

**MINISTERUL EDUCAȚIEI NAȚIONALE
UNIVERSITATEA “OVIDIUS” CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT
STUDIUL CLINICO-TERAPEUTIC ÎN FIBROMUL
NAZO-FARINGIAN**

Conducător științific,

Prof. Univ. Dr. COMȘA Gheorghe Ionel

Doctorand,

Dr. IONESCU Paris

CONSTANȚA

2017

CUPRINS:

CAPITOLUL I

INTRODUCERE în DOMENIUL DE CERCETARE	4
---	----------

CAPITOLUL II

STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

2.1 ANATOMIA FARINGELUI ȘI CORELAȚIILE CU STRUCTURILE VECINE	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

2.2. FIZIOLOGIA FARINGELUI	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

2.3. SINDROAME RINOFARINGIENE	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

2.4. ANGIOFIBROMUL NAZOFARINGIAN	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

2.5 COBLATIA ÎN CHIRURGIA ANGIOFIBROMULUI JUVENIL	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

CAPITOLUL III

CERCETARE STIINTIFICA PERSONALA	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

3.1 PARTICULARITATI DEMOGRAFICE ALE JUDETULUI CONSTANȚA	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

3.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	Error! Bookmark not defined.
-------------------------------------	-------------------------------------

CAPITOLUL IV

REZULTATE	Error! Bookmark not defined.
------------------------	-------------------------------------

4.1 ANALIZA DESCRIPTIVA A LOTULUI DE STUDIU	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

4.2 CARACTERISTICI DEMOGRAFICE ALE LOTULUI DE PACIENȚI CU FIBROM NAZOFARINGIAN	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

4.3 CARACTERISTICI DEMOGRAFICE ALE LOTULUI DE PACIENȚI CU FIBROM NAZOFARINGIAN	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

4.4 CARACTERISTICI DEMOGRAFICE ALE LOTULUI MARTOR	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

4.5. ASOCIAȚII ÎNTRE CELE TREI LOTURI DE STUDIU....	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

CAPITOLUL V

COMPARAȚIE ÎNTRE ANGIOGENEZA FIBROMULUI NAZOFARINGIAN și CEA A FIBROMULUI UTERIN	
---	--

CAPITOLUL VI

DISCUTII..... Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL VII

CONCLUZII..... Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL VIII

Originalitatea tezei de doctorat: Error! Bookmark not defined.

CAPITOLUL IX

REFERINTE BIBLIOGRAFICE..... Error! Bookmark not defined.

STUDIU DE CAZ **156**

Cuvinte cheie: angiofibrom, nazofaringe, adolescenți de sex masculin, embolizarea superselectivă, coblația.

INTRODUCERE ÎN DOMENIUL DE CERCETARE

Angiofibromul nazofaringian este o tumoră benignă, a pubertății, cu evoluție compresivă și cu risc hemoragic crescut, destul de rară, reprezentând doar 0,05% până la 0,5% din totalul tumorilor capului și gâtului. Totuși, este cea mai frecventă tumoră a nazofaringelui, existând o preferință clară pentru subiecții de sex masculin, mai frecvent în perioada adolescenței și pre-adolescenței, și pentru că această perioadă este una de mare influență hormonală s-au ridicat suspiciuni cu privire la rolul hormonilor sexuali în patogeneza sa.

Există multiple controverse în literatura de specialitate cu privire la această tumoră, care implică terminologia, etiologia și chiar abordările terapeutice diferite.

Etiologia este încă necunoscută, dar este cunoscut însă faptul că nu există nici o corelație cu ereditatea, din moment ce niciun caz de boală familială nu a fost raportat.

Aspectul histologic benign al acestei tumori este adesea contrabalansat de o evoluție clinică potențial agresivă, din cauza tendinței sale de invazie locală, exprimată prin epistaxis sever și recurent, prin implicarea structurilor intracraniene cu posibile dificultăți chirurgicale și complicații majore, precum și din cauza incidenței ridicate de recurență.

