

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kramer S.: Cancer of the head and neck: a challenge and a dilemma. *Semin. Oncol.* 4:353, 1977.
2. Carter S.: The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin. Oncol.* 4:413, 1977.
3. Λαϊόπουλος Α., Φλεβάρης Χ., Ρηγάκη Κ., Πανάγος Γ., Κωνσταντουλάκης Μ.: Θεραπευτικά αποτελέσματα σε προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου με συνδυασμένη χημειοθεραπεία (Σισπλατίνη, Αμεθοπτερίνη, Μπλεομυκίνη, Βινκριστίνη-CABO). Πρακτικά 3ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ογκολογίας 229-233, 1985.
4. Hong W., Bromer R.: Chemotherapy of head and neck cancer. *New Engl. J. Med.* 308:75, 1983.
5. Wittes R.: Chemotherapy of head neck cancer. *Otolaryn. Clin. North Am.* 13:515, 1980.

**ΚΑΤΑ ΣΕΙΡΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ
ΔΙΧΩΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Χ. Μπούκης, Ι. Κουτσουράδης, Ε. Βοσκαρίδου, Ν. Χατζηνικολάου, Μ. Παπαδάκου, Γ. Πανάγος

Β: Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Γ.Ν.Ο.Ν.Κ. «Αγ. Ανάργυροι»

Ο Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) χαρακτηρίζεται κλινικά από ταχεία κυτταρική αύξηση και πρώιμη διασπορά. Πάνω από το 40% των αρρώστων παρουσιάζονται με ευρήματα απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά την διάγνωση, υπολογίζεται όμως ότι και οι υπόλοιποι ασθενείς έχουν αφανή διασπορά (Jackson και Case 1986). Έτσι, ο ΜΚΠ μπορεί να χαρακτηριστεί σαν συστηματική νόσος ήδη από την διάγνωση στις περισσότερες των περιπτώσεων. Η πρόγνωση του ΜΚΠ είναι πτωχή όταν κατά το χρόνο της διάγνωσης η νόσος είναι εκτεταμένη σε αντίθεση με την περιορισμένη νόσο (Comis 1986). Αυτό ενδεχόμενα οφείλεται στην ανάπτυξη αντοχής προς τα φάρμακα και επιταχύνεται από την παρουσία μεγάλου αριθμού νεοπλασματικών κυττάρων στην φάση του πολλαπλασιασμού και στην ύπαρξη μεταστάσεων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) όπου τα συνήθη αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά δεν εισχωρούν («άβατο» - αιματοεγκεφαλικός φραγμός).

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήσαμε κατά σειρά χημειοθεραπευτικά σχήματα χωρίς διασταυρούμενη αντοχή εναλλασσόμενα ανά 4 κύκλους ενώ για την «αποστείρωση» του ΚΝΣ χρησιμοποιήθηκε σε εναλλαγή η ενδορραχιαία και ενδοφλέβια χορήγηση Μεθοτρεξάτης.

Υλικό - Μέθοδος

Μελετήθηκαν 8 συνολικά ασθενείς, όλοι άρρενες, ηλικίας 54 μέχρι 71 χρόνων κατά την διάγνωση (μέση ηλικία 63). Όλοι οι άρρωστοι είχαν ιστολογικά διαγνωσμένο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από βιοψικό υλικό προερχόμενο από βρογχοσκόπηση (4 άρρωστοι), βιοψία τραχηλικού λεμφαδένου (2 άρρωστοι), θωρακοτομή (1 άρρωστος) και βιοψία μάζας που διηθούσε το θωρακικό τοίχωμα (1 άρρωστος). Η κατάσταση ικανότητας των αρρώστων κατά την διάγνωση κυμαινόταν από 70 μέχρι 90% της κλίμακας Karnofsky. Όλοι οι άρρωστοι είχαν εκτεταμένη νόσο. Η έκταση της νόσου φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Έκταση της νόσου κατά την διάγνωση.

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΡΡΩΣΤΩΝ
Τοπικά Εκτεταμένη	5
Οστικές Μεταστάσεις	4
Ηπατικές Μεταστάσεις	3
Διήθηση του Υπεζωκότα	3
Δερματικές Μεταστάσεις	2

Πίνακας 2. Σχήματα χημειοθεραπείας

CEM		
Σισπλατίνη	70 mg/τ.μ. ενδοφλέβια*	ημέρες 1 και 2
Ετοποσίδη	120 mg/τ.μ. ενδοφλέβια	ημέρες 1, 3 και 5
Μεθοτρεξάτη	12 mg/τ.μ. ενδοραχιαία	ημέρα 4
AMeCe		
Αδριαμικίνη	50 mg/τ.μ. ενδοφλέβια	ημέρα 1
Μεθοτρεξάτη	1200 mg/τ.μ. ενδοφλέβια**	ημέρα 1
CCNU	160 mg/τ.μ. από το στόμα	ημέρα 1***
CVIM		
Κυκλοφωσφαμίδη	1000 mg/τ.μ. ενδοφλέβια	ημέρα 1
Βιντεζίνη	5 mg/δόση ενδοφλέβια	ημέρες 1 και 8
Μεθοτρεξάτη	12 mg/τ.μ. ενδοραχιαία	ημέρα 1

