

ROLUL $\alpha 2b$ INTERFERONULUI ȘI AL RETINOIZILOR ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL ANGIOSARCOMATOZEI KAPOSI - STUDIU CLINIC

F. Bădulescu*, Iuliana Georgescu**, V. Cârlig***, Violeta Comănescu***, L. M. Pop*, T. Avramovici**

REZUMAT

Scopul acestui studiu efectuat în cadrul Clinicii Oncologie a Spitalului Clinic Nr. 1 Craiova pe un lot de 5 pacienți (3 bărbați și 2 femei, cu limite de vârstă între 45 și 60 de ani, toți din mediul rural) diagnosticați cu sarcom Kaposi (4 în stadiul I și 1 în stadiul II) este de a prezenta rezultatele unui tratament complex polichimioterapic (cu Vinblastină, Bleomicină, Farmorubicină, Cisplatin, la care s-au mai utilizat Ciclofosamidă și Metotrexat) asociat cu $\alpha 2b$ interferon și retinoizi de tipul acidului trans-retinoic. Autorii utilizează, în prealabil, testul ELISA pentru depistarea anticorpilor anti-HIV (negativ în toate cazurile) și citometria de flux pentru monitorizarea evoluției statusului imun și a bolii sub tratament, precum și a stabilirii unei relații imunitate-cancer. Se remarcă un răspuns favorabil în timp al leziunilor în ordinea inversă apariției lor, în final dispărând leziunile inițial apărute, nesemnălându-se dezvoltarea altor leziuni localizate în teritoriul noi.

Cuvinte cheie: sarcom Kaposi, polichimioterapie, $\alpha 2b$ interferon, acid trans-retinoic

ABSTRACT

The role of the $\alpha 2b$ interferone and the retinoids in the complex treatment of the Kaposi angiosarcomatosis - clinical study

The aim of study is to set forth the results of a complex polichimiotherapeutic treatment (Vinblastine, Bleomycin, Farmorubicin, Cisplatin along with Cyclophosphamide and Methotrexate) associated with $\alpha 2b$ interferon and retinoids such as trans-retinoic acid. The study was performed in Oncology Department, Clinic Hospital No. 1 Craiova, enrolling 5 patients (3 males and 2 females, with age between 45-60 years, all from the rural milieu), diagnosed with Kaposi sarcoma (4 in stage I and 1 in stage II). All the authors have used the ELISA test to detect the anti-HIV antibodies (negative in all cases) and flow-cytometry as wether as the follow up the imun status and of the evolution under the treatment, to determine the relation immunity-cancer. We have pointed out a favorable answer of the lesion in opposite order to is appearance, finnaly dissapeared the initial lesions, didn't sign the development of other new lesions.

Key words: Kaposi sarcome, polichemotherapy, $\alpha 2b$ interferone, trans-retinoic acide

Material și metodă

Din septembrie 1994 au fost luați în studiu 5 pacienți diagnosticați cu sarcom Kaposi confirmat histopatologic. După stabilirea diagnosticului de certitudine prin biopsie s-a efectuat extensia reală a bolii prin examen clinic, explorări funcționale și imagistice.

Lotul de 5 pacienți, 3 bărbați și 2 femei, cu limită de vârstă între 45 și 60 de ani, din mediul rural, au prezentat leziuni tipice de sarcom Kaposi, apărute de maxim 2 ani tratați sau nu cu monochimioterapie anterior.

Aceștia au fost spitalizați în diferite rânduri, cu diferite diagnostice și tratamente care nu au influențat istoria naturală a bolii, motiv pentru care s-au internat în Clinica Oncologie a Spitalului Clinic Nr. 1 Craiova în perioada septembrie 1994 - iunie 1997.

În momentul diagnosticului stadiul inițial al bolii a fost la 4 bolnavi, stadiul I (dintre care 3 în stadiul IA, cel de-al patrulea fiind în IB), iar o pacientă a fost în stadiul IIA. (4)

Clinic s-au urmărit prezența leziunilor cutanate, localizarea lor, numărul, aspectul morfologic extern, mărimea, culoarea, tendința la infiltrație, keratinizarea, consistența, precum și extensia reală la restul tegumentului,

stingerea mucoaselor și, eventual, a viscerelor.

Explorarea paraclinică a constat din hemoleucogramă cu formulă completă, VSH, calcemie, probe biologice hepatice și renale, repetate periodic pentru monitorizarea evoluției acestei localizări a bolii neoplazice, precum și pentru permiterea administrării tratamentului citostatic și imunomodulator.

Menționăm că, pentru aprecierea statusului imun al pacienților aflați în studiu s-au determinat parametrii imunologici prin citometrie de flux.