Histologic, tumora este formată din miofibroblaști și numeroase elemente vasogenice, fiind deci foarte bine vascularizată, cel mai frecvent prin artera maxilară internă.

Epistaxisul, însoțit de obstrucția nazală progresivă, sunt simptomele clasice ale angiofibroamelor nazofaringiene pentru care acești pacienți se prezintă la medic.

Există o varietate de criterii de stadializare rezultate în urma evaluării acestei tumori printre care se numără cele descrise de Radkowski, Fisch, Chandler, Andrews, Onceri și Sessions.

Diagnosticul se bazează în principal pe o anamneza atentă, un examen clinic complet, pe endoscopia nazală, dar și pe examene imagistice complementare utilizând radiografia standard, tomografia computerizată sau rezonanța magnetică, aceasta din urmă fiind mai precisă decât CT-ul în evaluarea extensiei intracraniane.

Biopsia este contraindicată din cauza riscului crescut de sângerare în timpul acestei proceduri, astfel încât diagnosticul de certitudine este stabilit prin angiografie, care servește, de asemenea, ca metodă terapeutică dat fiind faptul că embolizarea arterială poate fi efectuată în aceeași ședință.

Deși tratamentul de elecție este reprezentat de intervenția chirurgicală, există cazuri în care se indică radioterapia clasică, terapia hormonală sau chiar radioterapia stereotactică (Gamma Knife Surgery).

În prezent, se recomandă utilizarea tehnicilor adjuvante preoperatorii, și anume embolizarea superselectivă sau ligaturarea/pensarea arterei maxilare interne, cu scopul de a facilita accesul chirurgical și de a preveni complicațiile hemoragice.

Progresele tehnologice și îmbunătățirile aduse tehnicilor endonazale permit utilizarea chirurgiei endoscopice nazale în vederea exciziei anumitor tumori, în detrimentul chirurgiei clasice.

Prima parte a lucrării expune stadiul actual al cunoașterii, realizând în primele două capitole o amplă descriere a anatomiei, histologiei și fiziologiei rinofaringelui, fără de care nu ar fi posibilă o înțelegere a cazuisticii de la acest nivel, iar în cel de-al treilea capitol m-am axat pe expunerea cât mai completă a fibromului nazofaringian, conform datelor din literatura de specialitate, bazându-mă pe o vastă bibliografie.

Cea de-a doua parte a tezei descrie cercetarea științifică personală și conține un studiu observațional, clinico-statistic și terapeutic, retrospectiv (2003-2012) al fibromului nazofaringian, totalizând un număr de 152 de pacienți (lotul de studiu), grupați în trei loturi (lotul I al pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian, lotul II – al pacienților cu neoplasm nazofaringian și lotul III – lotul martor), locuitori ai județului Constanța.

CERCETARE ȘTIINȚIFICĂ PERSONALĂ

Prin această lucrare mi-am propus analiza situației actuale în ceea ce privește incidența, diagnosticul, tratamentul și evoluția fibromului nazofaringian, comparativ cu neoplasmul nazofaringian și cu epistaxisul/obstrucția nazală fără substrat tumoral, pe o perioadă de 10 ani, în rândul bolnavilor internați în Clinica ORL a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, Spitalul Municipal Medgidia și Spitalul Orășenesc Cernavodă (ambulatoriu integrat).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu observațional, clinico-statistic și terapeutic, prospectiv și retrospectiv (2003-2012) al fibromului nazofaringian, totalizând un număr de 152 de pacienți (lotul de studiu), grupați în trei loturi (lotul I al pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian, lotul II – al pacienților cu neoplasm nazofaringian și lotul III – lotul martor), locuitori ai județului Constanța.

În desfășurarea studiului am avut o strânsă legătură cu Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. Dorin Hociotă”, privind aspectele de diagnostic, cât și cele de rezolvare terapeutică.

