

# Κεφάλαιο 51

## Συνδυασμένη ακτινο-χημειοθεραπεία

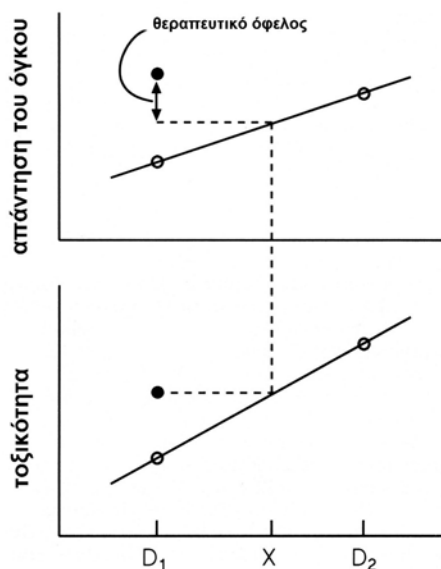
Γ. Α. Πλατανιώτης

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην προσπάθεια για αύξηση της κυτταροκτόνου δράσης της ακτινοβολίας στα νεοπλασματικά κύτταρα, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι παράγοντες που γενικά ονομάζονται ακτινευσθητοποιές ουσίες (radiosensitizing agents). Ο ορισμός αυτός της ακτινευσθητοποιού ουσίας είναι χρήσιμος για την περιγραφή της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτής και της ακτινοβολίας. Ωστόσο η κατάσταση περιπλέκεται όταν οι ουσίες αυτές εμφανίζουν κυτταροτοξικότητα όταν χορηγούνται αμιγώς, όπως συμβαίνει με τη χημειοθεραπεία. Στην περίπτωση αυτή ο ορισμός της ακτινευσθητοποίησης δεν είναι ξεκάθαρος και αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.

Ο στόχος της συνδυασμένης χορήγησης χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) με ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) είναι η αύξηση της κυτταροτοξικής δράσης των δύο παραγόντων στους νεοπλασματικούς ιστούς με ταυτόχρονη εξάλειψη των μικρομεταστατικών εστιών. Για να θεωρηθεί επωφελής ο συνδυασμός, θα πρέπει παράλληλα με τη δράση στα νεοπλασματικά κύτταρα, οι αντιδράσεις των φυσιολογικών ιστών να μην υπερβαίνουν το κατώφλι της μέγιστης ανοχής τους. Η εξακρίβωση της ύπαρξης ή όχι θεραπευτικού οφέλους σε κλινική βάση είναι αντικείμενο των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες όμως είναι ένα δύσκολο εγχείρημα στην οργάνωση, την τέλεση και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους.

Ο G. Steel έχει διατυπώσει το ερώτημα!: «θα μπορούσε το παρατηρούμενο (σε μία μελέτη συνδυασμένης ΑΚΘ-ΧΜΘ) θεραπευτικό όφελος να είχε επιτευχθεί από την αύξηση και μόνο της δόσης της ΑΚΘ;». Υπέθεσε λοιπόν ότι σε μία μελέτη με τρεις ομάδες ασθενών χορηγούνται δόσεις D1 και D2, και στην τρίτη ομάδα η (χαμηλότερη) δόση D1 μαζί με ΧΜΘ (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση για την κλινική μελέτη που θα αποδείκνυε θεραπευτικό όφελος της χορήγησης συνδυασμένης θεραπείας

Υπέθεσε επίσης ότι η τοξικότητα μετριέται αντικειμενικά με αριθμητικούς όρους (πχ την κλίμακα της RTOG). Αυτό αποτελεί ίσως απλούστευση με δεδομένο ότι η προσθήκη της ΧΜΘ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νέων παρενεργειών. Η τοξικότητα της ομάδας

του συνδυασμού ΑΚΘ-ΧΜΘ είναι ισοδύναμη με αυτήν που προξενεί μία δόση Χ αμιγούς ακτινοβολίας (βλ. κάτω διάγραμμα). Ο αναμενόμενος έλεγχος του όγκου με αμιγή ΑΚΘ μπορεί να βρεθεί με την προέκταση των διακεκομμένων γραμμών. Εάν ο παρατηρούμενος έλεγχος του όγκου είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο, τότε υπάρχει πραγματι θεραπευτικό όφελος. Το εάν αυτό είναι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό διάφορο του μηδενός, θα εξαρτηθεί από την ακρίβεια που καθορίστηκαν τα έξι σημεία του ανωτέρω διαγράμματος, που με τη σειρά του εξαρτάται από το μέγεθος (αριθμό ασθενών) της κλινικής μελέτης. Εάν δεν είναι δυνατή η διοργάνωση ισχυρής κλινικής μελέτης, τότε διατυπώνει ο Steel ότι το θεραπευτικό όφελος του συνδυασμού είναι αμφίβολο<sup>1</sup>.

#### **ΑΚΤΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΞΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Είναι γνωστό ότι τα υποξικά κύτταρα είναι ακτινοάντοχα, με αποτέλεσμα να χρειάζεται δόση ακτινοβολίας 2,5-3 φορές υψηλότερη σε σχέση με τα επαρκώς οξυγονωμένα κύτταρα για να επιτευχθεί το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα (Oxygen Enhancement Ratio, OER=2,5-3)<sup>2</sup>. Αυτό οφείλεται στην οξειδωτική δράση του οξυγόνου κατά το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών, με την επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Το οξυγόνο καθιστά τις ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται από την ιοντίζουσα ακτινοβολία, περισσότερο μακρόβιες. Επειδή στους κακοήθεις όγκους μπορεί να παρατηρηθεί σημαντικό ποσοστό υποξικών κυττάρων, που κατ' επέκταση είναι αιτία υποτροπής του όγκου μετά από ακτινοθεραπεία, οι ερευνητές προσπαθούν να επινοήσουν τρόπους για βελτί-

ωση της δράσης της ακτινοβολίας στα υποξικά κύτταρα.

Σε πειραματικούς όγκους έχει αποδειχθεί ότι είναι δυνατόν να μειωθεί το ποσοστό των χρονίως υποξικών κυττάρων με τη χρήση: α) χημικών ουσιών με ακτινοευσθητοποιό δράση, όπως είναι η μισονιδαζόλη, ετανιδαζόλη κ.ά., β) χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που δρουν σε υποξικές συνθήκες (αυτά δρουν και στα παροδικώς υποξικά κύτταρα), γ) οξυγόνου υπό αυξημένη πίεση (υπερβαρικό οξυγόνο), δ) υπερθερμίας, ε) φαρμάκων που τροποποιούν τη χημική σύγκληση της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο. Δυστυχώς τα εργαστηριακά ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν στην κλινική ακτινοθεραπεία με εξαίρεση την υπερθερμία.

Οι ακτινοευσθητοποιές των υποξικών κυττάρων φαρμακευτικές ουσίες θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από έντονα οξειδωτικές ιδιότητες και με ικανότητα διάχυσης στους υποξικούς ιστούς, μεγαλύτερη από αυτήν του οξυγόνου. Τέτοιες ουσίες είναι τα παράγωγα της 2-νιτροϊμιδαζόλης μισονιδαζόλη, μετρονιδαζόλη, ετανιδαζόλη κλπ. Η κλινική τους χρήση ωστόσο δεν απέδωσε ουσιαστικά ωφέλη<sup>3</sup>.

