

Ετσι τα νεοπλασματικά κύτταρα εκτίθενται στα κυτταροστατικά φάρμακα επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα το θάνατο περισσότερων νεοπλασματικών κυττάρων.

Κατά το πρόγραμμά μας θα συνεχίσουμε την εφαρμογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος ώστε να συγκεντρωθεί μεγαλύτερος αριθμός αρρώστων του ίδιου σταδίου για να τεκμηριώσουμε καλύτερα την αποψη μας, και στη συνέχεια να το προτείνουμε για πρωιμότερα στάδια της νόσου.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ  
ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΜΕ CCNU, ARACYTINE, 6—THIOGUANINE,  
L-ASPARAGINASE ΚΑΙ METHOTREXATE  
ΜΕ ΔΙΑΣΩΣΗ (CATAM) ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ Η ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ  
ΣΤΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Τ. Κουτσουράδης, Ε. Βοσκαρίδου, Μ. Παπαδάκου, Χ. Μπούκης, Γ. Πανάγος, Π. Πίπης, Χ. Φλεβάρης, Μ. Κωνσταντουλάκης

*Β' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Γ.Ν.Ο.Ν.Κ. «Α. Ανάργυροι» και Β' Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Ε.Ε.Σ.*

Τα ενδιάμεσης και υψηλής κακοήθειας λεμφώματα είναι γνωστό ότι είναι σε μεγάλο βαθμό θεραπεύσιμα και θεραπεία εκλογής είναι ένα από τα σύγχρονα επιθετικά σχήματα πολυχημειοθεραπείας. Η χαμηλή διαφοροποίηση των κυττάρων των λεμφωμάτων αυτών, που οδηγεί στην πλέον επιθετική συμπεριφορά τους, κάνει προφανώς τα κύτταρα του όγκου πιο τρωτά στα κυτταροκτόνα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας (Skipper και συν. 1964).

Στα ενδιάμεσης και υψηλής κακοήθειας μη Hodgkin Λεμφώματα είναι δυνατές πλήρεις υφέσεις μέχρι και στο 80% των θεραπευομένων ασθενών. Όταν υποτροπιάσουν μετά από τους συνήθεις χημειοθεραπευτικούς χειρισμούς έχουν συνήθως γίνει ανθεκτικά στα περισσότερα εν χρήση σχήματα (Norton και Simon 1977), οι εφεδρείες του μυελού των οστών είναι φτωχές και η πρόγνωση απελπιστική.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χρησιμοποίησης λιγότερο μυελοτοξικών φαρμάκων και συνδυασμών σε βραχύτερα χρονικά διαστήματα για την αντιμετώπιση των ενδιάμεσης και υψηλής κακοήθειας Λεμφωμάτων που υποτροπιάζουν μετά από «δόκιμα» σχήματα επιθετικής πολυχημειοθεραπείας ή που δεν έχουν ανταποκριθεί στην αρχική προσπάθεια επιθετικής πολυχημειοθεραπείας.

### Υλικό - Μέθοδοι - Αποτελέσματα

Στην μελέτη μας περιλαμβάνονται 14 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν και παρακολούθηθηκαν την τελευταία πενταετία. Δέκα ήσαν άνδρες και 4 γυναίκες. Η ηλικία των αρρώστων κυμαίνεται από 26 μέχρι 68 χρόνων (μέση τιμή 48). Όλοι οι άρρωστοι είχαν ιστολογικά τεκμηριωμένο μη Hodgkin's Λέμφωμα. Λόγω του ότι οι άρρωστοί μας είχαν αρχικά διαγνωστεί και μελετηθεί σε διάφορο χρόνο και σε ποικίλλα κέντρα δεν ήταν δυνατό να έχουμε την ιστολογική τους κατάταξη σε ένα ενιαίο σύστημα ιστολογικής ταξινόμησης. Εξη άρρωστοι είχαν χαμηλής διαφοροποίησης διάχυτο λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (ΧΔΔΛΛ), τρεις είχαν διάχυτο «ιστιοκυτταρικό» λέμφωμα (ΔΙΛ), τρεις είχαν ενδιάμεσης κακοήθειας λέμφωμα (ΕΚΛ) και δύο ανοσοβλαστικό λέμφωμα (ΑΒΛ).

