cancer faringian aflați în tratament, oferind o imagine de ansamblu cuprinzătoare a cazurilor înregistrate în regiunea de vest a României între 2014 și 2018. Concluziile noi relevate în prezenta cercetările au arătat o corelație semnificativă între întârzierea în timp și evoluția cancerului faringian (în special, cancerelor orofaringe și hipofaringe), constituind un punct de plecare pentru investigațiile ulterioare în acest sens.

4.3. METHOTREXAT ȘI CETUXIMAB- IMPACTUL BIOLOGIC ASUPRA MODELELOR NETUMORIGENE: EVALUĂRI IN VITRO ȘI IN OVO

Capitolul 7 prezintă evaluarea in vitro și in ovo a efectelor metotrexatului și cetuximabului pentru a determina potențialul lor toxic în celulele sănătoase. Astfel, prezentul studiu se concentrează pe evaluarea diferitelor concentrații (5, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 150 g/mL) de metotrexat și cetuximab pe linia celulară HaCaT, în ceea ce privește viabilitatea celulară și efectul anti-proliferativ/capacitate antimigratorie, când s-a folosit un interval de timp de stimulare de 24 h. Pentru a evalua mecanismul asociat cu moartea celulară, s-a decis să se aplice metoda RT-PCR prin care a fost evaluat efectul Metotrexatului și Cetuximabului în concentrație de 150 g/mL în exprimarea genelor pro-apoptotice (Bax și Bad) și anti-apoptotic (Bcl-xL și Bcl-2). În plus, efectul iritant potențial al celor două citostatice asupra plexului vascular a fost, de asemenea, examinat in ovo, utilizând testul membranei corioalantoice de pui (HET-CAM).

Pe scurt, rezultatele obținute în studiul actual au relevat că viabilitatea keratinocitelor imortalizate umane a fost mai afectată după expunerea la metotrexat, în comparație cu impactul indus de Cetuximab, sub aceiași parametri experimentali (concentrații și interval de timp de stimulare de 24 de ani). h).

Pe baza datelor privind viabilitatea celulară, a fost analizată expresia principalelor gene implicate în procesul de apoptoză. După cum s-a văzut, metotrexatul a provocat o reglare în sus a expresiei ARNm pentru markerii pro-apoptotici (Bax și Bad), în timp ce Cetuximab nu a indus modificări semnificative în expresia acestor gene. În cele din urmă, prin utilizarea metodei in ovo, s-a determinat că Metotrexatul are un efect iritant mai puternic comparativ cu Cetuximab.

5. CONCLUZII

Prezenta teză de doctorat evidențiază dovezile privind consecințele întârzierii tratamentului asupra prognosticului pacienților diagnosticați cu cancer faringian aflați în terapie, oferind o imagine de ansamblu cuprinzătoare a cazurilor înregistrate în regiunea de vest a României între 2014 și 2018. Noile constatări au relevat o corelație semnificativă, între întârzierea timpului și evoluția cancerului faringian (în special, cancerul orofaringe și hipofaringe). În ceea ce privește strategia de tratament, rezultatele obținute în urma analizei de supraviețuire asupra riscului de deces stratificat de regimul terapeutic relevă faptul că aplicarea chimioterapiei ca tratament a dus la o rată a mortalității mai mare în comparație cu radioterapia. În plus, în ceea ce privește situsurile tumorale, se pare că cancerul de orofaringe și hipofaringe pot fi asociate cu o mortalitate crescută în comparație cu cancerul de nazofaringe. Pentru a asigura o evaluare mai precisă, studiile mai ample privind întârzierile și rezultatele sunt necesare în studiile multicentru prospective. Din păcate, chiar și strategiile de tratament pentru pacienții cu cancer de cap și gât joacă un rol crucial în alterarea calității vieții. Prin urmare, tratamentele și intervențiile de protocol ar trebui să se concentreze atât pe supraviețuire, cât și pe asigurarea calității vieții. Particularitățile care trebuie luate în considerare se referă la managementul durerii, instabilitatea emoțională și psihosocială, precum și sprijinul de reabilitare pentru depășirea barierelor fizice debilitante privind schimbarea aspectului fizic și pierderea sau modificarea anumitor organe/funcții.

Pe scurt, întârzierea tratamentului este asociată cu un prognostic prost la pacienții cu cancer de cap și gât. Se sugerează că o colaborare directă trecerea pacientului la un spital specializat cu o capacitate îmbunătățită de asistență medicală disponibilă pentru a oferi cele mai inovatoare abordări de

tratament reprezintă o strategie bună. Cu toate acestea, ar trebui efectuate cercetări suplimentare pentru a verifica dacă această strategie crește rata de supraviețuire.

Met și Cet sunt două chimioterapii de bază utilizate cu succes în terapia cancerului. Cu toate acestea, efectele toxice asociate cu acestea nu au fost încă pe deplin elucidate. Rezultatele obținute în studiul actual au arătat că Met provoacă un efect citotoxic dependent de doză în keratinocitele umane. Moartea celulară a fost asociată cu reglarea în sus a markerilor pro-apoptici (Bax și Bad). În plus, în plexul vascular, Met a provocat efecte iritante traduse în hemoragie, liză și stază vasculară. În comparație, Cet are un profil de siguranță mai bun, care nu duce la modificări semnificative ale viabilității celulare, expresiei genei apoptotice și efectului iritant vascular. În concluzie, utilizarea Met ridică probleme de toxicitate, dar cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare in vivo pentru a elucidă pe deplin mecanismele care conduc la efectele secundare toxice asociate cu administrarea acestor medicamente.