Μία άλλη κατηγορία φαρμάκων είναι εκείνα που εμφανίζουν εκλεκτική κυταροτοξικότητα για τα υποξικά κύτταρα. Ένα τέτοιο φάρμακο είναι μιτομυκίνη C αλλά και ο (πιο πρόσφατα μελετώμενος) παράγων SR 4233, ή ττραπαζαμίνη, που είναι τοξική για τα υποξικά κύτταρα σε συγκέντρωση μέχρι και 150 φορές μικρότερη, από αυτήν που απαιτείται για τα επαρκώς οξυγονωμένα. Η ττραπαζαμίνη έχει οξειδωτική ικανότητα (η ίδια ανάγεται) υπό υποξικές συνθήκες<sup>4,5</sup>.

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΚΘ-ΧΜΘ

Αλληλεπίδραση μεταξύ ΑΚΘ και ΧΜΘ υπάρχει μόνον όταν η προσθήκη του ενός παράγοντα μεταβάλλει τη δραστηκότητα του άλλου (πχ  $1+1>2$  ή  $1+1<2$ ). Διαφορετικά η δράση κάθε παράγοντα είναι ανεξάρτητη του άλλου και το τελικό βιολογικό αποτέλεσμα είναι καθαρά αθροιστικό ( $1+1=2$ ). Με όρους κυτταρικής επιβίωσης θα μπορούσαμε να πούμε ότι εάν η καμπύλη κυτταρικής επιβίωσης απλώς μετατίθεται παράλληλα, χωρίς να αλλάζει κλίση, τότε η δράση δεν περιέχει αλληλεπίδραση. Εάν η κλίση μεταβάλλεται, τότε οι δύο μέθοδοι αλληλεπιδρούν. Και εάν μεν η κλίση αυξάνεται τότε έχουμε ενίσχυση του βιολογικού αποτελέσματος, εάν δε η κλίση ελαττώνεται τότε έχουμε προστασία.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΚΘ-ΧΜΘ

### *Συνεργασία στο χώρο (spatial cooperation)*

Η ΧΜΘ και η ΑΚΘ δρουν σε διαφορετικές θέσεις όπου υπάρχει νεοπλασματικός ιστός. Συνήθως η ΑΚΘ εφαρμόζεται τοπικά στην πρωτοπαθή εστία ενώ η ΧΜΘ δρα επί των μικρομεταστάσεων σε όλον τον οργανισμό. Για παράδειγμα στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία ή στο περιορισμένο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος, ακτινοβολείται ο εγκέφαλος γιατί εκεί δεν έχουν πρόσβαση τα ΧΜΘ/ικά φάρμακα. Στον καρκίνο του μαστού ακτινοβολούμε το μαστό ή το θωρακικό τοίχωμα, ενώ χορηγούμε ΧΜΘ για να «αποστειρωθούν» οι μικρομεταστάσεις.

Προφανώς η δράση των δύο παραγόντων είναι τελείως ανεξάρτητη και δεν υπάρχει καμία αλληλεπίδραση μεταξύ

τους. Πρέπει όμως να τονιστεί ιδιαίτερα ότι στους συμπαγείς όγκους με κανένα τρόπο δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι τις ατέλειες κάποιας ΑΚΘικής τεχνικής θα αντισταθμίσει η ΧΜΘ.

Ας υποθέσουμε ότι από ατελή σχεδιασμό του πλάνου της ΑΚΘ ή από ανακριβή τεχνική εφαρμογής της θεραπείας (geographic miss) απομένει εκτός της περιοχής της πλήρους δόσης ακτινοβολίας ένα μικρό τμήμα του όγκου βάρους 0,1 gr. Αυτό είναι γνωστό ότι περιέχει περίπου  $10^8$  κύτταρα. Η χορήγηση της ΧΜΘ, όπως υποστηρίζουν οι ερευνητές θα επιτύχει κυτταροκτονία έως  $10^6$ . Επομένως με κανένα τρόπο δεν ελέγχεται τοπικά ακόμη και τόσο μικρή εστία νόσου. Η εφαρμογή της ΧΜΘ δεν σημαίνει ότι μπορεί να αναπληρώσει ατέλειες στην τεχνική της ΑΚΘ.

### *Ανεξάρτητη κυτταροκτονία*

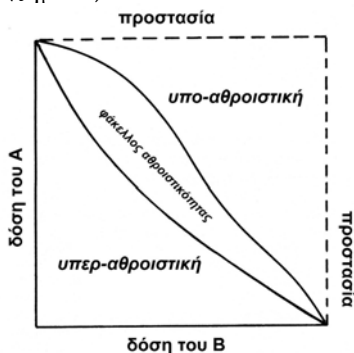
Στο ανωτέρω παράδειγμα του καρκίνου του μαστού, ωστόσο, δεν αποκλείεται δράση της ΧΜΘ και σε εστίες της νόσου μέσα στο μαστό. Πρόκειται για ανεξάρτητη κυτταροκτονία. Και ο μηχανισμός αυτός δεν προϋποθέτει οποιαδήποτε αλληλεπίδραση μεταξύ ΑΚΘ και ΧΜΘ. Οι δύο παράγοντες δρουν επί του όγκου με βιολογικό αποτέλεσμα που ισούται με το άθροισμα των δύο βιολογικών αποτελεσμάτων της ΑΚΘ και της ΧΜΘ. Η αθροιστική αυτή επίδραση παρατηρείται και στους φυσιολογικούς ιστούς, γεγονός που συχνά περιορίζει τις θεραπευτικές δυνατότητες, και μας αναγκάζει να μειώνουμε τη δόση και στους δύο παράγοντες.

### *Αυξημένη δραστηκότητα στον όγκο-συνεργική ή υπεραθροιστική δράση*

Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί την πιο ελκυστική εκδοχή της χρήσης του συν-

δυναμού ΧΜΘ-ΑΚΘ, δεν έχει όμως αποδειχθεί οριστικά η κλινική χρησιμότητά του. Βασίζεται στο σκεπτικό ότι 1+1>2 στον όγκο, και φυσικά προϋποθέτει τη θετική αλληλεπίδραση μεταξύ ΑΚΘ και ΧΜΘ.

Στην (θεωρητική μόνον) περίπτωση που οι καμπύλες δόσης-αποτελέσματος δύο κυτταροτοξικών παραγόντων όπως η ακτινοβολία και τα φάρμακα είναι γραμμικές, ο καθορισμός της απλής αθροιστικής ή της συνεργικής δράσης είναι εύκολος. Όσο οι καμπύλες δόσης-αποτελέσματος αποκλίνουν από τη γραμμικότητα, τόσο αυξάνεται η αβεβαιότητα στον καθορισμό της συνεργικότητας στη δράση των δύο παραγόντων. Για να το δείξουν αυτό οι Steel και Peckham, εφάρμοσαν την ανάλυση «isobologram». Από αυτήν προκύπτει ένα ισοδραστικό διάγραμμα (isoeffect plot) που αναπαριστά τις δόσεις των δύο παραγόντων (στους δύο άξονες) που έχουν ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα (isoeffect) (σχήμα 2).



Εικόνα 2. Ισοδραστικό διάγραμμα των δόσεων δύο παραγόντων (ΑΚΘ-ΧΜΘ) που δίνουν ένα συγκεκριμένο βιολογικό αποτέλεσμα. Επειδή οι καμπύλες δόσης-απάντησης για κάθε ένα παράγοντα δεν είναι γραμμικές, υπάρχει μια περιοχή που θα μπορούσε να αντιστοιχεί σε προσθετική δράση και ονομάζεται «φάκελος προσθετικότητας». (isobologram analysis)<sup>1</sup>.