Όλοι οι άρρωστοι είχαν υποτροπιάσει 2-9 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης με επιθετικά σχήματα. Τρεις είχαν υποτροπιάσει μετά από Β-CHOP, 2 μετά ΒΑCOP, 3 μετά Μ-ΒΑCOD, 4 μετά Σισπλατίνη - Ετοποσίδη - Βιντεζίνη - Μεθοτρεξάτη - Λευκοβορίνη και 2 μετά Σισπλατίνη - Εξαμεθυλμελαμίνη - Τενιποσίδη.

Όλοι οι άρρωστοι είχαν νόσο σταδίου IV. Ο μυελός των οστών ήταν διηθημένος σε 6, ο δακτύλιος του Waldayer σε 4, το ήπαρ σε 5, το δέρμα σε 4, ο στόμαχος σε 2 και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα σε 3 αρρώστους.

Το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει την χορήγηση CCNU σε δόση 70mg/τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος (τ.μ.) από το στόμα την ημέρα 1 κάθε κύκλου, Agacytine σε δόση 120mg/τ.μ. την ημέρα υποδόρια σε δύο δόσεις τις ημέρες 2 μέχρι 7 και 22 μέχρι 27 κάθε κύκλου, 6-Thioguanine σε δόση 100mg/τ.μ. την ημέρα από το στόμα τις ημέρες 2 μέχρι 7 και 22 μέχρι 27 κάθε κύκλου, Methotrexate σε δόση 500mg/τ.μ. σε εξάωρη στάγδην έγχυση τις ημέρες 8 και 28 κάθε κύκλου ακολουθούμενο από διάσωση με Leucovorin επί 3 ημέρες, και L - Asparaginase σε δόση 10.000 I.U. την ημέρα ενδομυϊκά τις ημέρες 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, και 30 του πρώτου κύκλου μόνον. Η διάρκεια του κύκλου είναι 42 ημέρες και η θεραπεία συνεχίζεται για δύο πλήρεις κύκλους μετά την επίτευξη ύφεσης. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης μετά τον τρίτο κύκλο η θεραπεία διακόπτεται.

Η ανταπόκριση στην θεραπεία και η επιβίωση των αρρώστων μας από την έναρξη της θεραπείας φαίνονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Ανταπόκριση στη θεραπεία και επιβίωση των αρρώστων από την έναρξη θεραπείας

	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ (ΜΗΝΕΣ)
Πλήρης Ύφεση	5	4+, 16+, 17, 32+, 60+
Μερική Ύφεση	3	4 - 6
Προϊούσα Νόσος	6	1 - 3

### Συζήτηση

Η αποτυχία στην επίτευξη αρχικής πλήρους ύφεσης στα ενδιάμεσα και υψηλής κακοήθειας λεμφώματα συνδέεται με εξαιρετικά σύντομο χρόνο επιβίωσης (6 μήνες μέχρι 2 χρόνια). Στις περιπτώσεις αυτές είναι πιθανόν ότι ένας ουσιώδης πληθυσμός νεοπλασματικών κυττάρων ήταν ανθεκτικός σε πολλούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ήδη πριν την έναρξη της θεραπείας.

Στα ανθεκτικά λεμφώματα, καθώς και κατά την υποτροπή, είναι αναγκαία η επιθετική συνδυασμένη πολυχημειοθεραπεία με φάρμακα που δεν έχουν διασταυρούμενη ανοχή ώστε να αναμένεται δραστική μείωση του πληθυσμού των ανθεκτικών νεοπλασματικών κυττάρων (Norton και Simon 1986, Goldie και συν. 1982, Skipper 1979). Ήδη όμως οι εφεδρείες του μυελού των οστών είναι σημαντικά μειωμένες κατά την υποτροπή και μετά από την αρχική επιθετική θεραπεία και έτσι η μυελοτοξικότητα νέων επιθετικών χειρισμών δύσκολα γίνεται ανεκτή. Αφετέρου, η συχνά ανευρισκόμενη διήθηση των μυελού από τα νεοπλασματικά κύτταρα (43% στη σειρά των δικών μας αρρώστων) μειώνει περαιτέρω την ανοχή των φυσιολογικών στοιχείων του μυελού στην επιθετική θεραπεία.