* Με προ- και μετ-ενυδάτωση και ωσμωτική διούρηση

** Με εξάωρη στάγδην έγχυση ακολουθούμενο από διάσωση με Λευκοβορίνη επί 72 ώρες

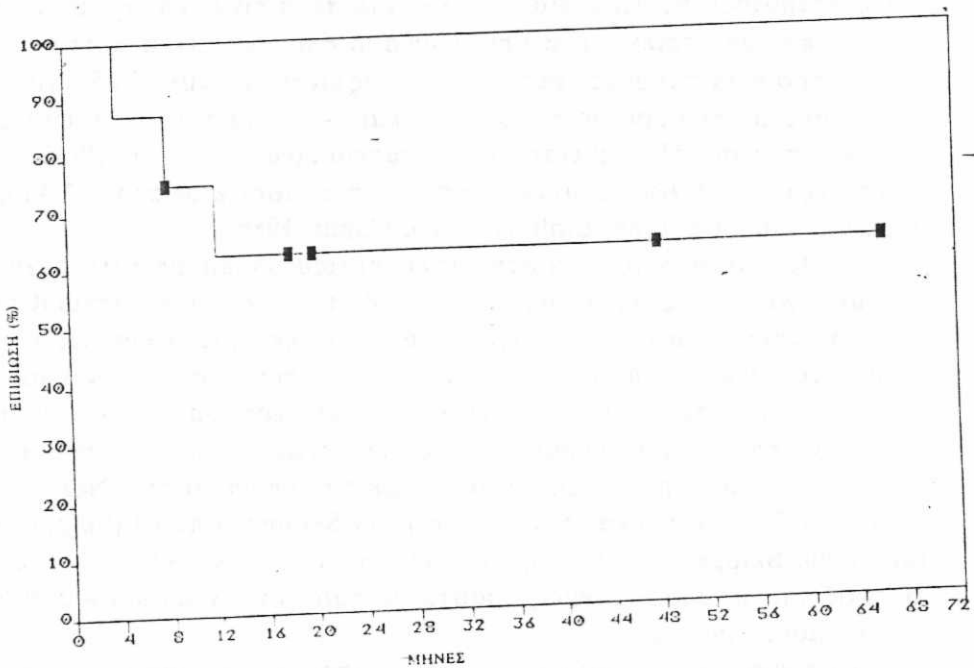
*** Μόνο στον 1ο και 3ο κύκλο

Χρησιμοποιήθηκαν 3 χημειοθεραπευτικά σχήματα (CEP, AMeCe και CViM) σε κύκλους 21 ημερών και εδίδοντο 4 κύκλοι από το κάθε σχήμα. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα φαίνονται στον Πίνακα 2.

Αποτελέσματα

Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής μας στρατηγικής αξιολογήθηκε με την εκτίμηση του αριθμού και της διάρκειας των υφέσεων και αντικειμενικών ανταποκρίσεων και του χρόνου επιβίωσης από την έναρξη της θεραπείας. Δύο άρρωστοι μπόκαν σε πλήρη ύφεση που διατηρείται δίχως θεραπεία συντήρησης επί 4+ και 5.5+ χρόνια, δύο άρρωστοι έκαμαν μερική ύφεση που κράτησε 14 και 20+ μήνες, τρεις άρρωστοι εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση που δεν μπορούσε να χαρακτηριστεί μερική ύφεση και διατηρήθηκε 7, 8 και 9+ μήνες, ενώ ένας άρρωστος παρουσίασε σταθεροποίηση της νόσου του για 2 μήνες. Η μέση διάρκεια της ύφεσης ήταν 24.57 μήνες.

Η επιβίωση των αρρώστων διακυμάνθηκε από 4 μέχρι 66+ μήνες και η μέση της τιμή ήταν 23.25 μήνες. Η καμπύλη επιβίωσης των αρρώστων φαίνεται στο διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 1. Καμπύλη επιβίωσης των αρρώστων της μελέτης.

Συζήτηση

Ο ΜΚΠ είναι ευαίσθητος και στην χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία. Παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των αρρώστων ανταποκρίνεται αρχικά στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, τελικά οι άρρωστοι καταλήγουν από την ανάπτυξη νόσου ανθεκτικής στα χημειοθεραπευτικά καθώς και από υποτροπές σε περιοχές όπου τα φάρμακα δεν μπορούν να φθάσουν (ΚΝΣ) (Evans και συν. 1986). Απομένει ακόμη να διευκρινιστεί εάν η ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα παριστά επικράτηση και ανάπτυξη ανθεκτικών κλώνων παρόντων ήδη κατά την διάγνωση ή γενετική μεταβολή που λαμβάνει χώρα στα κύτταρα αφού πρώτα έχουν εκτεθεί στα κυτταροτοξικά φάρμακα.