Algoritmul diagnostic a cuprins, alături de realizarea atentă a anamnezei și a examenului clinic, efectuarea de investigații paraclinice - teste de laborator (17-cetosteroizi urinari), investigații imagistice (radiografie standard fața și profil, computer tomograf, arteriografie selectivă) și examenul histopatologic al piesei de exereză chirurgicală.

Am sistematizat datele referitoare la vârstă, sex, mediu de proveniență, moduri de debut, a explorărilor convenționale sau nu, a aspectului macrolezional, a evoluției bolii și a prognosticului.

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică *IBM SPSS Statistics 20*. Procedurile utilizate au fost: *Statistici descriptive* (pentru caracterizarea variabilelor discrete și continue definite la nivelul bazei de date), *Grafice*, *Teste statistice parametrice* (Testul-t pentru compararea mediei a două eșantioane independente, Testul One-Way ANOVA), *Teste statistice neparametrice* (testul χ^2 al asociației, al legăturii dintre două variabile categoriale, cu determinarea în anumite situații a raportului de risc/șansă OR și a riscului relativ Rr).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

O trecere în revistă a literaturii de specialitate relevă controverse în ceea ce privește aproape fiecare aspect al acestei tumori. Situații ocazionale de dependență endocrinologică, transformare malignă, regresie spontană și mai multe cazuri de prezență a fibromul nazofaringian la femei, au crescut interesul în studierea acestei tumori neobișnuite. Nu există încă explicații clare despre cum o tumoră histologic benignă poate să erodeze structuri osoase și să împingă în și prin țesuturile vecine.

În acest studiu am analizat situația actuală în ceea ce privește incidența, repartiția, corelația, tratamentul și evoluția fibromului nazofaringian, în comparație cu neoplasmul nazofaringian, respectiv cu epistaxisul/obstrucția nazală fără substrat tumoral, pe o perioadă de 10 ani, începând cu anul 2003 și până în 2012, în județul Constanța.

Am inclus în studiu un lot format dintr-un număr de 38 de pacienți diagnosticați cu fibrom nazofaringian, dintre care 27 de sex masculin (71%) și 11 de sex feminin (29%), cu vârste cuprinse între 15 și 67 de ani, cu o medie de vârstă de 25,71 ani.

Comparând rezultatele mele cu datele din literatura de specialitate remarcăm o diferență atât în ceea ce privește vârstă pacienților cu fibrom nazofaringian, cât și distribuția acestora pe sexe, având incluse în studiu 11 femei și 5 pacienți cu vârstă peste 30 ani.

În ceea ce privește vârstă medie a pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian incluși în studiu, în comparație cu vârstă medie a celor cu neoplasm nazofaringian, subliniem o diferență notabilă, semnificativă statistic ($p=0,001$), vârstă medie a celor cu fibrom nazofaringian fiind de numai 25.26 de ani, iar a pacienților cu neoplasm nazofaringian 54,10 de ani.

Alegerea orașelor (Constanța, Medgidia, Cernavodă) și a zonei rurale limitrofe a fost realizată în funcție de factorii poluanți existenți în această regiune.

Emisiile continue în aer, apă și pe sol provenite din activitățile industriale (evacuările accidentale de substanțe periculoase provenite din instalațiile industriale - incluzând centrala de la Cernavodă), agricole (împrăștierea de îngrășăminte, pesticide, insecticide care contaminează solul, apa), de transport (emisiile continue rezultate în urma exploatărilor sistemelor de transport – incluzând poluările navale), din arealul zonei maritime și terestre a

județului Constanța, pot fi factori de risc importanți privind mediul înconjurător în apariția fibromului nazofaringian.

Analizând mediul de proveniență al pacienților cu fibrom nazofaringian am constatat ca majoritatea provine din mediul urban (74%).

Din analiza 17-cetosteroizilor urinari remarcăm faptul ca mai mult de două treimi din pacienții din lotul cu fibrom nazofaringian au avut o valoare scăzută a acestor metaboliți urinari, respectiv un număr de 26; la polul opus fiind pacienții din lotul martor, în cazul cărora doar 3 pacienții au avut valori scăzute ale acestui metabolit urinar.