Το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήσαμε ήταν καλά ανεκτό από όλους τους αρρώστους μας και δεν χρειάστηκαν τροποποιήσεις των δόσεων λόγω μυελοτοξικότητας. Ο αριθμός πλήρων υφέσεων (5/14) κρίνεται ικανοποιητικός, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπ' όψιν ο ανθεκτικός χαρακτήρας της νόσου. Ικανοποιητικός επίσης είναι ο μέσος χρόνος επιβίωσης των αρρώστων μας (25.8 μήνες). Τρεις από τους αρρώστους μας ζουν χωρίς ένδειξη νόσου και έχοντας διακόψει τη θεραπεία 16, 32 και 60 μήνες από την έναρξη της θεραπείας ενώ ο τέταρτος επιζών άρρωστος διατηρεί την πλήρη του ύφεση δίχως ακόμη να έχει ολοκληρώσει την θεραπεία του.

Συνοψίζοντας παρατηρούμε ότι η στρατηγική του χημειοθεραπευτικού σχήματος που χρησιμοποιήσαμε επέτυχε να παρακάμψει την ανοχή των νεοπλασματικών κυττάρων και να προκαλέσει ικανοποιητικό αριθμό μακροχρονίων υφέσεων σε αρρώστους με ιδιαίτερα επιβαρυνμένο μυελό δίχως ιδιαίτερη μυελοτοξικότητα και λοιμώξεις.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Norton L., Simon R.: Tumor size, sensitivity to therapy and design of treatment schedules. *Cancer Treat. Rep.* 61:1307, 1977.
3. Norton L., Simon R.: The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat. Rep.* 70:163, 1986.
4. Goldie J., Coldman A., Gadauskas G.: Rational for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat. Rep.* 66:439, 1982.
5. Skipper H.: Historic milestones in cancer biology: a few that are important in cancer treatment (revisited). *Semin. Oncol.* 6:506, 1979.

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΛΕΚΙΘΙΚΟΥ ΑΣΚΟΥ

T. Κουτσουράδης, Γ. Πανάγος, Μ. Κωνσταντουλάκης  
*B' Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, Αθήνα*

Οι όγκοι του Λεκιθικού ασκού (ΟΛΑ) είναι κάκοηθεις όγκοι των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων, στους οποίους νεοπλασματικά γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε εξωεμβρυϊκές κατασκευές και μπορεί να περιέχουν κύστεις που μοιάζουν με τα κυστίδια του Λεκιθικού ασκού.

Τα σπάνια αυτά νεοπλάσματα αναπτύσσονται συνήθως στις γονάδες, όρχεις και ωοθήκες, αποτελούν το 1% των ωοθηκικών όγκων, ενώ έχουν ανευρεθεί σποραδικά και σε εξωγοναδικές περιοχές της μέσης γραμμής όπως το οπισθοπεριτόναιο, η ιεροκκυγική περιοχή, το πρόσθιο μεσοθωράκιο, το αιδόιο και ενδοκρανιακά στην περιοχή του διεγκεφάλου, στην επίφυση ή γύρω από αυτή. Σε αντίθεση με τις νεοπλασίες των όρχεων, οι ωοθηκικοί αυτοί όγκοι αναπτύσσονται συνηθέστερα κατά την διάρκεια της δεύτερης και τρίτης δεκαετίας της ζωής μολονότι έχουν περιγραφεί και σε ασθενείς μέχρι 13 μηνών. Είναι συνήθως ετερόπλευροι και