Οι καμπύλες στο σχήμα 2 περικλείουν μια περιοχή, τα σημεία της οποίας αντιστοιχούν σε αθροιστική δράση. Ένα πειραματικά εξαγόμενο σημείο που βρίσκεται στα αριστερά υποδεικνύει συνεργική δράση, ενώ ένα άλλο που βρίσκεται πάνω δεξιά υποδηλώνει προστασία<sup>6</sup>.

Οι κυριότεροι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης είναι οι κάτωθι:

1. Αναστολή της επιδιόρθωσης της μη θανατηφόρας ακτινικής βλάβης. Φάρμακα που έχουν αυτή την ικανότητα είναι η πλατίνα, η αδριαμυκίνη, η υδροξουρία κλπ. Στις καμπύλες επιβίωσης μικραίνει ή εξαλείφεται ο αρχικός ώμος (shoulder).

2. Συγχρονισμός των κυττάρων στον κυτταρικό κύκλο. Είναι γνωστό ότι οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου που τα κύτταρα είναι σχετικά ακτινοάντοχα είναι η S και η G1. Είναι επίσης γνωστό ότι ορισμένα φάρμακα είναι περισσότερο τοξικά κατά την φάση της σύνθεσης του DNA. Αυτό αποτελεί πολύ ελκυστική θεωρία, με αμφίβολη όμως κλινική χρησιμότητα. Θετικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί μόνο σε κυτταρικές καλλιέργειες ή πειραματικούς όγκους που αναπτύσσονται ταχέως. Οι κακοήθεις όγκοι περιέχουν συνήθως κύτταρα που πολλαπλασιάζονται σχετικά αργά ή βρίσκονται σε φάση G<sub>0</sub>, και ίσως έτσι εξηγείται η μη σημαντική κλινική σημασία του φαινομένου.

3. Βελτίωση της οξυγόνωσης. Θεωρητικά η αρχική χορήγηση της ΧΜΘ λόγω της κυτταροκτονίας που επιτυγχάνει, βελτιώνει τις διατροφικές συνθήκες και την οξυγόνωση του νεοπλάσματος με αποτέλεσμα μείωση του αριθμού των υποξικών και επομένως ακτινοάντοχων κυττάρων που περιέχει.

4. Αυξημένος επαναποικισμός. Εάν ένας

από τους δύο παράγοντες χορηγηθεί αρχικά, θα επιφέρει λόγω κυτταροκτονίας βελτίωση των διατροφικών συνθηκών (βλ. και παραπάνω) στα εναπομένοντα κακοήθη κύτταρα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με πιθανούς επανορθωτικούς μηχανισμούς των (κακοήθων) ιστών μπορεί να ενεργοποιήσει ταχεία κυτταρική αναγέννηση (teropulation). Έτσι τα κύτταρα αυτά θα είναι, ως ταχέως αναπτυσσόμενος πληθυσμός, περισσότερο ευαίσθητα στον κυτταροτοξικό παράγοντα που θα ακολουθήσει. Η μηχανισμός αυτός ωστόσο μπορεί να επιφέρει και αντίθετο αποτέλεσμα ενεργοποιώντας την αναγεννητική ικανότητα του όγκου. Εάν για παράδειγμα μετά από εισαγωγική ΧΜΘ καθυστερήσει ή έναρξη ή γεγονός εξίσου σημαντικό, η περάτωση (λόγω διακοπών στη θεραπεία) της ΑΚΘ μπορεί η θεραπεία να είναι ανεπιτυχής.

Μείωση του μεγέθους του όγκου-ελάττωση του αριθμού των κυττάρων. Είναι ίσως ο ουσιαστικότερος μηχανισμός της συνδυασμένης δράσης ΑΚΘ-ΧΜΘ. Ένας όγκος που ανταποκρίνεται στη μία θεραπεία συνήθως απαντά και στην άλλη. Αυτό παρατηρείται συχνά σε νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου που επιχειρείται εισαγωγική ΧΜΘ για διατήρηση, πχ, του λάρυγγα. Η μείωση του «κυτταρικού φορτίου» όπως ήδη αναφέρθηκε βελτιώνει την οξυγόνωση και τις διατροφικές συνθήκες των κυττάρων που απομένουν και τα καθιστά ευαίσθητα σε επόμενη κυτταροτοξική δράση. Αυτό επιτρέπει την πιθανή μείωση του μεγέθους των πεδίων της ΑΚΘ, που όμως θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Πρόκειται μεν για ανεξάρτητη κυτταροκτονία (δεν υπάρχει αλληλεπίδραση των δύο παραγόντων), αλλά

η μείωση του κυτταρικού φορτίου που επιτυγχάνει η ΧΜΘ (debulking) ευνοεί τη δράση της ΑΚΘ η οποία επιτυγχάνει έτσι μεγαλύτερη κυτταροκτονία από αυτήν που θα παρατηρείτο με αμιγή ΑΚΘ. Επιπλέον, η ρίκνωση του νεοπλάσματος από τη ΧΜΘ επιτρέπει την εφαρμογή μικρότερων πεδίων και περισσότερο «σύμμορφη» (conformal) ΑΚΘ, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα χορηγήσεως μεγαλύτερης δόσης ακτινοβολίας (πχ όγκοι κεφαλής και τραχήλου). Επί νόσου του Hodgkin, μετά από πλήρη ανταπόκριση στη ΧΜΘ, εφαρμόζεται πλέον η τεχνική του involved field και με μικρότερη δόση σε σχέση με την τεχνική του mandύα ή του ανεστραμμένου Υ.

#### **Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΑΚΘ-ΧΜΘ/ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η αξία του συνδυασμού ΑΚΘ-ΧΜΘ έχει επιβεβαιωθεί σε πολλαπλές κλινικές μελέτες για ευρύ φάσμα νεοπλασμάτων, στην προσπάθεια μάλιστα να μειωθούν οι ακρωτηριαστικές χειρουργικές επεμβάσεις ή να αντιμετωπιστούν εκτεταμένα και ανεγχείρητα νεοπλάσματα ή ανεγχείρητοι ασθενείς. Το τοπικό θεραπευτικό αποτέλεσμα της ΑΚΘ φαίνεται πως ίσως ενισχύεται από τη ΧΜΘ σε μερικές περιπτώσεις, όπως όμως αναφέρθηκε προηγούμενα θα πρέπει αυτό να εκτιμάται με προσοχή. Παράλληλα μειώνεται η πιθανότητα ανάπτυξης μεταστατικών εστιών. Τα δύο αυτά γεγονότα αυξάνουν το διάστημα χωρίς νόσο και σε μερικές περιπτώσεις και την επιβίωση.

Ο κίνδυνος ωστόσο των βαρύτερων αντιδράσεων από τους φυσιολογικούς ιστούς είναι μεγαλύτερος και γι αυτό οι συνδυασμένες θεραπείες απαιτούν εμπειρία και εξειδίκευση αλλά και από-

λυτη συνεργασία μεταξύ των ακτινοθεραπευτών ογκολόγων και των παθολόγων ογκολόγων. Βασικό εργαλείο για προστασία από τις παρενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας, είναι η εφαρμογή της κατάλληλης κάθε φορά τεχνικής με την βέλτιστη χρήση του διατιθέμενου τεχνικού εξοπλισμού. Στα επόμενα θα επιχειρήσουμε να περιγράψουμε την εμπειρία από την αντιμετώπιση των κυριότερων νεοπλασμάτων με συνδυασμένη ΑΚΘ και ΧΜΘ-ορμονοθεραπεία.