Așadar, șansa de a avea pacienți cu 17-cetosteroizi urinari scăzuți în grupul pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian este de 31.05 ori mai mare decât șansa de a avea pacienți cu 17-cetosteroizi urinari scăzuți în grupul pacienților din lotul martor.

S-a demonstrat o relație semnificativ statistică între scăderea 17-cetosteroizilor urinari în rândul pacienților cu fibrom nazofaringian, comparativ cu scăderea lor în cazul bolnavilor diagnosticați cu neoplasm nazofaringian. ($p=0,001$), iar șansa de a avea pacienți cu 17-cetosteroizi urinari scăzuți în grupul pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian este de 10.11 ori mai mare decât șansa de a avea pacienți cu 17-cetosteroizi urinari scăzuți în grupul pacienților diagnosticați cu neoplasm nazofaringian.

În studiul meu, dintr-un total de 38 de pacienți diagnosticați cu fibrom nazofaringian, un număr de 18 pacienți (47.4%) au prezentat obstrucția nazală ca motiv al prezentării la medic, 12 pacienți (31.6%) au prezentat epistaxis și numai 8 dintre pacienți (21.1%) au menționat prezența concomitentă a ambelor simptome.

Din rezultatele obținute reiese faptul că între prezența/absența obstrucției nazale și diagnostic (fibrom nazofaringian/lotul martor) există o relație de dependență (de asociație, de legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 12.038$, $df = 1$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$.

Șansa de a avea pacienți cu obstrucție nazală în grupul pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian este de 4.95 ori mai mare decât șansa de a avea pacienți cu obstrucție nazală în grupul pacienților din lotul martor.

În conformitate cu datele din literatura, cei mai mulți pacienți din lotul meu de studiu au fost diagnosticați cu fibrom nazofaringian (47%), respectiv neoplasm nazofaringian (72%) folosind CT-ul ca metodă imagistică.

Conform rezultatelor studiului prezent, 6 pacienți (16%) au necesitat efectuarea arteriografiei selective în vederea stabilirii diagnosticului de certitudine de angiofibrom nazofaringian, comparativ cu 17 pacienți (25%) din lotul cu neoplasm la care s-a realizat această investigație.

Toți cei 38 de pacienți incluși în lotul celor cu fibrom nazofaringian au fost tratați chirurgical, folosindu-se unul dintre cele două tipuri de abord, fie clasic, fie endoscopic.

În cazul a 23 de pacienți (60.5%) diagnosticați cu fibrom nazofaringian rezecția tumorală s-a realizat prin abord extern. Doar 15 (39.5%) dintre pacienții cu fibrom nazofaringian au fost tratați prin intermediul chirurgiei endoscopice intranazale. Dintre cei 23 de pacienți tratați chirurgical prin abord extern, un număr de 16 (69.6%) au fost declarați vindecați și numai 7 pacienți (30.4%) au prezentat recidivă, pe perioada realizării acestui studiu.

Dintre cei 15 pacienți tratați chirurgical prin metode endoscopice, un număr majoritar de 12 pacienți (80%) au fost vindecați și numai 3 pacienți (20%) au prezentat recidiva tumorii, până la momentul finalizării studiului.

În 4 cazuri s-a realizat embolizare superselectivă în timpul angiografiei, facilitând intervenția chirurgicală. În cazul a 8 dintre pacienți s-a realizat ligatura arterei maxilare interne, aceasta fiind principala arteră care deservește tumora, la doi dintre aceștia ca urmare a eșuării embolizării superselective.

Dintre cei 38 de pacienți incluși în lotul celor cu fibrom nazofaringian, 28 de bolnavi (73.7%) au avut o evoluție postoperatorie favorabilă, având statusul vindecat pe perioada realizării studiului, numai 10 (26.3%) dintre ei au prezentat recidiva tumorii și niciun pacient nu a decedat până la momentul finalizării acestui studiu.

