

Κεφάλαιο 40

Ένταση και πυκνότητα χορήγησης χημειοθεραπείας

Χ. Ζουμπλιός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιδανικός στόχος κάθε θεραπευτικής αγωγής είναι η ίαση. Στην κλινική πράξη όμως, για πάρα πολλά νοσήματα όλων των ειδικοτήτων της ιατρικής, ο ιδανικός αυτός στόχος δεν είναι εφικτός. Ειδικότερα στην ογκολογία τα νοσήματα στα οποία μπορεί να επιτευχθεί η ίαση με φαρμακευτική αγωγή με τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα χημειοθεραπευτικά είναι ελάχιστα. Υπάρχουν νεοπλασμάτα με εξαιρετική ευαισθησία για τα οποία η ίαση είναι ο κανόνας, άλλα στα οποία παρατηρείται σημαντικό ποσοστό ανταποκρίσεων με μικρό όμως ποσοστό πλήρων ανταποκρίσεων και ακόμη μικρότερο ίασεων και τέλος άλλα στα οποία το ποσοστό των ανταποκρίσεων είναι απογοητευτικό.

Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων¹, η νόσος του Hodgkin² ορισμένα μη Hodgkin λεμφώματα³ και οι παιδικές λευχαιμίες⁴. Στην δεύτερη κατηγορία συμπεριλαμβάνονται κυρίως το καρκίνωμα του μαστού, το καρκίνωμα των ωοθηκών, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και ίσως μερικά άλλα. Στην τρίτη ανήκει η πλειοψηφία των υπόλοιπων νεοπλασμάτων.

Η δεύτερη ομάδα των νεοπλασμάτων έχει απασχολήσει πολύ την ογκολογική κοινότητα. Εκτός από την απογοήτευση που προκαλεί ένα νεόπλασμα το οποίο υποτροπιάζει μετά από πολύ καλή α-

νταπόκριση, η μεγαλύτερη τους επίπτωση σε σχέση με τα ίασιμα νεοπλασμάτα, είναι ένας επιπρόσθετος λόγος για το αυξημένο ενδιαφέρον. Η αναζήτηση νέων φαρμάκων και τρόπων αύξησης της δραστηριότητας των υπάρχοντων φαρμάκων στα συγκεκριμένα νεοπλασμάτα χρονολογείται από πολλών ετών και είναι συνεχής. Αν κρίνουμε από τα ποσοστά ανταπόκρισης, υπάρχει κάποια ευαισθησία στα φάρμακα που χορηγούμε. Το ερώτημα που τίθεται είναι γιατί μετά την αρχική πολύ καλή ανταπόκριση τα νεοπλασμάτα αυτά κάποια στιγμή υποτροπιάζουν; Μήπως η δόση που χορηγήσαμε δεν ήταν επαρκής; Μπορούμε να την αυξήσουμε; Θα αυξηθεί έτσι η αποτελεσματικότητά τους;

Από την φαρμακολογία είναι γνωστό ότι υπάρχει αναλογία στην σχέση μεταξύ του μεγέθους της χορηγούμενης δόσης και της αύξησης της δραστηριότητας ενός φαρμάκου. Τα αντιβιοτικά για παράδειγμα είναι περισσότερο δραστικά όσο αυξάνεται η δόση τους. Αντίθετα όταν χορηγούνται σε μικρότερες από τις ελάχιστες θεραπευτικές δόσεις είναι δυνατόν να έχουν αρνητική δράση αυξάνοντας την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Μολονότι ότι ισχύει για τα αντιβιοτικά δεν ισχύει υποχρεωτικά και για τα αντινεοπλασματικά φάρμακα, υπάρχουν εν τούτοις ορισμένες αναλογίες. Υπάρχουν όμως και σημαντικές διαφορές. Τα αντιβιοτικά έ-

χουν πολύ μεγάλο θεραπευτικό εύρος σε αντίθεση με τα αντινεοπλασματικά στα οποία η θεραπευτική δόση είναι πολύ κοντά στην ελάχιστη τοξική. Η δοσολογία τους άλλωστε ορίζεται σε μελέτες φάσεως Ι όπου προσδιορίζεται η μέγιστη ανεκτή δόση.

