Guţu Lilian[1], Sofroni Dumitru[1], Nina Sameţ[1], Roşca Sergiu[1], Casian Neonila[1],
Ciobanu Veronica[1], Balan Roman[1], Tripac Irina[1], Virgil Ureche[1], Valentina Stratan[1], Rudic Valeriu[2],
Gulea Aurelian[3], Corina Cardaniuc [4], E. Ancuţa[5], Anton Emil [5]
Institutul Oncologic din Republica Moldova[1]
Institutul de Microbiologie şi Biotehnologieal Academiei de Ştiinţă din Republica Moldova[2]
Universitatea de Stat din Republica Moldova, Departamentul Chimie [3]
USMF „Nicolae Testemiţanu", Catedra de Obstetrică şi Ginecologie, Chişinău, Moldova [4]
USMF „Gr. T. Popa", Iaşi, România [5]

ROLUL TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR CU BIOR ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI CERVICAL LOCAL-AVANSAT

The treatment of locally advanced cervical cancer requires mandatory administration of chemotherapy concomitantly with radiotherapy. Inclusion of new generation immunomodulatory preparation BioR in complex treatment regimen of patients with locally advanced cervical cancer prevention leads to several complications, improving quality of life indices and reduced the cases of treatment delay and increasing progression-free survival results.

Key-words: locally advanced cervical cancer, imunomodulator treatment.

Introducere În baza Proiectului Instituţional de Stat, noi am efectuat un studiu randomizat de tratament al cancerului cervical local-avansat cu tratament radioterapic concomitent cu patru cure cisplatină însoţită de imunoterapie cu BioR. Au fost înrolate paciente primare netratate anterior, diagnosticate cu cancer cervical scuamos, adenoscuamos sau adenocarcinom de stadiile IIB, III sau IVA, fără implicarea ganglionilor limfatici paraaortali. Pacientele trebuiau să posede un indice leucocitar mai mare de 3 mii/cm^3, trombocite mai mult de 100 mii/ cm^3,

Indicatorii cancerul cervical, deşi au fost înregistrate actualmente îmbunătăţiri semnificative în ţările westice în privinţa screening-ului şi tratamentului displaziei cervicale, în Republica Moldova reprezintă în continuare o situaţie stringentă cu numeroase probleme de rezolvat. Important este faptul că cancerul cervical este o cauză majoră a decesului pacientelor afectate de procesele oncologice ale organelor genitale feminine, ocupând locul I şi structura morbidităţii (47,3%) şi mortalităţii, iar anual se înregistrează alte 500 000 cazuri noi de cancer cervical. Se constată că în Republica Moldova cancerul cervical doar în 43% cazuri se depistează în stadiul I şi II, restul revenind pentru stadiului III şi IV. Rezultatele precare în tratamentul cancerului cervical local-avansat dictează imperativ identificarearea noilor abordări în terapia complexă a acestei patologii, explorând tactici noi de combinare a tratamentului chirurgical, radiant şi medicamentos.

Chirurgia, radioterapia sau câteodată ambele au fost tratamentele preferabile ale cancerului cervical local-avansat. Actualmente, tratamentul cancerului cervical poate include un tratament prin asocierea concomitentă a chimio- şi radioterapiei. Oricum, administrarea tratamentului imunomodulator terapăia cancerului cervical avansat ar putea avea un beneficiu consistent. Avînd efecte adverse minime deoarece este administrat de sine stătător.

Materiale şi Metode

Eligibilitate. Pacientele primar-depistate cu cancer cervical: pavimentos, adenoscuamos sau adenocarcinom stadializate conform FIGO: IIB (patologie local-răspîndită cu implicarea parametrelor), stadiul III (extinderea tumorii către pereţii pelvieni) sau IVA (implicarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului) au fost înrolate în studiu între ianuarie 2011 şi iulie 2014. Toate ţesuturile tumorale au fost evaluate histologic în cadrul departamentului histopatologic al Institutului Oncologic din Moldova. Pacientele cu metastaze extrapelviene şi paraaortale sau intraperitoneale erau neeligibile.

