

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ, ΑΜΕΘΟΠΤΕΡΙΝΗ, ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ, ΒΙΝΚΡΙΣΤΙΝΗ-ΣΑΒΟ)

Λαϊόπουλος Α., Φλεβάρης Χ., Ρηγάκη Κ., Πανάγος Γ. και Κωνσταντουλάκης Μ.
Β' Παθολογική Κλινική Ν.Ε.Ε.Σ.

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, όταν βρίσκεται στο πρώτο στάδιο μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά με χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία στο 70 ως 90% των περιπτώσεων. Όταν όμως διαγιγνώσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο η εγχείρηση και η ακτινοθεραπεία δεν επαρκούν για τον έλεγχό του. Στους αρρώστους που δεν μπορεί να ελεγχθεί η νόσος με εγχείρηση ή ακτινοθεραπεία από την αρχή, ή έχουν υποτροπιάσει, εφαρμόζονται διάφοροι χημειοθεραπευτικοί χειρισμοί.

Το φάρμακο που έχει περισσότερο χρησιμοποιηθεί είναι η Αμεθοπερίνη, με ποσοστό απαντήσεων 16 μέχρι και 50% ανάλογα με το κέντρο έρευνας, το σχήμα θεραπείας (μικρές-μεσαίες-μεγάλες δόσεις) και την ιστολογία του όγκου (Carter 1977, Wittes 1980).

Εξίσου αποτελεσματικά σαν μονοθεραπεία έχουν αποδειχθεί η Μπλεομυκίνη και η Σισπλατίνη (33 και 23% ποσοστά απαντήσεων αντίστοιχα, Bertino και συν. 1975, Carter 1977, Wittes και συν. 1977), ενώ τα περισσότερα από τα άλλα κυτταροστατικά που έχουν χρησιμοποιηθεί, είτε δίνουν χαμηλά ποσοστά απαντήσεων (κάτω του 10%), είτε ποσοστά που ποικίλουν από εργασία σε εργασία (Bertino και συν. 1975, Carter 1977, Wittes 1980).

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές απόπειρες για συνδυασμένη πολυχημειοθεραπεία και τα αποτελέσματα, αν και έχουν αμφισβητηθεί, δείχνουν καλλίτερα ποσοστά απαντήσεων από την μονοθεραπεία (Brown και συν. 1980, Clie και συν. 1980). Οι απαντήσεις όμως αυτές είναι βραχείας διάρκειας. Λόγω της σχετικά υψηλής τοξικότητας των σχημάτων αυτών, χρησιμοποιούνται μόνον όταν εμφανιστεί υποτροπή μετά την εγχείρηση και την ακτινοθεραπεία, ή όταν ο καρκίνος είναι ανεγχείρητος εξ αρχής.

Στην προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων η EORTC σχεδίασε ένα πρωτόκολλο πολυχημειοθεραπείας, στο οποίο είχαμε και εμείς συμμετοχή και το οποίο έκλεισε πριν ένα χρόνο.

Το σχήμα πολυχημειοθεραπείας είναι βραχείας διάρκειας και σκοπεύει στην γρήγορη πρόκληση ύφεσης, ακολουθείται δε από μονοθεραπεία συντήρησης επί δυο χρόνια ή μέχρι την υποτροπή.

Υλικό και μέθοδοι

Τα τελευταία δύομισα χρόνια παρακολουθήσαμε 30 αρρώστους με υποτροπιάζοντα προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Από αυτούς 28 ήταν άνδρες και 2 γυναίκες. Η ηλικία των ανδρών κυμαινόταν από 31 μέχρι και 74 χρόνια, ενώ οι γυναίκες ήταν 30 και 36 χρόνων.

Στους πίνακες 1 και 2 φαίνεται η κατανομή ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και την πρωτοπαθή εστία. Όλοι οι αρρώστοι είχαν εκτεταμένη τοπική υποτροπή της νόσου που επεκτεινόταν στους υπερκλειδίους λεμφαδένες (24) τους πλάγιους τραχηλικούς (16), την βάση του κρανίου (3) και το μεσοθωράκιο (1). Πέντε αρρώστοι είχαν πνευμονικές μεταστάσεις και δύο ηπατικές. Σε όλους είχε προηγηθεί χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία, ενώ σε δέκα αρρώστους είχε προηγηθεί και μονοθεραπεία με Αμεθοπτερίνη και σε άλλους 6 μονοθεραπεία με Μπλεομυκίνη. Πέντε αρρώστοι κατέληξαν κατά την αξιολόγηση και πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι υπόλοιποι 25 αρρώστοι υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία.

Η θεραπεία αποτελείται από δύο σκέλη. Το πρώτο είναι της προκλήσεως υφέσεως με 3 κύκλους 21 ημερών και το δεύτερο είναι της θεραπείας συντηρήσεως με 50 mg Αμεθοπρίνη ανά 10-15 ημέρες ενδομυϊκά. Στο θεραπευτικό αυτό σχήμα μπήκαν 19 αρρώστοι (Πίνακας 3). Έξι αρρώστοι πήραν συνδυασμό Αμεθοπτερίνης, Μπλεομυκίνης και Βινκριστίνης και δεν συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας.