Η προσπάθεια να χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων, από την «συντηρητική» δόση που προκύπτει από τις μελέτες φάσεως Ι και ΙΙ, ήταν λογική προσπάθεια. Η θεωρητική στήριξη σε αυτήν την προσπάθεια προήλθε από υποθέσεις και πειραματικά δεδομένα σχετικά με την κινητική του καρκινικού κυττάρου. Οι μέθοδοι για να χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση επηρεάστηκαν από τις υποθέσεις αυτές και αποδείχθηκαν περυσότερες από μία, ώστε προέκυψε η ανάγκη συγκεκριμένων όρων για την καλύτερη κατανόηση. Η εισαγωγή επίσης στην κλινική πράξη των αυξητικών παραγόντων, τα τελευταία χρόνια, έδωσε, και αυτή, ώθηση προς αυτήν την κατεύθυνση. Όλα αυτά θα αναλυθούν παρακάτω.

Προσπάθειες αύξησης της δοσολογίας και η ορολογία που προέκυψε από αυτές τις προσπάθειες

Οι μελέτες των Skipper και Schabel⁵ και των Teicher et al⁶ αποτελούν τις πρώτες πειραματικές αποδείξεις ότι η δραστικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων αυξάνεται με την αύξηση της δόσης τους. Σε πειραματικά συστήματα, κυρίως σε μη αγγειούμενους όγκους, απέδειξαν ότι υπάρχει μία σχετικά απότομη (steep) συσχέτιση μεταξύ της δόσης και του κυτταρικού θανάτου. Σε αυτές τις μελέτες, ο βαθμός της κλιμάκωσης της δόσης (dose escalation) που απαιτείτο για την εκρίζωση των καρκινικών κυττάρων ήταν σε γενικές γραμμές τυπικός,

ενός μεγέθους λογαριθμικής σειράς. Αυτή η κατάσταση όμως είναι πολύ δύσκολο να επαναληφθεί στην κλινική πράξη κυρίως λόγω της τοξικότητας. Δεν είναι έκπληξη λοιπόν, ότι, όπως θα συζητηθεί, οι μικροί βαθμοί κλιμάκωσης των δόσεων, εντός των συντηρητικών ορίων (δηλαδή σε επίπεδα που δεν απαιτούν αιματολογική υποστήριξη) έχει μέτρια και αντιφατική επίδραση στην ανταπόκριση των νεοπλασμάτων.

Με τις μελέτες τους οι Skipper και Schabel παρείχαν το θεωρητικό υπόβαθρο για το μεγαλύτερο μέρος της σύγχρονης θεραπείας στην κλινική πράξη. Οι ερευνητές αυτοί περιέγραψαν τις καμπύλες ανάπτυξης πειραματικών όγκων οι οποίες ήταν στην ουσία εκθετικές. Ο ρυθμός ανάπτυξης ενός όγκου ήταν σταθερός κατά την διάρκεια της φυσικής του εξέλιξης. Τα πειράματά τους έδειξαν ότι η χημειοθεραπεία εξουδετερώνει ένα σταθερό ποσοστό του αριθμού των κυττάρων, κάτι το οποίο ήταν σε αντίστροφη συσχέτιση με το μέγεθος του όγκου και την δυνατότητα θεραπείας και ότι και τα δύο η δόση και το χρονοδιάγραμμα (schedule) ήταν σημαντικά καθοριστικά στοιχεία του θανάτου των κυττάρων και της εκρίζωσης του όγκου. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων ήταν προφανής⁹.

Το μοντέλο αυτό του «λογαριθμικού θανάτου (Log-kill)» προέβλεπε δραματική επίδραση της βοηθητικής (adjuvant) θεραπείας στο πρώιμο στάδιο του καρκίνου του μαστού, με δεδομένη την δραστικότητα των υπαρχόντων φαρμάκων και των συνδυασμών στην μεταστατική νόσο. Εν τούτοις η πρόβλεψη αυτή δεν αποδείχθηκε στην πράξη. Η βοηθητική θεραπεία είχε πράγματι μία σημαντική δράση, αλλά το μέγεθος του οφέλους