De asemenea, pentru stabilirea posibilității existenței acestei boli pe un teren imunodeficient, precum în cazul sindromului de imunodeficiență dobândită, s-a efectuat la toți cei 5 pacienți testul ELISA pentru depistarea anticorpilor anti-HIV. (4)

Explorarea imagistică, care a constat din EKG, radiografie pulmonară și osoasă, scintigramă osoasă, ecografie, tomografie computerizată, s-a indicat, atât pentru evidențierea eventualelor determinări viscerale, cât și pentru prevenirea posibilelor reacții secundare postmedicamentoase. (2)

Din momentul internării în clinica noastră s-au administrat chimioterapice antineoplazice, după cum urmează.

* Conf. Dr. F. Bădulescu, Dr. L.M. Pop, Clinica Oncologie, Fac. de Medicină Craiova.

** Dr. Iuliana Georgescu, Dr. T. Avramovici, Clinica Dermatologie, Spitalul Nr. 1 Craiova.

*** Conf. Dr. V. Cârlig, Catedra de Farmacologie, Fac. de Medicină Craiova, Dr. Violeta Comănescu

Vinblastină 6 mg/m² i.v. (în bolus) în ziua 1,
 Farmorubicină 45 mg/m² i.v. (timp de 30 minute) în ziua 1,
 Bleomicină 15 mg/m² i.v. în zilele 1 și 15 (primele 3 serii, înlocuită ulterior cu Ciclofosamidă 700 mg/m² timp de 30 minute),
 Cisplatină 60 mg/m² i.v. (timp de 2 ore) în ziua 2-a (primele 3 serii, înlocuit ulterior cu Metotrexat 30 i.v.),
 Prednison 30 mg/zi p.o. zilele 1-5,
 secvență repetată la 4 săptămâni. (1)

Concomitent cu chimioterapia s-au administrat în primele 3 luni ale tratamentului polichimioterapic 3 000 000 U α 2b interferon i.m. zilnic, primele 4 zile ale săptămânii.

După obținerea remisiunii parțiale (50%) s-au administrat retinoizi de tipul acidului trans-retinoic în doză de 50 mg/zi a la long, timp de 10 luni, precum și α 2b interferon, din două în două luni, câte 3 000 000 U/săptămână i.m.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament s-au utilizat scala Karnofsky. (1)

S-a considerat importantă monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului instituit printr-o serie de investigații biologice și imagistice.

Rezultate

Diagnosticul clinic al sarcomului Kaposi la toți cei 5 pacienți ai lotului a fost susținut de prezența, mai ales la membrele inferioare, a unor leziuni tumorale nodulare, asociate cu plăci eritematoangiomatoase (cu predilecție pe plante), infiltrative, de culoare violacee, ridicate în platou, ușor reliefate, uneori keratozice. La doi pacienți, leziunile au fost prezente și la nivelul palmelor, iar la o pacientă s-au evidențiat leziuni în curs de dezvoltare la nivelul arcadei orbitare stângi și la nivelul tegumentului toracic (figurile 1-3).

Diagnosticul de certitudine a fost stabilit prin biopsie, examenul histopatologic efectuat în colorație hematoxilina-eozină arătând prezența de numeroase lumene capilare, cu celule endoteliale proeminente proliferate, precum și numeroase fibroblaste și a unui exudat inflamator (figurile 4-5).

Explorările biologice determinate la prima internare au arătat la 3 dintre pacienți anemie cu anizocitoză și poikilocitoză, iar 4 din aceștia VSH-ul a fost moderat crescut (nedepășind 50 mm la 2 ore) și proteina C reactivă a fost pozitivă. Aceste valori s-au normalizat după 3-4 secvențe de tratament citostatic.

Echografia pelviabdominală efectuată din 3 în 3 luni și tomografia axială computerizată efectuată din 6 în 6 luni au arătat absența determinărilor secundare hepatice și a celor de la nivelul ganglionilor lomboartici și ai celor intrapelvini.

Testul ELISA pentru determinarea anticorpilor anti-HIV a fost în toate cele 5 cazuri negativ.

S-a putut monitoriza și statusul imun prin citometrie de flux, care a fost dominat, inițial, de o limfopenie ușoară, scăderi ale valorilor CD4 și creșteri ale CD8 (cu scăderi ale raportului CD4/CD8), precum și de un nivel scăzut al celulelor CD16 (NK). După numai 2 luni de tratament s-a constatat recuperarea valorilor normale pentru celulele CD4, normalizarea sau chiar scăderea celulelor CD8 și creșteri semnificative ale nivelului celulelor NK (CD16). (5)

În ceea ce privește evoluția clinică, după 4 secvențe terapeutice, s-a constatat un răspuns favorabil în timp al

leziunilor în ordinea inversă apariției lor (figurile 6-7), în final dispărând leziunile inițial apărute (figurile 8-10).