Fiecare pacientă a fost supusă unui examen fizic complet, unei examinări pelviene, radiografiei toracice, tomografiei computerizate al abdomenului pentru determinarea stadiului clinic al maladiei. De asemenea, pacientele trebuiau să prezinte un indice de performanţă 0,1, 2 sau 3 (GOG – ginecologie oncologie grup) echivalent indicelui Karnovski 90-100, 70-80, 50-60 sau 30-40, şi absenţa oricărui alt cancer în anamnestic. Nivelul creatininei serice nu mai mare de 8, nivelul bilirubinei serice nu mai mare de 1,5 ori decît limita de sus, nivelul aspartataminotransferazei nu mai mare de 3 ori decît limita de sus. Toate pacientele au semnat acordul informat conform legislaţiei în viagoare.

Radioterapie. Radioterapia a fost administrată regiunii pelviene în 24 de fracţii în volum de 40 Gy sau 30 fracţii în volum total de 51 Gy, urmată de brahiterapia intracavitară (inserarea implantului radioactiv). Doza totală a alcătuit 40 Gy în cazul pacientelor cu stadiul IIB şi 30 Gy în stadiul III şi IVA al patologiei. Doza totală aplicată pe punctul A (referinţa locală e de 2 cm lateral şi 2 cm superior de ostiumul cervical) a fost de 80,8 Gy în cazurile IIB şi 80,0 Gy în stadiile III şi IV. Doza totală aplicată pe punctul B (referinţa locală – la peretele pelvin) a fost de 55,0 Gy în cazurile IIB şi 60,0 Gy în stadiile III şi IV. Iradierea pelvină a fost delivrată prin porturi anteropostrior, posteroanterior şi două cîmpuri laterale. Radioterapia suspendată dacă leucocitele cădeau mai jos de 2 mii, iar amânarea până la o săptămână era permisă în cazul toxicităţii gastrointestinale sau genitourinare.

Chimioterapie. Pacientelor li s-a administrat cisplatină 40 mg/m2 kgcorp timp de 4 săptămîni concomitent cu radioterapia externă. Aceste paciente au fost împărţite aleator în 2 grupuri: Grup BioR+ care au urmat preparatul autohton imunomodulator Bior şi Grpup BioR- fără BioR.

Investigaţiile sistemului imun

În cadrul studiului au efectuate cercetări imunologice a 86 paciente cu cancer cervical stadiile conform criteriilor studiului, care au urmat

Tabel 1.

Caracteristica pacientelor

Caracteristici	Grupul BioR+ (N=47)	Grupul BioR- (N=56)	Grupul Control – doar radioterapie (arhivă), (N=122)
Tip histologic			
Adenocarcinom	1 (2,12)	3 (5,36)	7 (5,74)
Carcinom adenoscuamos	3 (6,36)	5 (8,9)	10 (12,2)
Carcinom pavimentos	43 (91,48)	48 (85,74)	105 (86,06)
Gradul de diferenţiere			
G1	4 (8,48)	4 (7,12)	10 (8,2)
G2	31 (66)	36 (64,4)	83 (68)
G3	12 (25,4)	16 (28,48)	29 (23,78)
Vârsta, ani			
<30	0	1 (1,78)	4 (3,28)
31-40	14 (29,7)	19 (33,8)	38 (36,16)
41-50	15 (31,8)	17 (30)	36 (29,5)
51-60	9 (19,8)	8 (14,2)	23 (18,86)
61-70	8 (16,9)	9 (16)	16 (13)
>70	1 (2,12)	2 (3,56)	5 (4)
Indicele Karnovsky			
90-100	27 (57,4)	28 (50)	61 (50)
70-80	15 (32)	23 (41)	47 (38,5)
50-60	5 (10,6)	4 (7,12)	11 (2,45)
30-40	0	1 (1,78)	3 (7,4)
Stadiu FIGO			
IIB	27 (57,4)	25 (44,64)	64 (52,4)
IIIA	2 (4,24)	3 (5,3)	7 (5,7)
IIIB	17 (36,2)	25 (44,64)	40 (32,8)
IVA	1 (2,12)	3 (5,3)	11 (9)
Dimensiunile tumorii			
<4.0	6 (12,76)	9 (16)	14 (11,5)
4,1-5,1	5 (10,6)	5 (9)	21 (17,2)
5,1-6,0	12 (25,52)	15 (26,8)	34 (27,8)
6,1-7,0	9 (19)	11 (19,6)	19 (15,6)
7,1-8,0	8 (17)	10 (17,8)	17 (14)
> 8,0	7 (14,9)	8 (14,3)	16 (13,1)
Infiltarea parametrelor			
Nu	0	1 (1,78)	2 (1,63)
Unilateral	22 (46,8)	26 (47)	58 (47,5)
Bilateral	25 (53,2)	29 (51,2)	62 (50,87)
Statutul ganlionilor limfatici pelvieni			
Pozitivi	7 (14,9)	9 (16)	18 (14,75)
Negativi	18 (38,2)	22 (39,3)	49 (40,1)
Neapreciaţi	22 (46,8)	25 (44,6)	54 (44,3)