### **Νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου**

Ο συνδυασμός έχει εφαρμοστεί με διάφορες χρονικές αλληλουχίες, όπως:

α) Εισαγωγική ή νεο-επικουρική ΧΜΘ (neoadjuvant) που ακολουθείται από ΑΚΘ.

β) Ταυτόχρονη ΑΚΘ-ΧΜΘ. Ο όρος «ταυτόχρονη» έχει ευρεία έννοια και περιλαμβάνει: ανά τρεις εβδομάδες χορήγηση της ΧΜΘ, πχ πλατίνα 100 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1,22 και 43 της ΑΚΘ, ή εβδομαδιαία χορήγηση της ΧΜΘ (πχ πλατίνα 40 mg/m<sup>2</sup>), ή ημερήσια χορήγηση με ακόμη μικρότερες δόσεις πχ πλατίνα 6 mg/m<sup>2</sup>. Η συχνότερη χορήγηση της πλατίνας ίσως δρα περισσότερο με ακτινοευσθητοποιό τρόπο αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα για βαριές βλεννογονίτιδες.

γ) Συνδυασμός των δύο παραπάνω σχημάτων.

Μία μετα-ανάλυση από το ινστιτούτο Gustave-Roussy κατέδειξε πλεονέκτημα στην επιβίωση υπέρ του συνδυασμού ΑΚΘ και πλατίνας-5FU<sup>7</sup>. Άλλες επιμέρους μελέτες επιβεβαιώνουν την υπεροχή του συνδυασμού, και μάλιστα της ταυτόχρονης χορήγησης, ως προς την ολική επιβίωση<sup>8-13</sup>. Για τα εκτεταμένα νεοπλάσματα του λάρυγγα, σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη RTOG 91-11

αποδείχθηκε ότι η ταυτόχρονη ΑΚΘ-ΧΜΘ υπερτερεί της αμιγούς ΑΚΘ αλλά και του συνδυασμού εισαγωγικής ΧΜΘ ακολουθούμενης από ΑΚΘ, όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο της νόσου και τη διατήρηση του λάρυγγα. Η πενταετής επιβίωση ήταν περίπου όμοια για τις τρεις ομάδες (55% στα 5 χρόνια)<sup>14</sup>. Η ΑΚΘ χορηγήθηκε σε δόση 70 Gy στη νόσο και 50 Gy στις πιθανές επεκτάσεις (πχ κάτω τράχηλος-υπερκλείδια), με συμβατικό κερματισμό 2 Gy/συνεδρία. Πλατίνα χορηγήθηκε τις μέρες 1, 22, 43 της ΑΚΘ, 100mg/m<sup>2</sup>. Οι σπουδαιότερες αντιδράσεις ήταν οι βλεννογονίτιδες και οι κυτταροπενίες.

Ιδιαίτερη βαρύτητα έχει ο τροποποιημένος κερματισμός της δόσης της ΑΚΘ (modified fractionation)<sup>15</sup>. Η πολύ σημαντική μελέτη φάσης III η RTOG-9003<sup>16</sup> απέδειξε την αξία του υπερκερματισμού (hyperfractionation) και του επιταχυνόμενου κερματισμού (accelerated fractionation) για τα νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου σταδίων III-IV. Οι ερευνητές συμφωνούν ότι η προοπτική εφαρμογής τροποποιημένου κερματισμού της δόσης και ΧΜΘ είναι πολύ ελκυστική<sup>16,17</sup>.

Η ιδέα της αρχικής μείωσης του όγκου των νεοπλασμάτων (ογκομείωση) με εισαγωγική ΧΜΘ κερδίζει επίσης έδαφος τελευταία. Στα σχήματα αυτά εφαρμόζεται εισαγωγική ΧΜΘ ακολουθούμενη από ταυτόχρονη ΑΚΘ-ΧΜΘ για ακτινοευσθητοποίηση. Οι μελέτες παρότι δεν είναι τυχαίοποιημένες, δίνουν σημαντικά αποτελέσματα<sup>18,19</sup>.

### **Ανεγχείρητος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος**

Σημαντικές μελέτες<sup>20-27</sup> επιβεβαιώνουν ότι ο συνδυασμός θα πρέπει να θεωρείται πλέον θεραπεία εκλογής για τα νεοπλάσματα αυτά. Οι οξείες αντιδράσεις

είναι βαρύτερες αλλά οι απώτερες δεν φαίνεται πως είναι σημαντικές, συνήθως. Ωστόσο είναι δεδομένο ότι τα 60 Gy της ΑΚΘ που θεωρείται η κλασική δόση, δεν επαρκούν για τοπική εκρίζωση της νόσου<sup>28,29</sup>. Η τρισδιάστατη σύμμορφη ΑΚΘ (3D-conformal) επιτρέπει την αύξηση της δόσης στα επίπεδα των 70-75 Gy ή περισσότερο, με την προϋπόθεση όμως ότι δεν ακτινοβολούνται προφυλακτικά οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, γιατί αυτό αυξάνει σημαντικά τον όγκο των ακτινοβολουμένων φυσιολογικών ιστών ενώ δεν φαίνεται να προσφέρει στην επιβίωση<sup>29</sup>.

Και στα νεόπλασμα αυτό κεντρική θέση κατέχει η πλατίνα που χορηγείται με παρόμοιο τρόπο με τα νεοπλασμάτα κεφαλής και τραχήλου (βλέπε ανωτέρω). Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι: μιτομυκίνη, βιντεσίνη, γεμισιταμπίνη, πακλιταξέλη, βινορελμπίνη, καρβοπλατίνα, ιρινοτεκάνη.

Και εδώ είναι πολύ σημαντικός ο τροποποιημένος κερματισμός της δόσης. Η πιο σημαντική μελέτη προέρχεται από τη Μ. Βρετανία και αφορά στο σχήμα CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy), το οποίο διαρκεί 12 συνεχείς ημέρες. Αρχίζει Δευτέρα και τελειώνει τη μεθεπόμενη Παρασκευή, ενώ θεραπεία γίνεται και το Σαββατοκύριακο που μεσολαβεί. Χορηγούνται τρεις συνεδρίες την ημέρα των 1,4-1,5 Gy με διαφορά 6 ώρες και συνολική δόση 54 Gy<sup>30</sup>. Υπό κλινική εκτίμηση είναι και ανάλογο σχήμα με διάρκεια 18 μέρες και συνολική δόση 54-60 Gy γνωστό με το όνομα CHARTWEL (CHART weekend less) με αμιγή σύμμορφη ακτινοθεραπεία ή σε συνδυασμό με εισαγωγική χημειοθεραπεία<sup>31</sup>.

Η οισοφαγίτιδα και η αιματολογική

τοξικότητα είναι οι σημαντικότερες οξείες αντιδράσεις.

### **Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος**

Ένα κλασικό σχήμα θεραπείας περιλαμβάνει σε ταυτόχρονη χορήγηση<sup>32</sup> 45-54 Gy και ΧΜΘ ως ακολούθως: πλατίνα 60 mg/m<sup>2</sup> την 1η ημέρα σε συνδυασμό με ετοποσίδη 120 mg/m<sup>2</sup> για 3 ημέρες (1η - 3η) κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Καρβοπλατίνα μπορεί να χορηγηθεί επίσης<sup>33,34</sup>. Η υπερκερατισμένη-επιταχυνόμενη ΑΚΘ με 2x150 cGy ημερησίως μέχρι συνολικής δόσης 45 Gy, υπερτερεί της κλασικά κερματισμένης ΑΚΘ, με πενταετή επιβίωση 26% και 16% αντίστοιχα<sup>35</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των παραπάνω σχημάτων είναι κυρίως οισοφαγίτιδα, ιδίως στο επιταχυνόμενο 2x150 cGy σχήμα ΑΚΘ, αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία.