Evoluția în decursul acestui interval de timp a fost ondulantă, aspectul final fiind cel al unei remisiuni de aproximativ 60%.

Nici un pacient nu a prezentat în cursul evoluției determinări secundare la distanță, până la data încheierii acestui studiu neînregistrându-se nici un deces.

Discuții

Tratamentul clasic al angiosarcomatozei Kaposi, constând din radioterapie pentru distrugerea localizată a nodulilor, și mono- sau polichimioterapie pentru formele întinse, a fost considerat insuficient motiv pentru care autorii, prin prisma experienței lor, au încercat o evaluare a unor tratamente adjuvante, cu deosebire a α 2b interferonului și retinoizilor, de tipul acidului trans-retinoic.

Menționăm că alegerea lotului a fost limitată de numărul de cazuri care s-au prezentat și care au fost diagnosticate prin examen histopatologic. Subliniem acest lucru, deoarece raportul distribuției pe sexe din cadrul lotului nostru (3/2, bărbați/femei) nu concordă cu datele clasice din literatura de specialitate (8-9/1, bărbați/femei). Probabil că această incidență din cadrul acestui studiu este strict întâmplătoare, neputându-se trage o concluzie semnificativă din aceasta. (3)

Stadializarea s-a realizat prin numărarea leziunilor cutanate prezente, precum și a absenței sau prezenței unei simptomatologii clinice generale (febră, scădere în greutate).

Urmărind evoluția post-terapeutică a fiecărui caz s-a constatat o ameliorare a leziunilor față de aspectul lor de la prima internare. De remarcat și faptul că, odată cu remisiunea leziunilor cu care s-au prezentat pacienții la prima internare, nu au apărut altele localizate în teritoriul noi.

Tratamentul instituit a fost bine acceptat și tolerat, fără efecte secundare digestive (prevenite prin administrarea de antiemetice de tipul tropisetronului și ondansetronului), cardiotoxice, hepatice, neurologice sau dermatologice.

Ținând cont de evoluția favorabilă, de vârstă și, mai ales, de posibila cardiotoxicitate cumulativă a Farmorubicinei după doza totală de 350 mg, aceasta s-a scos din combinațiile de chimioterapice utilizate. (1)

Doi pacienți au prezentat la prima administrare a α 2b interferonului febră (peste 38,5°C) și frisoane cupate de administrarea de antitermice.

Scopul principal al acestui tratament complex a fost menținerea unui răspuns favorabil timp cât mai îndelungat. Față de datele apărute în literatură, care prezintă multiple reluări de evoluție, autorii afirmă că evoluția constant favorabilă se poate explica prin asocierea α 2b interferonului și retinoizilor la polichimioterapia instituită.

Concluzii

1. În fața oricărei suspiciuni de sarcom Kaposi devine necesară efectuarea testului ELISA pentru anticorpi anti-HIV.

2. Raportat la datele din literatură se constată aceeași distribuție rară a leziunilor specifice pe tegumentele membrilor superioare și ale feței, precum și a determinărilor mucoase și viscerale.



Figura 5. Sarcom Kaposi. Examen histopatologic. Detaliu. Colorație hematoxilină-eozină