Σύμφωνα με το μοντέλλο των Coldie και Goldman (1982), δημιουργούνται αυτόματα σε κακοήθεις όγκους σταθεροί, ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία, φαινότυποι με μια ορισμένη συχνότητα ανεξάρτητα από τον χημειοθεραπευτικό παράγοντα στον οποίο τα κύτταρα είναι εκτεθειμένα. Επομένως, η πιθανότητα ανάπτυξης μεταλλαγέντων κλώνων ανθεκτικών στα φάρμακα σε ένα όγκο θα ήταν, σύμφωνα με το μοντέλλο, ευθέως ανάλογη με τον αριθμό των κυτταρικών διαιρέσεων που έχουν λάβει χώρα. Κατ' ακολουθίαν, όσο μεγαλύτερη είναι η κυτταρική μάζα ή η αναβολή της κυτταροτοξικής θεραπείας τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα ότι ο όγκος θα περιέχει ένα υποπληθυσμό από ανθεκτικά κύτταρα.

Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης και ίασης είναι 50% και 15-25% για τους αρρώστους με περιορισμένη και 30% και 1-5% για τους αρρώστους με εκτεταμένη νόσο. Η επιβίωση μετά θεραπεία είναι 14-18 και 10-12 μήνες αντίστοιχα, ενώ δίχως θεραπεία η επιβίωση περιορίζεται στους 2-4 μήνες (Jackson και Case 1986, Einhorn 1986, Comis 1986).

Ο ΜΚΠ ανταποκρίνεται στην πολυχημειοθεραπεία με πολύ συχνότερες και μεγαλύτερης διάρκειας υφέσεις από ότι στην μονοθεραπεία (Comis 1986). Υποπληθυσμοί καρκινικών κυττάρων ανθεκτικοί σε ένα παράγοντα μπορεί να είναι ευαίσθητοι σε ένα άλλο, επομένως η συνδυασμένη θεραπεία είναι σε θέση να φονεύσει μεγαλύτερο αριθμό καρκινικών κυττάρων από ότι η μονοθεραπεία. Εξ άλλου, σύμφωνα με το μοντέλλο των Goldie και Coldman (1982), αλλά και με την υπόθεση των Norton και Simon (1977 και 1986) και την εξίσωση των Skipper-Schabel (Skipper και συν. 1964, Skipper 1979), στη χημειοθεραπεία του καρκίνου πρέπει να εφαρμόζεται μεγάλος αριθμός δραστικών παραγόντων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσεως.

Ο αριθμός των φαρμάκων τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν συγχρόνως σε συνδυασμό περιορίζεται από την τοξικότητά τους (συνήθως

μυελοκαταστολή). Ένας από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους συνδυασμούς είναι το CAV (Κυκλοφωσφamide, Δοξορουμπικίνη και Βινκριστίνη).

Η δική μας θεραπευτική στατηγική στηρίχθηκε στην χρησιμοποίηση κατά σειρά χημειοθεραπευτικών σχημάτων δίχως διασταυρούμενη ανοχή και εναλλασσόμενων ανά 4 κύκλους, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών κλώνων. Η χρησιμοποίηση της Μεθοτρεξάτης αφετέρου αποβλέπει στην αποφυγή υποτροπών από το ΚΝΣ κυρίως, όπου τα άλλα φάρμακα δεν εισχωρούν.

Ο μικρός αριθμός των αρρώστων της μελέτης μας δεν επιτρέπει φιλοδοξίες για στατιστική ανάλυση και στατιστική ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Η αδρή όμως εκτίμησή τους είναι ενθαρρυντική και η περαιτέρω διερεύνηση των δυνατοτήτων της θεραπευτικής μας στρατηγικής είναι επιβεβλημένη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jackson D. Jr., Case L.: Small-cell lung cancer. A 10 year perspective. *Sem. Oncol.* 13: suppl. 3, 63, 1986.
2. Comis R.: Clinical trials of cyclophosphamide, etoposide and vincristine in the treatment of small cell lung cancer. *Sem. Oncol.* 13: suppl. 3, 40, 1986.
3. Evans W., Feld R., Murray N. et al: The use of VP-16 plus Cisplatin during induction chemotherapy for small cell lung cancer. *Sem. Oncol.* 13: suppl. 3, 10, 1986.
4. Einhorn L.: Cisplatin plus VP-16 in small cell lung cancer. *Sem. Oncol.* 13: suppl. 3, 3, 1986.
5. Goldie J., Coldman A., Gadauskas G.: Rational for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat. Rep.* 66: 439, 1982.
6. Norton L., Simon R.: Tumor size, sensitivity to therapy and design of treatment schedules. *Cancer Treat. Rep.* 61: 1307, 1977.
7. Norton L., Simon R.: The Norton-Simon Hypothesis revisited. *Cancer Treat. Rep.* 70:163, 1986.
8. Skipper H., Schabel F., Wilcox W.: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with «curability» of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* 35: 1, 1964.
9. Skipper H.: Historic milestones in cancer biology: a few that are important in cancer treatment (revisited) *Sem. Oncol.* 6: 506, 1979.