

PARTICULARITĂȚI IMUNO-UMORALE ALE PACIENTELOR CU CANCER CERVICAL LOCAL-AVANSAT, STADIILE II-III

Lilian Guțu – doctor în medicină¹,
Dumitru Sofroni – profesor universitar¹,
Iraida Iacovlev¹ – profesor universitar³,
Nina Sameț¹ – medic radioginecolog²,
Neonila Casian¹ – doctor în medicină¹,
Veronica Ciobanu¹ – doctor în medicină¹,
Roman Balan¹ – doctor în medicină¹,
Irina Tripac¹ – doctor în medicină¹,
Virgil Ureche¹ – medic radioginecolog²,
Corina Cardaniuc – doctor în medicină⁴,
Ancuța Eugen⁵ – doctor în medicină

Laboratorul Ginecologie oncologică¹, Laboratorul Radioterapie², Laboratorul Morfopatologie a tumorilor³, Institutul Oncologic din Republica Moldova,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, Moldova⁴
Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza-Vodă”, Iași, România⁵

liliangutu@yahoo.com

Rezumat

Cancerul cervical este a 2-a cauză de cancer ca frecvență la femei. Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în 2011 a alcătuit 15,5 la 100.000 de populație, 288 de cazuri. Modificările imunologice umorale asociate neoplaziilor ginecologice avansate generează alterări ale statutului somatic general al pacientelor, fapt care poate cauza stoparea tratamentului oncologic. Am investigat factorii imunității umorale ale pacientelor cu cancer cervical local-avansat pre-, intra- și postradiant, demonstrând că imunitatea acestor paciente este în descreștere pe parcursul tratamentului radiant. Imunomodulatoarele administrate concomitent cu terapia specifică ar optimiza posibilitățile și rezultatele aplicării tratamentului cancerului cervical.

Cuvinte-cheie: cancer cervical, Papilomavirus uman, factori imuni, imunomodulator

Summary. Immunological peculiarities of patients affected with local advanced cervical cancer, stages II-III.

Cervical cancer is the 2nd most common cause of cancer in women. Cervical cancer morbidity in Moldova in 2011 constituted 15.5 to 100.000 populations, 288 cases. Blood immunological changes associated with advanced gynecologic malignancies generates alterations in general somatic status of patients, which may cause discontinuation of oncology treatment. We investigated the systemic immunological factors in patients with locally-advanced cervical cancer pre-, intra-and post radiant, showing that the immunity of these patients is decreasing over radiant treatment. The concomitant use of immunomodulators added to specific therapy would optimize the possibilities and results of cervical cancer treatment.

Key words: cervical cancer, humanpapilomavirus, imun factors, imunomodulator

Резюме. Иммуно-гуморальные особенности пациенток с местно-распространённым раком шейки матки, II-III стадии.

Рак шейки матки является 2-м наиболее распространенной причиной рака у женщин. Заболеваемость раком шейки в Молдове в 2011 году составила 15,5 до 100.000 населения, 288 случаев. Изменения гуморального иммунитета, сопутствующие распространенным злокачественным гинекологическим опухолям создает нарушения в общем соматическом состоянии пациенток, которые могут привести к прекращению лечения онкологии. Мы исследовали факторы гуморального иммунитета у больных с местно-распространенным раком шейки матки перед, во время и по окончании радиотерапии, показывая, что иммунитет у этих больных снижается на специфическое лечение. Сопутствующее применение иммуномодуляторы с радиотерапией позволит оптимизировать возможности и результаты лечения рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, папиломавирусная инфекция, иммунные факторы, иммуномодуляторы

Introducere. Anual, în lume se diagnostichează aproximativ 500.000 cazuri noi de cancer cervical. Pe plan mondial, cancerul de col uterin reprezintă a 5-a cauză de deces la femei. Cancerul de col uterin afectează aproximativ 16 femei la 100.000 pe an și produce decesul la aproximativ 9 femei la 100.000 pe an. Indicele mortalității în Republica Moldova în 2011 a constituit 8,0 la 100.000 populație – 153 cazuri de cancer de col uterin.

Progresele semnificative obținute în domeniul imunologiei, medicinei biomoleculare au pus în evidență răspunsul antitumoral local la nivel de col uterin prin formarea infiltratului limfocitar tumoral ca agresiune asupra celulelor epiteliale cervicale, în special, al papilomavirusului uman. Odată ce răspunsul imun local a suferit eșec, patologia progresează, iar răspunsul întregului organism către, deja nu a papilomavirusului uman, ci a cancerului, este de o importanță majoră pentru aplicarea cu succes și în volum total al tratamentului specific integrat. Paradoxal, dar totuși adevărat, chiar aplicarea tratamentului radioterapeutic, chimioterapeutic, sau ambele concomitent, sunt în măsura de a distorsiona imunitatea umorală și așa afectată de cancer, astfel încât, modificările imunologice, dar și prezența reacțiilor adverse compromit administrarea terapiei dorite.