Figura 6. Sarcom Kaposi. Aspect clinic după 4 secvențe terapeutice

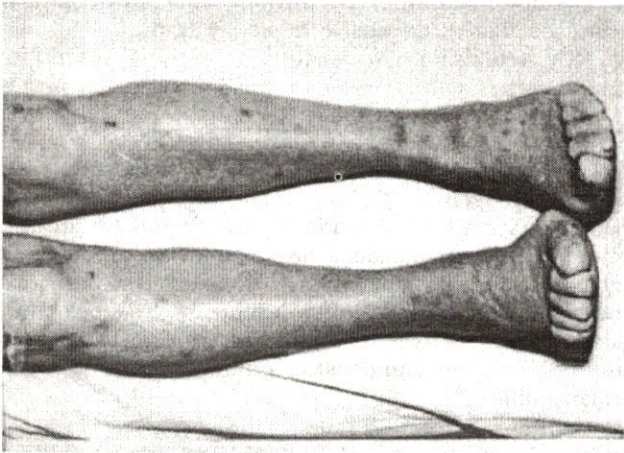


Figura 7. Sarcom Kaposi. Aspect clinic după 4 secvențe terapeutice



Figura 8. Sarcom Kaposi. Aspect clinic după 10 secvențe terapeutice

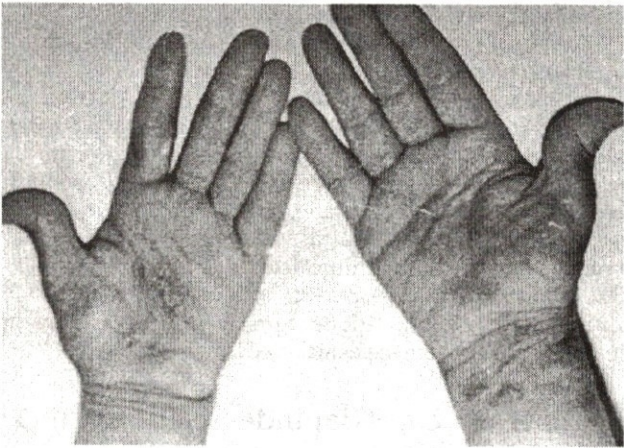


Figura 9. Sarcom Kaposi. Aspect clinic după 10 secvențe terapeutice

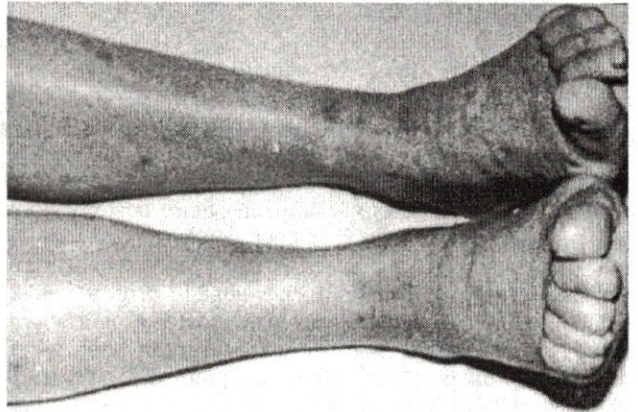


Figura 10. Sarcom Kaposi. Aspect clinic după 10 secvențe terapeutice

3. Există o corelație certă între gradul de imunosupresie, evoluția și prognosticul bolii neoplazice.

4. Se remarcă rolul important al Farmorubicinei, Bleomicinei și Vinblastinei în tratament, dar nu este de neglijat nici asocierea cu sărurile de platină, cu certe beneficii terapeutice.

5. Supraviețuirea de lungă durată în cadrul sarcomului Kaposi, precum și creșterea calității vieții bolnavului, a devenit o certitudine.

6. În final, se poate constata evoluția net favorabilă prin tratament complex polichimioterapic la care s-a asociat $\alpha 2b$ interferonul și acidul trans-retinoic.

BIBLIOGRAFIE

1. Bădulescu F., Cârliș V., Voicu V. - Bazele chimioterapiei antineoplazice, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1997.

2. Colquhoun S. - Malignancies of the Soft Tissues. Practical Oncology, edited Cameron R., Prentice Hill Int. Inc. Ed., 1994, 395.

3. Miles A. S., Mitsuyasu T. R. - Cancer Treatment, Saunders Ed., Philadelphia, 3th edition, 1990, 4th edition, 1995.

4. Morton D. L. et al. - Soft-Tissue Sarcomas. Cancer Medicine, Holland J. F., Williams & Williams, Baltimore, 4th edition, 1997, 2559-2589.

5. Yang C. J. et al. - Sarcomas of Soft Tissues. Cancer Principles and Practice of Oncology, De Vita V. T., Lippincott Raven, Philadelphia, 5th edition, 1997.

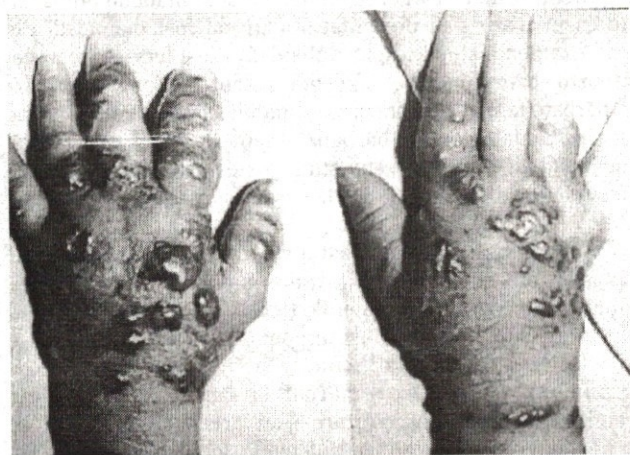


Figura 1. Sarcom Kaposi. Aspect clinic la prima internare



Figura 2. Sarcom Kaposi. Aspect clinic la prima internare



Figura 3. Sarcom Kaposi. Aspect clinic la prima internare



Figura 4. Sarcom Kaposi. Examen histopatologic. Numeroase lumene capilare, cu celule endoteliale proeminente proliferate; numeroase fibroblaste; exudat inflamator. Colorație hematoxilină-eozină