radioterapie de sinestătător sau concomomitent cu chimioterapia cu platină, dintre care 47 cazuri din grupul BioR+ şi 36 cazuri din grupul BioR. Au fost efectuate în total 249 de investigaţii utilizînd metoda imunofenotipizării limfocitelor sîngelui periferic cu anticorpii monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapic. Panoul MON AT a inclus: CD 19 – B limfocite, CD3 – T

limfocite, CD4 – T limfocite helper, CD8 – T limfocitecitostatice/supresorii, CD5 – T limfocite mature, CD16 – kileri naturali, CD HELA DR – B limfocite şi limfocite T activate. Au fost luaţi în consideraţie indicii imunoreglatori: CD4/CD8 (IRI) şi CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun. Investigaţia imunologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: pîna începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie şi chimioterapie (2) şi la terminarea tratamentului (3).

Tratament imunomodulator. Din momentul începerii tratamentului radiant pacinetelor li s-a administrat BioR 20 mg pe zi intravenos – 1 săptămînă. Ulterior Bior 10mg – 1 tab.x 2 ori pe zi per os– 4 spt.

Analiza statistică. Punctele finale au fost supravieţuirea şi supravieţuirea fără progresare. Progresare a fost definită creşterea cu mai mult de 50% a două cele mai mari diametre ale tumorii primare sau metastazei. Supravieţuirea fără progresare a fost calculată din data intrării în studiu până la data fie a primei evidenţe radiografice sau fizicale a progresării, fie a morţii, fie a ultimului follow-up. Supraviţuirea a fost calculată din data intrării în studiu până la data decesului sau a ultimei vizite de follow-up.

Rezultate. În perioada ianuarie 2011 – iulie 2014 au fost înrolate prospectiv 103 paciente cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat redioterapieconcomitent cu cisplatin; 47 cazuri au făcut parte din grupul BioR+ care au urmat preparatul imunomodulator BioR şi grupul BioR- (56 cazuri) – fără BioR. De asemenea, au fost incluse retrospectiv 122 cazuri din arhiva Institutului Oncologic ale pacientelor cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat redioterapie de sinestătător în anii 2001-2003. Nu au fost stabilite diferenţe semnificative ale caracteristicilor clinice între cele 3 grupuri (tab. 2.).

Supravieţuirea

Riscul relativ de deces a fost 0,57 (confidenţă de interval 95 %) în grupul BioR+; BioR- – 0,58 şi în grupul control – 0,6. Pacientele din grupurile

Tabel 2.

Etapele investigaţiei, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR-	Etapele investigaţiei, valorile medii către etapa radioterapiei		
Antigenii CD	1	2	3
CD 19	8,3	4,1	3,3
CD 3	50,7	40,1	32,7
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,1	1,2	1,23

Tabel 3.