Material și metode. În perioada martie 2011- iunie 2012, în cadrul Proiectului Instituțional ”Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului de col uterin în stadiile II-III”, 46 de paciente afectate de cancer cervical stadiile II-III au fost înrolate în studiul factorilor umorali implicați în dereglarea imunității pacienților cu cancer cervical local-avansat. Au fost efectuate în total 138 de investigații, utilizând metoda imunofenotipizării limfocitelor sângelui periferic cu anticorpii monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapeutic.

Panoul MON AT a inclus: CD 3 Anticorpi monoclonali, CD 4 Anticorpi monoclonali, CD 5 Anticorpi monoclonali, CD 8 Anticorpi monoclonali, CD 16 Anticorpi monoclonali, CD 19 Anticorpi monoclonali, CD HLA DR Anticorpi monoclonali, FITC Anticorpi monoclonali (LTD. Sorbent. Rusia), soluție FICOL-PAQE.

Au fost luați în considerație indicii imunoreglatori: CD4/CD8 (IRI) și CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun.

Investigația imunologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: până la începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie și chimioterapie (2) și imediat la terminarea tratamentului actinic (3).

Rezultate și discuții. Datele obținute pun în evi-

dență scăderea subpopulațiilor de bază a limfocitelor B și T, descreșterea numărului limfocitelor mature funcționale T CD5+ de la 36,0 la 24,2 la începerea radioterapiei și 21,0 spre finele ei, și IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament (tab.1). De asemenea, se remarcă scăderea numărului de celule ce poartă la suprafața membranei moleculei de activare CD HLA DR+ de la 16,0 la 14,4 și 10,7, respectiv. Abilitatea radioterapiei de a trata cancerul cervical local-avansat este limitată din cauza dimensiunii mari și caracterului răspândit al procesului deoarece dozele necesare depășesc limita toxicității țesutului normal. Eforturile de a depăși această problemă includ diverse scheme de tratament fracționat, tratament concurrent chimioterapeutic sau hipertermic. În același timp, crește numărul killerilor naturali CD 16+, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii.

Creșterea IRI 2 Cd 4 + CD 8 / CD 8, ceea ce poate fi asociat stimulării antigenice sporite în urma destrucției tumorii și acutizării patologiei cronice preexistente odată cu administrarea în schema de tratament a chimioterapelor citostatice ce posedă un efect imunosupresiv.

Tabelul 1

Indicii imunității umorale la pacientele cu cancer cervical st. II-III

Antigenii CD	Etapale investigației		
	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	16,0	14,4	10,7
CD4/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 /CD 3	1,1	1,2	1,23

Concluzie: Includerea preparatelor imunomodulatoare în schema propusă de tratament ale pacientelor cu cancer cervical st. II-III ar putea duce la prevenirea mai multor complicații, ar favoriza regenerarea țesuturilor supuse tratamentului oncologic specific și ar îmbunătăți rezultatele supraviețuirii la 5 ani și calității vieții pacienților respective.

Bibliografie

1. Ancuța E. et authors. *Tumor biomarkers in cervical cancer: focus on Ki-67 proliferacion factor and E-caderin expression*, Romanian Journal of Morphology and Embriology 2009, 50(3):413-418.

2. Bridget M. Kuehn. *Influential Groups Propose Less Frequent Cervical Cancer Screening for Most Women*. *Medical News & Perspectives*. JAMA. 2011;306(21):2311-2312. doi: 10.1001/jama.2011.1738.
3. *Consensus Guidelines 2006 for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in situ*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2007;197(4):346-355.
4. Evans K.K., Tambouret R.H., Evered A., Wilbur D.C., Wolfe J.M. *Prevalence of abnormalities influences cytologists' error rates in screening for cervical cancer*. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Dec;135(12):1557-60.
5. Tjalma W. E., Van Marck, J. Weyler, L. Dirix, A. Van Daele, G. Goovaerts, G. Albertyn, and P. van Dam *Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer*. *Br J Cancer*. 1998 July; 78(2): 170–174.
6. Gentili C., Calcinai A., Cristofani R. *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix*. Risk factors and therapeutic options *Minerva Ginecol*. 2000 Mar; 52(3):83-92.