### **Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου**

Ο πιο δοκιμασμένος συνδυασμός είναι ΑΚΘ με 45 Gy και 5-FU, με λευκοβορίνη σε διάφορες χρονικές συσχετίσεις. Όργανα σε κίνδυνο λόγω της εκτάσεως του πεδίου ακτινοβολήσης είναι το έντερο, ο αριστερός νεφρός, ο αριστερός λοβός του ήπατος και η βάση του αριστερού πνεύμονος. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό της ΑΚΘ. Κυριότερες οξείες παρενέργειες είναι έμετος, διάρροια και μυελοτοξικότητα.

Η σπουδαιότερη μελέτη είναι αυτή των MacDonald και συν.<sup>36</sup> που αφορούσε στην επικουρική μετεγχειρητική χορήγηση ΑΚΘ-ΧΜΘ σε ασθενείς T<sub>3/4</sub>-N<sub>0/1</sub>. Περιελάμβανε 556 ασθενείς και χρησιμοποιήθηκε ως επικουρική θεραπεία ένα σχήμα αποτελούμενο από 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> με λευκοβορίνη 20mg/m<sup>2</sup> για 5

ημέρες ακολουθούμενο από ΑΚΘ 45 Gy σε ημερήσια κλάσματα των 1,8 Gy αρχίζοντας από την 29η ημέρα. Τις τέσσερις πρώτες και τις τρεις τελευταίες ημέρες της ΑΚΘ οι ασθενείς έλαβαν 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> και λευκοβορίνη 20mg/m<sup>2</sup> την ημέρα. Τριάντα ημέρες μετά την αποπεράτωση της ΑΚΘ δόθηκαν άλλα δύο πενθήμερα σχήματα 5FU/λευκοβορίνης με μεσοδιάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 90% των ασθενών υπεβλήθη σε γαστρεκτομή με περιορισμένη λεμφαδενεκτομή (τύπου D1 ή D0) και μόνο 10% των ασθενών υπεβλήθη σε πιο εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή τύπου D2 που περιλαμβάνει και τους λεμφαδένες της κοιλιακής, αριστερής γαστρικής, σπληνικής και ηπατικών αρτηριών. Οι ασθενείς φαίνεται πως ανέχονται ικανοποιητικά το σχήμα αυτό, με τη χορήγηση ισχυρής αντιεμετικής αγωγής.

#### **Αδενοκαρκίνωμα του ορθού**

Ο καρκίνος του ορθού ήταν ένα από τα πρώτα νεοπλάσματα που εφαρμόστηκε η μετεγχειρητική επικουρική ΑΚΘ-ΧΜΘ. Χρησιμοποιείται η 5FU με ή χωρίς λευκοβορίνη σε συνεχή ή σύντομη ΕΦ έγχυση<sup>37</sup>. Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη επιβεβαιώνει την ισοδυναμία συνεχούς και σύντομης χορήγησης της 5FU<sup>38</sup>. Σημαντική θέση κατέχει και η προεγχειρητική ΑΚΘ-ΧΜΘ σε όγκους που εντοπίζονται κοντά στο σφιγκτήρα, με σκοπό την αποφυγή της κολοστομίας. Σε μια Γερμανική μελέτη<sup>39</sup> η προεγχειρητική ΧΜΘ/ ΑΚΘ υπερερεύσε στο ποσοστό τοπικών υποτροπών (6% έναντι 13% στα 5 χρόνια, p=0,006) αλλά και στο ποσοστό διατήρησης του σφιγκτήρα (40% έναντι 20%) μεταξύ των ασθενών, που είχαν κριθεί αρχικά ότι χρειαζόνταν κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε ΑΚΘ 50,4 Gy και συνεχής έγχυση 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για πέντε ημέρες, την 1η και 5η εβδομάδα της ΑΚΘ. Το συνολικό ποσοστό οξείων ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 και 4 ήταν 27% με την προ-εγχειρητική ΧΜΘ/ΑΚΘ και 40% με τη μετεγχειρητική. Πιο συχνές ήταν η διάρροια, η λευκοπενία και η δερματίτιδα του περινέου.

Το συνολικό ποσοστό των απώτερων ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 και 4 ήταν 14% με την προ-εγχειρητική θεραπεία και 24% με τη μετεγχειρητική.

Εξέλιξη στη θεραπευτική του καρκινώματος του ορθού αποτελεί η εισαγωγή των από του στόματος φλουροσπυριμιδινών, των οποίων η φαρμακοκινητική μιμείται τη συνεχή έγχυση 5FU. Το φάρμακο αυτής της κατηγορίας που κυκλοφορεί στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ είναι η καπεσιταμπίνη. Η καπεσιταμπίνη εμφανίζει μεγαλύτερη συγκέντρωση στα νεοπλασματικά κύτταρα σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς και φαίνεται πως μπορεί να δώσει ισοδύναμα αποτελέσματα με ανεκτές παρενέργειες<sup>40</sup>. Προεγχειρητικά χορηγούμενος συνδυασμός της καπεσιταμπίνης με οξαλιπλατίνα ταυτόχρονα με ΑΚΘ, είναι ανεκτός και αποτελεσματικός<sup>41</sup>. Εφαρμόστηκαν δόσεις καπεσιταμπίνης 825 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα τις ημέρες 1 ως 14 και 22 ως 35 της ΑΚΘ ενώ η οξαλιπλατίνα σε δόση 50 mg/m<sup>2</sup> δόθηκε τις ημέρες 1, 8, 22 και 29 της ΑΚΘ. Το σχήμα αυτό επέτρεψε την εκτομή σε υγιή όρια σε 79% των ασθενών με νόσο T4 και τη διατήρηση του σφιγκτήρα στο 36% των ασθενών με όγκους που απείχαν 2 cm ή λιγότερο από την οδοντωτή γραμμή.

#### **Καρκίνος τραχήλου μήτρας**

Πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες



επιβεβαιώνουν της αξία της ταυτόχρονης, με την ΑΚΘ, ΧΜΘ με εβδομαδιαία χορήγηση πλατίνας 40mg/m<sup>2</sup>. Είναι σημαντικό ότι η επιβίωση παρατείνεται σε όλα τα στάδια από ΙΑ2 έως ΙVΑ<sup>42-46</sup>. Έτσι η εφαρμογή του συνδυασμού θεωρείται πλέον θεραπεία εκλογής ακόμη και σε επικουρική μετεγχειρητική χορήγηση. Οι σημαντικότερες οξείες αντιδράσεις είναι από το γαστρεντερικό (διάρροια, έμεση, αφυδάτωση), και το αιμοποιητικό. Οι όψιμες αντιδράσεις δεν είναι βαρύτερες από της αμιγούς ΑΚΘ, και αφορούν στο ορθό που επιβαρύνεται περισσότερο με την εφαρμογή βραχυθεραπείας.

### **Καρκίνος ουροδόχου κύστης**

Χωρίς αμφιβολία η ριζική κυστεκτομή υπερέχει όλων των υπόλοιπων θεραπειών στο διηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, αποτελεί, όμως ακρωτηριαστική επέμβαση. Ο συνδυασμός ΑΚΘ-ΧΜΘ έχει χρησιμοποιηθεί μετά από την διουρηθρική εκτομή (organ preservation), από αρκετούς ερευνητές με το σκεπτικό ότι εάν η νόσος δεν ανταποκριθεί, μπορεί να εφαρμοστεί η χειρουργική επέμβαση. Γι αυτό σε όλα τα σχετικά πρωτόκολλα γίνεται κυστεοσκοπικός έλεγχος σε διάφορα σημεία της θεραπείας και ανάλογα συνεχίζεται ή διακόπτεται η συντηρητική αγωγή.