ήταν μικρότερο από το προβλεπόμενο από την θεωρία¹⁰. Παρ' όλα αυτά η απόδειξη ενός σημαντικού οφέλους επιβίωσης για της ασθενείς με καρκίνο μαστού σταδίου I και II¹¹ και καρκίνο του παχέως εντέρου¹² που πήραν βοηθητική θεραπεία, σε πολλές μεγάλες μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών, θα μπορούσε, με την έννοια ότι αυτά τα νοσήματα είναι ανίατα όταν είναι μεταστατικά, να αποτελεί μια επιβεβαιωμένη κλινική απόδειξη ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της δυνατότητας ίασης με χημειοθεραπεία. Εν τούτοις αυτό θα μπορούσε να συσχετίζεται με μηχανισμούς διαφορετικούς από την υπόθεση «λογαριθμικού θανάτου». Για παράδειγμα περισσότερο ομοιογενής αγγείωση των μικρότερων όγκων. Η ικανότητά μας επίσης να υποστηρίξουμε τους ασθενείς κατά την διάρκεια της τοξικότητας έχει αυξηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια. Έτσι οι καθιερωμένες δόσεις, των παλαιότερων ειδικά, χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, μπορεί να μην έχει την ίδια σημασία σήμερα.

Ένταση της δόσης (dose intensity) και πυκνότητα της δόσης (dose density)

Τα φάρμακα στην ογκολογία χορηγούνται σε επαναλαμβανόμενους κύκλους, από συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα και σε καθορισμένες δόσεις. Η ακριβής φύση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της δόσης, του χρονοδιαγράμματος χορήγησης (schedule) και της αποτελεσματικότητας, δεν είναι γνωστή.

Στην προσπάθεια να ποσοτικοποιηθούν αυτές οι μεταβλητές ώστε να είναι δυνατόν να μελετηθούν, δημιουργήθηκε η έννοια της **έντασης της δόσης** (dose intensity). Η ένταση της δόσης παριστά την ποσότητα της δόσης του χορηγου-

μένου φαρμάκου σε σχέση με τον χρόνο και εκφράζεται σε mg/m²/week. Η αλλαγή σε οποιοδήποτε από τα δύο στοιχεία που ορίζουν την ένταση της δόσεως, δηλαδή το μέγεθος της δόσης ανά κύκλο η το χρονικό διάστημα μεταξύ των κύκλων θα αλλάξουν την ένταση ενός συγκεκριμένου σχήματος. Έτσι η ένταση δόσεως μπορεί να διπλασιασθεί είτε διπλασιάζοντας την χορηγούμενη δόση ενώ παραμένει σταθερό το χρονικό διάστημα της χορήγησης, είτε μειώνοντας στο μισό το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων, διατηρώντας όμως σταθερή την χορηγούμενη δόση.

Η έννοια της **πυκνότητας της δόσης** (dose density) εισήχθη για να δώσει έμφαση στο δυνητικά σημαντικό στοιχείο του χρόνου (χρονικού διαστήματος) της εντάσεως της δόσεως. Όσο πιο σύντομα δίδεται μια θεραπεία (δηλαδή σε 2 εβδομάδες αντί για 3 εβδομάδες) τόσο μεγαλύτερη είναι η πυκνότητα της δόσεως.

Η **συνολική δόση** είναι μια άλλη, πιθανώς σημαντική, μεταβλητή, η οποία δεν υπολογίζεται καθόλου η πρέπει να υπολογίζεται ξεχωριστά, σε υπολογισμούς που αφορούν την ένταση της δόσης. Για παράδειγμα οι εντάσεις των δόσεων δύο θεραπευτικών σχημάτων που αποτελούνται από τα ίδια φάρμακα, στις ίδιες δόσεις και χορηγούνται σε ίδια διαστήματα είναι ίδιες, παρά το γεγονός ότι το ένα μπορεί να αποτελείται από 2 κύκλους και το άλλο από 20 κύκλους θεραπείας και η συνολική δόση του πρώτου είναι το ένα δέκατο της συνολικής δόσεως του δεύτερου.