Αποτελέσματα

Από τους 19 ασθενείς αξιολογούνται οι 15 που συμπλήρωσαν 2 ή περισσότερους μήνες θεραπείας. Οι άλλοι 4 κατέληξαν εντός μηνός είτε από παρενέργειες της θεραπείας, είτε από την νόσο τους. Ένας αρρώστος δεν ανταποκρίθηκε καθόλου στην θεραπεία και κατέληξε 3 μήνες από την είσοδό του στο πρωτόκολλο, ενώ 8 αρρώστοι έκαναν πλήρη ύφεση και 6 μερική. Επτά από τους αρρώστους βρίσκονται εν ζωή σήμερα, οι πέντε σε πλήρη ύφεση, με παρακολούθηση από 4 μέχρι και 27 μήνες (μέσος όρος παρακολούθησης 13,2 μήνες) και οι δυο σε μερική ύφεση (Πίνακας 4). Δύο αρρώστοι χάθηκαν ενώ βρίσκονται σε πλήρη ύφεση για 5 και 8 μήνες. Τρεις αρρώστοι αρνήθηκαν να συνεχίσουν θεραπεία λόγω κυρίως της γαστρεντερικής τοξικότητας. Δύο αρρώστοι κατέληξαν, ο ένας μετά από μία ασταθή μερική ανταπόκριση δύο μηνών και ο άλλος με υποτροπή μετά από 12 μήνες σε πλήρη ύφεση.

Η μέση διάρκεια πλήρους ύφεσης υπολογίζεται σε 11,4 μήνες με πολύ μεγάλη, όμως σταθερά απόκλιση ($> 8,5$ μήνες). Η καμπύλη επιβίωσης των αρρώστων δίνει ένα πλατώ στο 46,6% και η μέση επιβίωση των αρρώστων μας είναι 7,5 μήνες (διάγραμμα 1).

Συζήτηση

Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται ότι ο συνδυασμός που χρησιμοποιήσαμε προκαλεί υφέσεις σε υψηλό ποσοστό. Παρόμοια αποτελέσματα με ποσοστά

Πίνακας 1. Κατανομή ανάλογα με τον Ιστολογικό τύπο

Μαλπιγιακό ανώτερης διαφ.	24
Ακανθοκυτταρικό χαμηλής διαφ.	1
Συμπαγές αδενοκαρκίνωμα	2
Αμετάπλαστο καρκίνωμα	3

Πίνακας 2. Κατανομή ανάλογα με πρωτοπαθή εστία

Λάρυγγας	20
Επιφάρυγγας	2
Ρινοφάρυγγας	2
Σταματοφάρυγγας	2
Ιγμόρειο	2
Επιγλωττίς	1
Ρινική θαλάμη	1

Πίνακας 3. Σχήμα θεραπείας ένταξης

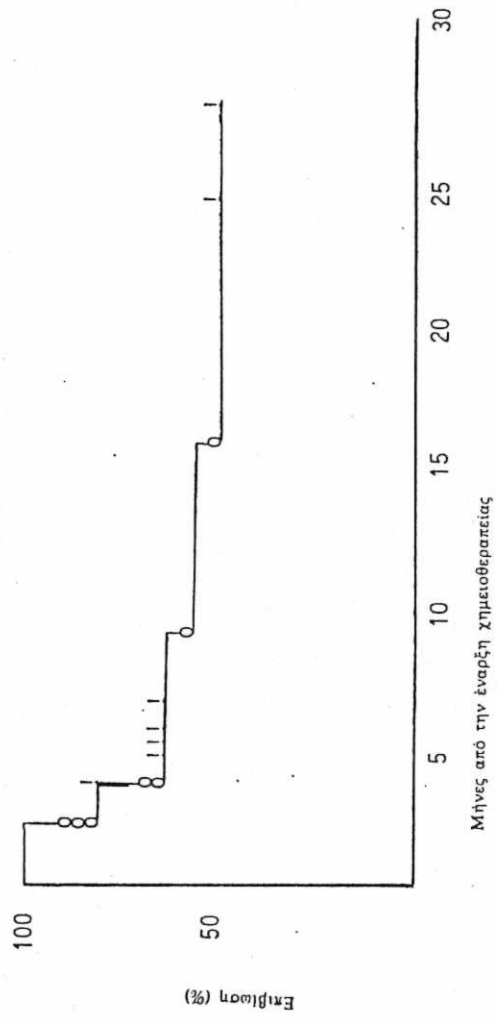
Αμεθοπερίνη	40 mg/m ²	ημέρες 1, 15
Βινκριστίνη	2 mg	ημέρες 1, 8, 15
Μπλεομυκίνη	15 mg	ημέρες 1, 8, 15
Σισπλατίνη	60 mg/m ²	ημέρα 3
Επανάληψη ανά 21 ημέρες		

Πίνακας 4. Αποτελέσματα

<i>Πλήρεις υφέσεις</i>	
Σε ζωή σήμερα	5 (4+, 5+, 6+, 24+, 27+ μήνες)
Δεν επανήλθαν	2 (5 και 8 μήνες σε Π.Υ.)
Κατέληξαν	1 (15 μήνες σε Π.Υ. 12 μ.)
<i>Μερικές υφέσεις</i>	
Σε ζωή σήμερα	2 (3+, 4+ μήνες)
Αρνήθηκαν συνέχιση θεραπείας	3 (2, 2, 3, μήνες σε Μ.Υ.)
Κατέληξαν	1 (2 μήνες σε Μ.Υ.)
<i>Προϊούσα νόσος</i>	
Κατέληξαν εντός μηνός από ενάρξεως θεραπείας	1 (θάνατος 3 μήνες)
	4

Π.Υ. = Πλήρης ύφεση, Μ.Υ. = Μερική ύφεση.