Η ΑΚΘ χορηγείται σε δόση 50-65 Gy με συμβατικό κερματισμό και στη ΧΜΘ καντρική θέση έχει η πλατίνα που χορηγείται είτε αμιγώς και μερικές φορές ταυτόχρονα-εβδομαδιαία, είτε μέσα στα πλαίσια σχήματος όπως το MCV (μεθοτρεξάτη, πλατίνα, βινβλαστίνη), ή το M-VAC (μεθοτρεξάτη, βινβλαστίνη, αδριαμυκίνη, πλατίνα).

Από το 1985 μέχρι το 2001 η RTOG διεξήγαγε έξι τυχαιοποιημένες μελέτες, 5 φάσης Ι/ΙΙ και μία φάσης ΙΙΙ<sup>47</sup> με 415 α-

σθενείς σταδίων T2-T4a που ήταν κατάλληλοι για κυστεκτομή. Η μελέτη RTOG 85-12 ήταν η πρώτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα η πλατίνα με ΑΚΘ και διαπιστώθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Η μελέτη RTOG 88-02 διαπίστωσε την ανοχή στο σχήμα MCV (επιβίωση 51% στα 5 χρόνια). Η RTOG 89-03 ήταν φάσης ΙΙΙ και απέδειξε ότι η νεοεισαγωγική θεραπεία με MCV δεν υπερερεί ενώ είναι αρκετά τοξική. Στην επόμενη RTOG 95-06 εφαρμόστηκε επιταχυνόμενος υποκερματισμός (accelerated hypofractionation) με ΑΚΘ διάρκειας 17 ημερών και χορηγήθηκε πλατίνα και 5FU. Η ολική επιβίωση στα 3 χρόνια ήταν 83%, ενώ η αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3 και 4 εμφανίστηκε στο 21% των ασθενών. Η RTOG 97-06 δοκίμασε την ταυτόχρονη χορήγηση πλατίνας με ΑΚΘ που χορηγήθηκε με επιταχυνόμενο κερματισμό (δύο συνεδρίες ημερησίως). Ακολουθούσε ΧΜΘ σταθεροποίησης (consolidation) με τρεις κύκλους MCV. Η πλήρης ανταπόκριση ήταν 71% αλλά παρουσιάστηκε σημαντική τοξικότητα ιδίως κατά τη χορήγηση της επικουρικής ΧΜΘ με το MCV. Τέλος στη μελέτη RTOG 99-06 χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονη ΑΚΘ και πλατίνα με γεμισιταμπίνη. Αποτελέσματα από άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν ανακοινώσει 5-ετή ολική επιβίωση της τάξης του 50%<sup>47</sup>.

### **Νόσος Hodgkin**

Η σύγχρονη πλέον αντιμετώπιση της νόσου Hodgkin περιλαμβάνει τη ΧΜΘ με το σχήμα ABVD. Το σχήμα αυτό περιλαμβάνει δοξορουβικίνη 25 mg/m<sup>2</sup>, μπλεομυκίνη 10 IU/m<sup>2</sup>, βινμπλαστίνη 6 mg/m<sup>2</sup> και δακαρβαζίνη 375mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 15 κάθε 4 εβδομάδες, και

έχει αντικαταστήσει το MOPP που είναι πιο τοξικό. Αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο μαστού, τραχήλου μήτρας, πνεύμονα, σιελογόνων αδένων και άλλων εντοπίσεων παρατηρήθηκε για πολλά χρόνια μετά τη θεραπεία με συνδυασμό MOPP και ΑΚΘ. Ο κίνδυνος ανάπτυξης δεύτερου συμπαγούς νεοπλασματος αυξάνεται κατά 1% ετησίως μετά τα 5 χρόνια από την ακτινοθεραπεία.

Ειδικά για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αξίζει υπό το φως των πρόσφατων δεδομένων<sup>48,49</sup> να αναφερθούμε πιο διεξοδικά. Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με μανδύα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες του γενικού πληθυσμού ανά ηλικία. Μάλιστα ο κίνδυνος αυξάνεται όσο νεότερη είναι η ηλικία της γυναίκας που ακτινοβολήθηκε. Στην ηλικία των 16 ετών ο σχετικός κίνδυνος είναι από 17 έως 458 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό<sup>48-50</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη<sup>48</sup> τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται αλλά περιγράφονται και ορισμένα ενδιαφέροντα στοιχεία. Οι γυναίκες που έλαβαν MOPP (και όχι ABVD) και ακτινοθεραπεία έχουν το μισό κίνδυνο από αυτές που υποβλήθηκαν σε αμιγή ακτινοθεραπεία. Φαίνεται ότι ο εισαγωγικός (initiating) παράγοντας για την καρκινογένεση στο μαστό είναι η ακτινοβολία και ο επαγωγικός (promoting) είναι η ορμονική δράση. Το σχήμα MOPP είναι γνωστό ότι αναστέλλει την ωθητική λειτουργία. Επομένως οι γυναίκες που έλαβαν εκτός από ΑΚΘ και ΧΜΘ έχουν τον πρώτο παράγοντα αλλά δεν έχουν το δεύτερο (ορμονική επίδραση). Άλλωστε ο κίνδυνος μετακτινικής καρκινογένεσης στο μαστό δεν είναι αυξημένος στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μανδύα κοντά στην ηλικία των 40 ε-

τών, δηλαδή κοντά στην εμμηνόπαυση, που σημαίνει μικρότερο χρόνο έκθεσης στα οιστρογόνα μετά την ακτινοβολήση. Η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική και από την άποψη της αιτιολογίας του καρκίνου του μαστού.

Ένα δεύτερο σημαντικό εύρημα είναι η γραμμική σχέση δόσης αποτελέσματος στο εύρος των δόσεων 4-40 Gy, χωρίς να μας διαφεύγει το σπουδαίο γεγονός ότι η ασφαλής δόση για το μαστό όσον αφορά στην καρκινογένεση είναι τα 0 Gy. Το σχήμα ABVD δεν ενοχοποιείται για όψιμα αποτελέσματα. Το εντυπωσιακό συμπέρασμα σύμφωνα με τον D. Longo<sup>49</sup>, είναι ότι η θεραπεία εκλογής για τη νόσο του Hodgkin, είναι οι 6 κύκλοι ABVD και η ακτινοθεραπεία πρέπει να χορηγείται επί μερικής ανταπόκρισης ή επί αρχικού ογκώδους μεσοθωρακίου.

Πνευμοτοξικότητα λόγω της μπλεομυκίνης και καρδιοτοξικότητα λόγω της δοξορουβικίνης αναμένεται σε μικρά ποσοστά (γύρω στο 0,5-1%) σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες (π.χ. κάπνισμα, στεφανιαία νόσο).

