

4. Gallion H., Van Nagell R., Powell D. et al.: Therapy of endodermal sinus tumors of the ovary. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 135, 447, 1979.
5. Slayton P., Hreschyshyn M., Silverberg S. et al.: Treatment of malignant ovarian germ cell tumors. (Response to Vincristine, Dactinomycin and Cyclophosphamide). Preliminary report. *Cancer* 42, 309, 1978.
6. Einhorn L., Donahue J.: Cis - diaminedichloroplatinum, Vinblastine and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* 87, 293, 1977.
7. Julian C., Barrett J., Richardson R., Green F.: Bleomycin, Vinblastine and Cis - platinum in the treatment of advanced yolk sac tumour. *Obstet. Gynecol.* 56, 393, 1980.
8. Williams S., Slayton R., Silverberg S. et al.: Response of malignant ovarian germ cell tumours to cis - Platinum, Vinblastine and Bleomycin (PVB). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 22, 50, 1981.
9. Williams S., Blessing J., Adock N., Homesley H.: Treatment of ovarian germ cell tumours with Cisplatin + Vinblastin + Bleomycin (PVB). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 25, 683, 1984.
10. Wiltshaw E., Stuart-Harris R., Barker G. et al.: Chemotherapy of endodermal sinus tumour (yolk sac tumour) of the ovary: preliminary communication. *Proc. Royal Soc. Med.* 75, 888, 1982.
11. Karlen J., Kastelic J.: Endodermal sinus tumor of the ovary. An improving prognosis. *Gynecol. Oncol.* 10.206, 1980.

ΔΙΑΣΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΥΕΛΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟ ΔΙΘΙΟ

Γ. Πανάγος, Τ. Κουτσουράδης, Ε. Βοσκαρίδου, Χ. Νικολακάκης, Ν.
Χατζηνικολάου, Σ. Πολυκρέτης, Χ. Μπούκης, Μ. Παπαδάκου, Π. Πίπης,
Χ. Φλεβάρης, Μ. Κωνσταντουλάκης

*Β' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Γ.Ν.Ο.Ν. Κηφισιάς «Αγ. Ανάργυροι»
Β' Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού*

Ο κύριος περιοριστικός παράγοντας στην χρήση της κυτταροξικής χημειοθεραπείας είναι η μυελοκαταστολή που προκαλεί και ιδιαίτερα η κοκκιοκυτταροπενία. Η ένταση της κοκκιοκυτταροπενίας κυμαίνεται από ελαφρά μέχρι απειλούσα την ζωή ανάλογα με το είδος του φαρμάκου, την ποσότητα και την οδό χορήγησής του, την επάρκεια του μυελού και άλλους παράγοντες. Η διάρκειά της επίσης επηρεάζεται από τους ίδιους παράγοντες και μπορεί να κυμαίνεται από βραχεία μέχρι παρατεινόμενη

και ενίοτε μετατρέπεται σε μη αναστρέψιμο. Η μη ικανοποιητική επάρκεια σε εφεδρείες του μυελού των οστών οφείλεται ή σε διήθηση του μυελού από νεοπλασματικά κύτταρα ή σε «εξάντληση» των αποθεμάτων από συχνά αναλαμβανόμενες και μακροχρόνιες κυτταροτοξικές θεραπείες ή σε επίδραση τοξικών ουσιών που παράγονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα ή, τέλος, σε συνδυασμούς των τριών παραγόντων. Συχνά οι ουδετεροπενίες που ακολουθούν τα επιθετικά, ιδιαίτερα, χημειοθεραπευτικά σχήματα οδηγούν σε βαρείες σηψαιμίες, συνήθως με διπλή ή τριπλή ανθεκτικά στελέχη. Η κάλυψη των αρρώστων με επιβεβλημένη αλλά δεν αρκεί για τον έλεγχο της εγκατασταθείσης λοίμωξης αν καθυστερεί η ανάνηψη του μυελού.