Etapele investigaţiei, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR+	Etapele investigaţiei, valorile medii către etapa radioterapiei		
Antigenii CD	1	2	3
CD 19	7,3	3,9	3,2
CD 3	49,8	41,2	33,8
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,2	1,21	1,23

Tabel 4.

Efecte adverse

Efecte adverse	BioR+		BioR-		Control	
	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4
Leucopenie	23	11	26	14	18	12
Trombocitopenie	25	14	29	17	28	14
Alte efecte hematologice	21	3	26	3	16	7
Efecte gastrointestinale	19	4	21	8	30	12
Efecte genitourinare	16	5	16	6	32	12
Efecte cutanate	18	4	22	7	29	17
Efecte neurologice	17	0	16	3	34	11
Efecte pulmonare	23	0	26	2	34	9
Efecte cardiovasculare	40	0	46	2	30	12
Febră	21	1	24	4	38	0
Fatigabilitate	31	0	36	0	69	0
Durere	32	2	35	4	68	14
Scădere ponderală	34	1	38	2	66	7

BioR+ şi BioR- care au urmat chimioterapie cu platină au avut o supravieţuire fără progresare semnificativ mai lungă decât cele tratate doar cu radioterapie (p>0,001). După ajustarea datelor privitor variabilelor de pronostic: stadiul clinic, dimensiunea tumorii, statutul ganglionilor limfatici pelvieni şi vârsta, rata supravieţuirii fără progresare la 24 de luni au alcătuit 68 % în BioR+, 65% în BioR- şi 48% în grupul control. Mediana duratei de follow-up a fost de 35 luni. Ratele supravieţuirii au fost, de asemenea, mai bune în grupele cu cisplatin: 31 din 47 pacinte în BioR+ (P=0,004), 37 din 56 paciente în BioR- (P=0,004) comparativ cu 60 din 122 în grupul control. Pacientele din grupurile BioR+ şi BioR- au avut mai puţine progresări loco-regionale (19% şi 20%, respectiv) decât cele din grupa de control (30%). De menţionat, că grupurile BioR+ şi BioR-, care includeau în schema de tratament şi platin, au avut o frecvenţă mai joasă de metastaze pulmonare (3% şi 4% respectiv) comparativ cu grupul control (30%).

Discuţii

Tratamentul actual al cancerului cervical loca-avansat este o metodă bună de stopare a patologiei, însă rata de eşec al controlului progresării cancerului cervical este destul de înaltă şi alcătuieşte 35-90%, fapt, ce se datorează în mare parte şi statutului imunologic deprimat. Stare imunologică patologică generată atît de persistenţa în timp a proceselor oncologice declanşate la nivel de cervix, cît şi de rezistenţa epuizată a organismului afectat.

Deşi metodele şi echipamentul radioterapicau evaluat contunuu, în 2/3 cazuri progresarea are loc în siturile iradiate. Reieşind din faptul că ganglionii limfatici paraaortali sunt frecvent siturile răspândirii extrapelviene a maladiei şi anume aceştia sunt cel mai important factor de pronostic într-un studiu GOG, doar pacientele fără implicarea ganglionilor paraaortali au fot incluse în studiu. Am stabilit rate de supravieţuire fără progresare şi suppraviţuire generală considerabil mărite în grupurile prospective BioR+ şi BioR- comparativ cu grupul control în care radioterapia nu a fost însoţită de chimioterapia concomitentă. Iar comparând grupurile BioR+ şi BioR-, supravieţuirea fără progresare a fost uşor mai mare în BioR+, anume cu 3% în BioR+, însă este nesemnificativ statistic. De remarcat, că efectele adverse complementare radioterapiei şi chimioterapiei au fost cu 38-40% mai mici în grupul BioR+, fapt, datorat proprietăţilor *Spirulinei platensis* ce posedă proprietăţi imunomodulatoare, antioxidante, de eliminator al radicalilor liberi, citoprotectoare, antiinflamatoare, hepatoprotectoare. Un important atu al BioR-ului a fost absenţa cazurilor de amânare cu 7-10 zile a tratamentului radiochimioterapic cauzată de toxicitatea tratamentului în grupul BioR+ compararativ cu 11 cazuri (20%). Cisplatina este precăutată ca un agent care augmentează efectele radioterapiei prin inhibarea reparării