Από τα ανωτέρω καθίσταται εμφανές ότι η προσπάθεια μείωσης της έκτασης της ακτινοβολήσης έχει ουσιαστική σημασία. Μετά από πλήρη ανταπόκριση μετά από ΧΜΘ χορηγείται πλέον η ΑΚΘ περιορισμένου πεδίου (involved field) και μάλιστα με μικρότερες δόσεις απ' ότι στο παρελθόν, δηλαδή 25-30 Gy, ακόμη και 20 Gy<sup>51</sup>. Στους ασθενείς με εκτεταμένη νόσο που επιτυγχάνουν πλήρη απάντηση μετά από ΧΜΘ, η προσθήκη ΑΚΘ, μετά το πέρας της ΧΜΘ, στις περιοχές που είχαν αρχικά τη νόσο, βρέθηκε να αυξάνει τόσο τη συνολική όσο και την επιβίωση χωρίς υποτροπή σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν περαιτέρω θεραπεία<sup>52</sup>. Το ίδιο όμως

αποτέλεσμα και με λιγότερες απώτερες επιπτώσεις, επιτυγχάνεται και με δύο πρόσθετους κύκλους ΧΜΘ<sup>53</sup>. Ρόλος για την ΑΚΘ υπάρχει σε ασθενείς που έχουν υπολειπόμενη νόσο μετά την ΧΜΘ, με μεγάλες λεμφαδενικές μάζες μεσοθωρακίου και τον ιστολογικό τύπο οζώδους σκλήρυνσης, ενώ ασθενείς με διάχυτη νόσο σταδίου IV αλλά χωρίς εκτεταμένες λεμφαδενικές μάζες και ασθενείς με το μικτό ιστολογικό τύπο δεν ευεργετούνται από πρόσθετη ΑΚΘ, εφόσον έχουν λάβει ικανοποιητική ΧΜΘ<sup>54</sup>.

### **Καρκίνος του μαστού**

Η ταυτόχρονη ΑΚΘ-ΧΜΘ δε χρησιμοποιείται στην επικουρική θεραπεία του καρκινώματος του μαστού λόγω του κινδύνου βαρειών μετακτινικών αντιδράσεων, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ανθρακυκλίνες (πνεύμων, δέρμα)

Συνήθως χρησιμοποιούνται τα σχήματα CMF (Κυκλοφωσφαμίδη, Μεθοτρεξάτη και 5-FU) που δεν περιέχει την ακτινοευαίσθητοπιό δοξορουβικίνη και έχει χρησιμοποιηθεί με ταυτόχρονη ΑΚΘ. Άλλο σχήμα είναι το CAF (Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη και 5-FU) που προκαλεί σημαντική αλωπεκία και έχει κίνδυνο μυελοτοξικότητας και καρδιοτοξικότητας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΑΚΘ και ορμονοθεραπείας έχει το θεωρητικό μειονέκτημα ότι η ταμοξιφαίνη ως κυτταροστατικό που σταματά τα νεοπλασματικά κύτταρα στη φάση G1-0 του κυτταρικού κύκλου μπορεί να προκαλέσει ακτινοαντοχή, αφού στη φάση αυτή τα κύτταρα είναι λιγότερο ακτινοευαίσθητα. Φαίνεται όμως ότι αυτό ενέχει θεωρητική σημασία<sup>55</sup>.

### **Καρκίνος του προστάτη**

Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα

επιβεβαιώνουν την άποψη ότι η ακτινοβολία και ο ορμονικός αποκλεισμός μπορεί να συνδυαστούν επωφελώς. Αυτό το γεγονός εξάγεται από: 1) ενδείξεις ότι οι δύο παράγοντες δρουν συνεργικά 2) τη συρρίκνωση του προστάτη μετά την ορμονοθεραπεία 3) ενθαρρυντικά αποτελέσματα κλινικών μελετών στις οποίες οι δύο θεραπείες συνδυάστηκαν<sup>56-58</sup>.

Και οι δύο θεραπείες επάγουν την απόπτωση των κυττάρων. Σύμφωνα μάλιστα με μια θεωρία, η ακτινοβολία επάγει την απόπτωση σε κύτταρα που δεν είναι ορμονοεξαρτώμενα, επομένως συνεργεί με την ορμονοθεραπεία στην κυτταρομείωση. Η σμίκρυνση του διογκωμένου προστάτη, η οποία επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ανδρογονικού αποκλεισμού πριν από την ακτινοθεραπεία, επιτρέπει την εφαρμογή μικρότερων πεδίων θεραπείας, που έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση μεγαλύτερης δόσης ακτινοβολίας με λιγότερες μετακτινικές αντιδράσεις. Επειδή ο προστάτης είναι σχεδόν σφαιρικού σχήματος, ο όγκος του εξαρτάται από την ακτίνα υψωμένη στον κύβο ( $4/3 \pi R^3$ ). Επομένως είναι επιθυμητή ακόμα και μικρή μείωση της ακτίνας του όγκου.

Σαφείς ενδείξεις για συνδυασμένη θεραπεία δεν έχουν διατυπωθεί. Πολλές μελέτες ιδίως της RTOG ασχολούνται με αυτό το ερώτημα και μάλιστα προσπαθούν να ταυτοποιήσουν τις ομάδες ασθενών που ωφελούνται από τη συνδυασμένη θεραπεία. Τα ερωτήματα συμπεριλαμβάνουν τη διεκκρίση στην αλληλουχία χορήγησης των δύο θεραπειών και τη διάρκεια της χορήγησης της ορμονοθεραπείας. Μια σημαντική αναδρομική μελέτη<sup>56</sup> που συμπεριέλαβε 5 τυχαιοποιημένες μελέτες της RTOG,

χώρισε τους 2742 ασθενείς σε τέσσερις προγνωστικές ομάδες και διαπίστωσε ότι μόνο στην πρώτη ομάδα (Gleason 2-6, T1-2) δεν υπάρχει εμφανές κλινικό όφελος (επιβίωση και επιβίωση χωρίς νόσο) από τη χορήγηση ορμονοθεραπείας μαζί με την ΑΚΘ.

Είναι πιθανό οι ασθενείς να ωφελούνται από μακροχρόνιο ανδρογονικό αποκλεισμό, όπως συμβαίνει με βεβαιότητα στον καρκίνο του μαστού, όπου κάποτε χορηγούνταν αντιοιστρογόνα για 1-2 χρόνια, ενώ σήμερα ξέρουμε ότι η χορήγηση πρέπει να γίνεται για μία πενταετία. Στη μελέτη της EORTC όπου συγκρίθηκαν η ομάδα που έλαβε ορμονοθεραπεία και 70 Gy, με την ομάδα που έλαβε μόνο ΑΚΘ με την ίδια δόση, τα αποτελέσματα ήταν εμφανώς υπέρ του συνδυασμού: 5-ετής επιβίωση 79 προς 67% και 5-ετής πιθανότητα χωρίς νόσο 85 με 48%<sup>58</sup>. Η πλειονότητα των ασθενών της μελέτης έλαβαν ορμονοθεραπεία επί 3-4 χρόνια μετά την ΑΚΘ.

Η προσθήκη της ορμονοθεραπείας ταυτόχρονα με της ΑΚΘ δεν φαίνεται να ευθύνεται για αύξηση της τοξικότητας σε σχέση με αμιγή ΑΚΘ.

### **Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα**

Πρόσφατες μελέτες ανακοινώνουν σχετική αύξηση στη επιβίωση ασθενών με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα εγκεφάλου που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη ακτινοθεραπεία με 60 Gy και ταυτόχρονη χορήγηση τεμοζολαμίδης (αλκυλιωτικός παράγοντας που λαμβάνεται από το στόμα). Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη<sup>59</sup> από τον Καναδά με 573 ασθενείς συγκρίθηκαν δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν ΑΚΘ και ΑΚΘ-τεμοζολαμίδη. Η ΑΚΘ χορηγήθηκε με δόση 60 Gy και η τεμοζολαμίδη σε καθημερινή δόση 75 mg/m<sup>2</sup> επτά μέρες την εβδομάδα σε όλη

τη διάρκεια της ΑΚΘ. Ακολουθούσαν 6 πενθήμεροι ανά μήνα κύκλοι χορήγησης τεμοζολαμίδης με δόση 150-200mg/m<sup>2</sup>. Η 2-ετής ολική επιβίωση ήταν 26,5% στην ομάδα του συνδυασμού και στην ομάδα της αμιγούς ΑΚΘ 10,4%. Το 84% των ασθενών είχε υποβληθεί σε ογκομειωτική επέμβαση. Αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3 και 4 εμφανίστηκε στο 7% των ασθενών. Τα αποτελέσματα κρίνονται ελπιδοφόρα, αλλά διατυπώνονται σκέψεις για το σημαντικό κόστος της θεραπείας αυτής<sup>60</sup>.