Για την αντιμετώπιση της παρατεινόμενης και βαρείας ουδετεροπενίας μετά χημειοθεραπεία έχει προταθεί κατά καιρούς η χρήση μεγάλων δόσεων κορτικοστεροειδών ή/και ανδρογόνων. Η εμπειρία μας στο παρελθόν από την χρήση και των δύο ορμονικών χειρισμών ήταν απογοητευτική. Οδηγηθήκαμε, έτσι, στην αναζήτηση άλλων τρόπων για ταχύτερη ανάνηψη του μυελού. Συγκεκριμένα θεωρήσαμε ότι οφείλουμε να εκμεταλευθούμε την από δεκαετίες γνωστή παρενέργεια του ανθρακικού λιθίου που χρησιμοποιείται σαν αντικαταθλιπτικό στην ψυχιατρική. Είναι γνωστό ότι *in vivo* προκαλεί κοκκιοκυττάρωση. *In vitro* διεγείρει την μυελοποίηση μέσω μείωσης του ενδοκυττάρου κυκλικού AMP που προκαλείται από την αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης (Singer και Ritenberg 1973, Levitt και Quēsenberry 1980, Gualtieri και συν. 1986).

Υλικό - Μέθοδοι

Στην τελευταία πενταετία παρακολουθήσαμε 127 αρρώστους με αιματολογικές κακοήθειες και 352 με συμπαγείς όγκους που υποβλήθηκαν σε αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία με 733 και 1408 κύκλους αντίστοιχα. Ογδόντα οκτώ από τους αρρώστους εμφάνισαν 152 επεισόδια βαρείας ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία συνοδευόμενα από πυρετό. Σε 51 αρρώστους συνυπήρχε διήθηση του μυελού των οστών από το νεόπλασμα. Σε 38 αρρώστους η υποκείμενη νεοπλασία ήταν μη Hodgkin's Λέμφωμα, σε 6 νόσος του Hodgkin's, σε 8 Πολλαπλούν Μυέλωμα, σε 16 καρκίνος του μαστού, σε 8 καρκίνος του πνεύμονος, σε 6 καρκίνος του προστάτη και στους υπόλοιπους 6 υπερνέφρωμα, καρκίνος του παχέος εντέρου, καρκίνος της ουροδόχου κύστης, καρκίνος του παγκρέατος, καρκίνος του στομάχου και καρκίνος του λάρυγγα.

Σε 73 επεισόδια οι άρρωστοι θεραπεύθηκαν μόνο με συνδυασμό 2-4 αντιβιοτικών, ενώ σε 79 επεισόδια πλή του συνδυασμού αντιβιοτικών δόθηκε από το στόμα και Ανθρακικό Λίθιο σε δόση 300 mg τρεις φορές την ημέρα επί 7 ημέρες. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ήταν παρόμοια, όπως και τα χαρακτηριστικά νόσου, διήθησης του μυελού και προηγηθείσης θεραπείας.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον πίνακα 1. Το ναδίρ των λευκοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων δεν διέφερε ουσιωδώς στις δύο ομάδες, η διάρκεια όμως τις ουδετεροπενίας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του λιθίου. Επίσης, κανένας σηπτικός θάνατος δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα του λιθίου ενώ στην συγκρίσιμη ομάδα δίχως λίθιο 7 άρρωστοι πέθαναν από σηψαιμία κατά την διάρκεια της λευκοπενίας τους.

Πίνακας 1. Η επίδραση του λιθίου στην ένταση και την διάρκεια της ουδετεροπενίας μετά χορήγηση χημειοθεραπείας.