distrugerii subletale induse de radiaţie şi prin sensibilizarea celulelor hipoxice către radioterapie.Graţie proprietăţilor sale citotoxice, preparatul reduce efectiv tumorile mari ceea ce conduce la reoxigenarea tumorii şi la intrarea celulelor în faza radiosenzitivă a ciclului celular. Toxicitatea indusă de agentul chimioterapic generează alterări ale statului imunologic local cu repercusiuni asupra întregului orgasnism. Cercetările imunologice au demostrat: scăderea subpopulaţiilor de bază a limfocitelor B şi T, descreşterea numărului limfocitelor mature funcţionale T CD5+ şi IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament; scăderea numărului ce celule ce poartă la suprafaţa membranei a moleculei de activare CD HLA DR+; în acelaşi timp, creşte numărul kilerilor naturali CD 16+, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii, şi creşterea IRI 2 Cd 4 + CD 8/CD 8, ceea ce poate fi asociat stimulării antigenice sporite în urma destrucţiei tumorii şi acutizării patologiei cronice preexistente odată cu administrarea în schema de tratament a chimiopreparatelor citostatice ce posedă un efect imunosupresiv.

Concluzii

1. Tratamentul cancerului cervical local avansat necesită administrarea mandatorie a chimioterapiei concomitent cu radioterapia.

2. Includerea preparatului imunomodulator de generaţie nouă BioR în schema de tratament complex al pacientelor cu cancer cervical local avansat conduce la prevenirea mai multor complicaţii, îmbunătăţind indicii calităţii vieţii, micşorînd cazurile de amânare a tratamentului şi sporind rezultatele supravieţuirii fără progresare.

Referinţe:

1. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy chemotherapy: the concept of additivity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:85-91.

2. Sinclair WK. The combined effect of hydroxyurea and x-rays on Chinese hamster cells in vitro. Cancer Res 1968;28:198-206.

3. Fu KK. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer 1985;55:Suppl:2123-30.

4. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. Semin Oncol 1994;21:47-53.

5. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW III, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:317-22.

6. Stehman FB, Bundy BN, Keys H, Currie JL, Mortel R, Creasman WT. A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix: a preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol 1988;159:87-94.

7. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic

Oncology Group trial. J Clin Oncol 1993;11:1523-8.

8. Choo YC, Choy TK, Wong LC, Ma HK. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1986;23:94-100.

9. Monyak DJ, Twiggs LB, Potish RA, et al. Tolerance and preliminary results of simultaneous therapy with radiation and cisplatin for advanced cervical cancer. In: Conference on the interaction of radiation therapy and chemotherapy. NCI monographs. No. 6. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1988:369-73. (NIH publication no. 88-2939.)

10. Piver MS, Lele SB, Malfetano JH. cis-Diamminedichloroplatinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraaortic lymph node metastasis in cervical cancer. Gynecol Oncol 1987;26:71-6.

11. Malfetano J, Keys H, Kredentser D, Cunningham M, Kotlove D, Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. Cancer 1993;71:3703-6.

12. Moran RG, Danenberg PV, Heidelberger C. Therapeutic response of leukemic mice treated with fluorinated pyrimidines and inhibitors of deoxyuridylate synthesis. Biochem Pharmacol 1982;31:2929-35.

13. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, Deppe G, Reddy S, O'Connor DM. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 1997;66:262-7.

14. Haraf DJ, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR. Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and hydroxyurea in poorprognosis head and neck cancer. Laryngoscope 1992;102:630-6.

15. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol 1989;33:283-9.

16. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics 1983;39:499-503.

18. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.

18. Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 1966;50:163-70.

19. Cox DR. Regression model and life-tables. J R Stat Soc [B] 1972;34: 187-220.

20. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC.

Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. Cancer 1991;67:2776-85.

22. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. Radiology 1975;115:681-5.