### **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ (MOLECULAR TARGETING)**

Έχει παρατηρηθεί ότι μερικά γονιδιακά χαρακτηριστικά των κακοήθων όγκων καθορίζουν την ακτινευαίσθησία τους. Για παράδειγμα η ενεργοποίηση και έκφραση του ογκογονιδίου ras προσδίδει αυξημένη ακτινοαντοχή. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης τέτοιων παραγόντων, ώστε η τροποποίησή τους να γίνει εκμεταλλεύσιμη θεραπευτικά. Η εκλεκτική απενεργοποίηση του ογκογονιδίου ras, π.χ., θα μπορούσε να καταστήσει πιο ακτινευαίσθητους τους όγκους στους οποίους αυτό εκφράζεται. Ειδικά αντισώματα τα οποία διακόπτουν τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος (signal transduction pathways) που αφορούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, αγγειογένεση κ.λπ. (EGFR), αρχίζουν να δοκιμάζονται κλινικά. Εφόσον οι παράγοντες αυτοί έχουν κυτταροστατική δράση, η συνδυασμένη τους χορήγηση με έναν κυτταρορροξικό παράγοντα όπως η ακτινοβολία, θα μπορούσε να επιφέρει αύξηση του θεραπευτικού δείκτη. Προκλινικές και κλινικές μελέτες είναι σε εξέλιξη, στο σημαντικό αυτό

θέμα. Ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στα περιεχόμενα του «red journal»<sup>61</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steel GG. Combination of radiotherapy and chemotherapy. In "Basic Clinical Radiobiology" Steel GG (edt), Edward Arnold Publishers, 1993: 151-161.
2. Brown J.M. Hypoxic cell radiosensitizers: the end of an era? *Int. Jour. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 32:883-885. 1995.
3. Bonner J. Interaction of chemotherapy and radiation. In *Clinical Radiation Oncology*, Gundrsdon LL and Tepper JE (eds). Churchill Livingstone 2000; 141-155
4. Olive PL. Detection of hypoxia by measurement of DNA damage of individual cells from spheroids and murine tumors exposed to bioreductive drugs. I. Tirapazamine. *Br J Cancer* 1995; 71: 529-536.
5. Cowen RL, Williams KJ, Chinje EC et al. Hypoxia targeted gene therapy to increase the efficacy of tirapazamine as an adjuvant to radiotherapy: reversing tumor radioreistance and effecting cure. *Cancer Res.* 2004; 64: 1396-12402.
6. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy. The concept of additivity. *Int. Jour. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 85-91.
7. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data-MACH-NC Collaborative Group: Meta-Analysis of chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-955
8. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-1804
9. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324
10. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081-2086
11. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1458-1464
12. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-98
13. Plataniotis GA, Theofanopoulou ME, Kalogera-Fountzila A et al. The prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head and neck carcinomas (non-nasopharyngeal) treated either by radiotherapy alone or by combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1018-1026.
14. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-2098
15. Πλατανιώτης ΓΑ. Τροποποιημένος κερατισμός της δόσης. Στο: Πλατανιώτης ΓΑ. Κλινική Ραδιοβιολογία, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2000, σελ. 153-166.
16. Fu KK, Pajak TF, Trotti A. et.al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 48, 7-17, 2000
17. Fowler J, Harari P. Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48, 3-6, 2000
  18. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3964-3971
  19. Psyrri A, Kwong M, DiStasio S, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent Cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: Long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3061-3069
  20. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353
  21. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in NSCLC: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
  22. Komaki R, Scott CB, Sause WT, et al. Induction cisplatin/vinblastine and irradiation vs. irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: Failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588- Radiation Therapy Oncology Group Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 537-544
  23. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: Seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-1215
  24. Curran WJ Jr, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial report of radiation therapy oncology group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 484
  25. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699
  26. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-364
  27. Kim TY, Yang SH, Lee SH, et al. A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 238-243
  28. Emami B, Mirkovic N, Scott C et.al The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003; 41: 207-214.
  29. Armstrong J, Zelefsky MJ, Leibel SA, et al. Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 693-697.
  30. Saunders M, Dische S, Barrett A et. al. Continuous, Hyperfractionated, Accelerated, radiotherapy (CHART) vs conventional radiotherapy in NSCLC: mature data from the randomized multicenter trial. *Radiother Oncol* 1999; 52: 137-148.
  31. Saunders MI, Rojas A, Lyn BE et al. Dose-escalation with CHARTWEL (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy Week-End Less) Combined with Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer *Clinical Oncology* 2002; 14: 352-360
  32. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of

- thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4785-4793
33. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: A randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001; 12: 1231-1238
  34. Jeremic B, Shibamoto Y, Asimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900
  35. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-271
  36. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 1999; 345: 725-730
  37. Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: Current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2214-2232
  38. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S, et al. Intergroup 0144- phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT+PVI vs bolus 5-FU+ leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT+ bolus 5-FU+ LV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 251 (abstr. 1006)
  39. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
  40. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Beretta E, et al. Radiosensitization with capecitabine after curative surgery for rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 314 (abstr. 1262)
  41. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098-3104
  42. Keys HM, Bundy BM, Stehman FB, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161
  43. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer: A randomized Radiation Therapy Oncology Group clinical trial. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143
  44. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613
  45. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based chemoradiation improves progression free and overall survival in advanced cervical cancer: Results of a randomized Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153
  46. Percy R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiation therapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-972
  47. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ et al. Overview of Bladder Cancer Trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003; 97(8 Suppl): 2115-2119.
  48. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M et al. Roles of radiation dose, chemotherapy

- and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *Journal of Natl Cancer Inst* 95 (13), 971-980
49. Longo DL. radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease- Do you see what I see? *Journal of Natl Cancer Inst* 95 (13), 928-929
  50. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 20, 3484-3494, 2002.
  51. Mendenhall NP. Hodgkin's disease. In *Clinical Radiation Oncology*, Gunderson LL, Tepper JE (eds), pp 1123-1157, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000
  52. Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine: Is there a need? *J Clin Oncol* 2004; 22: 62-68
  53. Ferme C, Sebban C, Nennequin C, et al. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte H89 trial. *Blood* 2000; 95: 2246-2252
  54. Diehl V. Chemotherapy or combined modality treatment: The optimal treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 15-18
  55. Harris EER, Christensen VJ, Hwang W-T, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation treatment in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 11-16
  56. M Roach III, J Lu, MV Pilepich et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 47: 617-627.
  57. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group. Protocol 85-31. *J Clin Oncol.* 1996; 15: 1013-1021.
  58. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med.* 1997; 337: 295-300
  59. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-996.
  60. Wasserfallen JB, Ostermann S, Pica A et al. Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer* 2004; 101:2098-2105.
  61. Mason KA, Komaki R, Cox JD, Milas L. Biology-based combined-modality radiotherapy: Workshop report. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1079-1089