	ΔΙΧΩΣ ΛΙΘΙΟ	ΜΕ ΛΙΘΙΟ
Ναδίρ λευκοκυττάρων	1.500 κκχ	1.650 κκχ
Ναδίρ ουδετεροφίλων	1 100-750	1 100-650
Μέση διάρκεια λευκοπενίας	11.5 ημέρες	7.2 ημέρες
Μέση διάρκεια πυρετού	14.2 ημέρες	4.9 ημέρες
Σηπτικοί θάνατοι	7/73	0/79

Συζήτηση

Είναι γεγονός ότι οι σηπτικοί θάνατοι κατά την φάση της μυελοκαταστολής μετά την χημειοθεραπεία είναι η αχίλλειος πτέρνα όλων των επιθετικών πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας. Είναι κοινά αποδεκτό ότι η συνολική επιβίωση θα μπορούσε σημαντικά να αυξηθεί αν υπήρχε η δυνατότητα να μην χάνονται άρρωστοι από σηψαιμία στη φάση που χρειάζονται την πλέον επιθετική διαθέσιμη θεραπεία. Οπωσδήποτε η διαθεσιμότητα νεότερων αντιβιοτικών, η αποστείρωση του εντέρου και η χρησιμοποίηση στείρου περιβάλλοντος και ανάστροφης απομόνωσης έχουν σημαντικά βελτιώσει την εικόνα, πλην όμως δεν αρκούν αν η ανάνηψη του μυελού καθυστερεί για εβδομάδες.

Το λίθιο είναι γνωστό ότι δρα πάνω στο αρχηγόνο κύτταρο (stem cell) και το διεγείρει να πολλαπλασιασθεί και να διαφοροποιηθεί σε ωριμάζον κύτταρο της κοκκιώδους σειράς (Gualtieri και συν. 1986). Το ναδίρ των κοκκιοκυττάρων προφανώς δεν επηρεάζεται από την χορήγηση του λιθίου γιατί η έναρξη της χορήγησής του στην παρούσα μελέτη γινότανε αφού οι άρρωστοι μετά την χημειοθεραπεία ενεφάνιζαν απειλητικά προϊύσα ουδετεροπενία. Η διάρκεια όμως της ουδετεροπενίας αλλά και του πυρετού ήταν σημαντικά μικρότερες με την χορήγηση του λιθίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα θεραπείας με λίθιο ο πυρετός υφίετο 1 - 2 ημέρες πριν ανιχνευθεί αύξηση των κοκκιοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, ενώ στην ομάδα δίχως λίθιο υφίετο σύγχρονα με την αύξηση των κοκκιοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ή και μερικές ημέρες αργότερα.

Όπως έχει δειχθεί και από τις μελέτες *in vitro* η ενεργοποίηση της μυελοποίησης από το λίθιο χρειάζεται ένα λανθάνοντα χρόνο 48 - 36 ωρών (Levitt και Quesenberry 1980, Gualtieri και συν. 1986). Η ύπαρξη του λανθάνοντα αυτού χρόνου έχει επιβεβαιωθεί *in vivo* και από τις δικές μας παρατηρήσεις. Με βάση τα παραπάνω θεωρούμε ότι θα πρέπει η χορήγηση του λιθίου να αρχίζει αρκετά νωρίτερα και ειδικά σύγχρονα ή αμέσως μετά το τέλος της χημειοθεραπείας και οπωσδήποτε πριν εμφανισθεί η λευκοπενία. Έτσι, και το ναδίρ της ουδετεροπενίας δεν θα είναι τόσο χαμηλό και η διάρκεια της θα είναι μικρότερη, δίνοντας την δυνατότητα για αμεσώτερη εφαρμογή των πλέον επιθετικών κυτταροτοξικών θεραπειών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singer I., Ritenberg D.: Mechanism of lithium action. *New Engl. J. Med* 289:254, 1973.
2. Levitt L., Quesenberry P.: The effect of lithium on murine hematopoiesis in a liquid culture system. *New Engl. J. Med* 302:713, 1980.
3. Gualtieri R., Berne R., McGrath H. et al: Effect of adenine nucleotides on granulopoiesis and lithium - induced granulocytosis in long - term bone marrow cultures. *Exp. Hematol.* 14:689, 1986.