Șansa de a avea pacienți cu prognostic favorabil în grupul pacienților diagnosticați cu fibrom nazofaringian este **de 7.22 ori mai mare** decât șansa de a avea pacienți cu prognostic favorabil în grupul pacienților diagnosticați cu neoplasm nazofaringian.

Vârsta medie a pacienților cu fibrom nazofaringian la care prognosticul a fost unul favorabil a fost de 18,89 ani, aproximativ asemănătoare cu vârsta medie la care a apărut recidiva, respectiv 21 de ani.

CONCLUZII

Angiofibromul nazofaringian este o tumoră benignă, destul de rară, reprezentând doar 0,05% până la 0,5% din totalul tumorilor capului și gâtului. Cu toate acestea, este cea mai frecventă tumoră a nazofaringelui, fiind cel mai des descoperită la adolescenții de sex masculin.

Se pare că există o incidență crescută a angiofibromului nazofaringian în țările slab dezvoltate sau în curs de dezvoltare, necesitând o mai bună cunoaștere a acestei patologii și a prevalenței sale în aceste zone.

Deși din punct de vedere histologic este considerată o tumoră benignă, de cele mai multe ori are o evoluție compresivă și cu risc hemoragic crescut.

Comparând rezultatele mele cu datele din literatura de specialitate remarcăm o diferență atât în ceea ce privește vârstă pacienților cu fibrom nazofaringian, cât și distribuția acestora pe sexe, având incluse în studiu 11 femei și 5 pacienți cu vârstă peste 30 ani.

Nu se poate realiza o asociere semnificativă statistic între numărul pacienților de etnie română, tătară, respectiv turcă, diferențele fiind proporționale în cele trei loturi de studiu.

Deși cauza bolii rămâne încă este necunoscută, se pare că un rol îl joacă și masculinizarea insuficientă, întrucât majoritatea bolnavilor au o cifră scăzută a 17-cetosteroizilor urinari și anume a celor de origine testiculară.

În conformitate cu datele din literatură, cei mai mulți pacienți din lotul meu de studiu au fost diagnosticați cu fibrom nazofaringian (47%), respectiv neoplasm nazofaringian (72%) folosind CT-ul ca metodă imagistică.

Biopsia nu este de obicei recomandată din cauza naturii vasculare a acestei tumori și a riscului hemoragic, dar poate fi totuși efectuată atunci când există o înaltă suspiciune de malignitate.

În general, diagnosticul de certitudine se stabilește prin realizarea arteriografiei care deservește în același timp și ca metodă terapeutică, astfel încât embolizarea arterială se poate efectua în timpul investigației pentru a reduce sângerarea intraoperatorie.

Deși chirurgia reprezintă principala abordare terapeutică a fibromului nazofaringian, în cazurile selectate este necesară și corecția dezechilibrelor endocrinologice. Apariția embolizării arteriale ca adjuvant preoperator, a terapiei anti-androgenice, dezvoltarea și perfecționarea tehnicilor endoscopice de rezecție a tumorii, au condus la o reducere

semnificativă a morbidității, respectiv a mortalității chirurgicale. Astfel se facilitează rezecția completă a tumorii și reducerea complicațiilor hemoragice.

Vârsta medie a pacienților cu fibrom nazofaringian la care prognosticul a fost unul favorabil a fost de 18,89 ani, aproximativ asemănătoare cu vârstă medie la care a apărut recidiva, respectiv 21 de ani.

Pacienților le-a fost recomandat controlul periodic anual, până la 10 ani după intervenția chirurgicală pentru a preveni, respectiv pentru a corecta la timp recidiva deoarece pot rămâne lobi tumorali neevolutivi, de dimensiuni reduse sau obstrucții peritubare.

În ciuda caracteristicilor sale histologice benigne, angiofibromul nazofaringian se comportă, de obicei, ca o tumoră agresivă la nivel local, provocând daune semnificative atât la nivel structural, cât și la nivel funcțional. În prezent este tratat chirurgical, dar recurența locală este comună și a fost raportată la 10% din cazuri.