Διάγραμμα 1. Καμψή επιβίωσης των αρρώστων



απαντήσεων από 48 μέχρι 97% είχαν και άλλοι ερευνητές (Click και συν. 1980, Spanlding και συν. 1980, Ervin και συν. 1981) με συνδυασμούς Σισπλατίνης, Αμεθοπερίνης και Μπλεομυκίνης ή Βινκριστίνης. Επιπρόσθετα, για την συντήρηση της ύφεσης αρκεί απλή και ελάχιστα τοξική μονοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα της EORTC σε μεγάλο αριθμό ασθενών είναι παραπλήσια και θεωρούνται τα καλλίτερα σε σύγκριση με άλλα σχήματα πολυχημειοθεραπείας (Clavel και συν. 1983).

Από τους δικούς μας αρρώστους μόνον οι 7 έχουν συμπεριληφθεί στην μελέτη της EORTC, καθώς και άλλοι 6 που δεν πήραν Σισπλατίνη και δεν αναλύονται σ' αυτήν την μελέτη.

Η τοξικότητα είναι μικρής διάρκειας, όσο διαρκεί η πολυχημειοθεραπεία, ενώ σε άλλα αποτελεσματικά σχήματα η διάρκεια της πολυχημειοθεραπείας είναι μεγάλη και οι παρενέργειες μακροχρόνιες. Πρέπει να τονιστεί ότι στους δικούς μας αρρώστους είχαμε ελαφριά μυελοτοξικότητα και καθόλου νεφροτοξικότητα. Πάντως, η γαστρεντερική τοξικότητα, αν και μέτρια, σε σχέση με άλλα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν σισπλατίνη, δεν είναι καλά ανεκτή, ειδικά σε αρρώστους με τραχειοστομία και βαρεία γενική κατάσταση. Παρ' όλ' αυτά, το σχήμα είναι επιτυχημένο και σκοπεύουμε στην βελτίωση της αντι-εμετικής αγωγής, έτσι ώστε να επιτύχουμε καλλίτερη πειθαρχία των αρρώστων μας.

Επειδή η πολυχημειοθεραπεία προκαλεί θεαματική μείωση του μεγέθους του όγκου και της εκτάσεως της νόσου, ήδη άρχισε να χρησιμοποιείται προεγχειρητικά και πριν από την θεραπευτική ακτινοθεραπεία σε αρρώστους με ανεγχείρητη τοπική νόσο (Hong and Bromer 1983).

Βιβλιογραφία

1. Bertino J R., Boston B., Capizzi R. L. (1975): The role chemotherapy in the management of cancer of the head and neck: A review. *Cancer* 36: 725-758.
2. Brown A. W., Blom J., Butler W. M., Garcia Guerrero G., Richardson M. F., Genderson R. L. (1980): Combination Chemotherapy with vinblastine, Bleomycin and Cis-Diaminedichloroplatinum (II) in squamous Cell Carcinoma of the head and neck. *Cancer* 45: 2830-2835.
3. Carter S. K. (1977): The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin. Oncol.* 4: 413-424.
4. Clavel M., Wildiers J., Rosso R., Van Rijmenant M., Cognetti F., Kirkpatrick A. Rosencweig M., Vincristine VS ABO in squamous cell head and neck cancer. 2nd European conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. Amsterdam Nov. 1983 Book of Abstracts p. 39.
5. Click J. H., Marciab V., Richter M., Velez-Garcia E., (1980) The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV Epidermoid Carcinoma of the head and neck with Platinum and Bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy: An RTOG Pilot study. *Cancer* 46: 1919-1924.
6. Ervin T. J., Karp D. D., Weicheblum R. R., Frei E. III (1981): Adjuvant chemotherapy for squamous carcinoma of the head and neck. In Salmon S. Johnes S. Eds. *Adjuvant therapy of cancer III*. New York, Grune & Stratton p. 183-189.
7. Hong W. K., Bromer R. (1983): Chemotherapy in Head and Neck cancer. *New Engl. J. Med.* 308:75-79.
8. Spanlding M. B., Klotch D., Cirillo J., Sanani S., Lore J. M. (1980): Adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced tumors of the head and Neck. *Am. J. Surg.* 140:438-542.
9. Wittes R. E., Cvitkovic E., Shan. J., Gerold F. P., Strong E. W. (1977): Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep.* 61:359-366.
10. Wittes R. E. (1980): Chemotherapy of head and neck cancer. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 13:515-520.