Εάν το προέχον καθοριστικό στοιχείο για τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων είναι η ένταση της δόσης, ανεξάρτητα του τρόπου που η ανεξάρτητα από

την συνολική χορηγούμενη δόση τότε είτε αυξάνοντας την δόση ανά κύκλο είτε μειώνοντας το διάστημα μεταξύ των θεραπειών, θα αναμενόταν ίδια αύξηση της κυτταροτοξικότητας. Αυτές οι υποθέσεις που αφορούν την πιθανή επίδραση στην κλινική πράξη της δόσης και του χρονοδιαγράμματος χορήγησής της θα έπρεπε να ελεγχθούν σε συγκριτικά απλές, μελέτες με τυχαία κατανομή των ασθενών, εναλλάσσοντας κάθε μία μεταβλητή. Τα αποτελέσματα όμως τέτοιων μελετών σε έναν αριθμό διαφόρων τύπων κακοηθειών, ήταν εν τούτοις αντιφατικά και απογοητευτικά.

Εναλλακτικά η αντικαρκινική επίδραση της κάθε μίας μεταβλητής (της δόσης ανά κύκλο, του μεσοδιαστήματος της θεραπείας και της συνολικής δόσης), μπορεί να δρουν μέσω διαφορετικών βιολογικών μηχανισμών. Εάν είναι έτσι η ένταση της δόσης, ενώ παρέχει μία χρήσιμη περίληψη για τα στοιχεία που την αποτελούν, είναι ουσιαστικά η ίδια ένα τεχνητό δημιούργημα. Για να ελέγξει κανείς αυτήν την υπόθεση, και για να εκτιμήσει όλο το εύρος των πιθανών συσχετίσεων δόσης - χρονοδιαγράμματος - ανταπόκρισης, θα απαιτούταν μεγάλες σειρές με πολλαπλά σκέλη και βαθμό πολυπλοκότητας πολύ μεγαλύτερο από τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, στις οποίες έχουν γίνει απλές συγκρίσεις υψηλότερης έναντι χαμηλότερης έντασης δόσης. Επειδή τέτοια συστηματική εκτίμηση αυτών των μεταβλητών είναι απίθανο να γίνει, μία άλλη, λιγότερο αυστηρή μελέτη θα μπορούσε να ελέγξει τα αποτελέσματα ξεχωριστών τυχαιοποιημένων σειρών με δύο σκέλη οι οποίες θα διερευνούν ανεξάρτητα την επίδραση των τριών αυτών μεταβλητών σε μια κατηγορία όγκου.

Σχετικά δεδομένα αυτού του τύπου υπάρχουν για το καρκίνωμα των ωοθηκών.

Στην ανάλυση των μελετών για την ένταση της δόσης είναι επίσης ενδιαφέρον να διακριθούν οι έννοιες μεταξύ της *σχεδιασμένης* ή αλλιώς της *ιδανικής έντασης δόσης* και της *χορηγηθείσας έντασης δόσης*. Η σχεδιασμένη ένταση δόσης είναι η ένταση της δόσης που θα εχορηγείτο αν όλες οι θεραπείες εχορηγούντο στον καθορισμένο χρόνο και την πλήρη δόση. Η *πραγματική ένταση δόσης* υπολογίζεται λαμβάνοντας υπ' όψιν τις απρογραμμάτιστες καθυστερήσεις της θεραπείας και τις μειώσεις των δόσεων λόγω τοξικότητας.

Ο όρος *ενταντικοποίηση της θεραπείας* (treatment intensification) δεν πρέπει να συγχέεται με τον όρο *ενταντικοποίηση της δόσεως* (dose intensification) που χρησιμοποιείται για να περιγράψει είτε την αύξηση της πυκνότητας της δόσης, είτε την αύξηση της έντασης της δόσης. Ένας θεραπευτικός συνδυασμός φαρμάκων μπορεί να *ενταντικοποιηθεί* με την προσθήκη και άλλων δραστικών φαρμάκων. Για παράδειγμα στην 10ετία των 70 και 80 εισήχθησαν αυξημένης πολυπλοκότητας θεραπευτικοί συνδυασμοί που περιείχαν πολλά φάρμακα για την θεραπεία του διάχυτου μη Hodgkin λεμφώματος. Αυτοί οι συνδυασμοί συχνά ονομαζόταν σαν *περισσότερο εντατικοί* από το καθιερωμένο CHOP. Εν τούτοις σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη το CHOP αποδείχθηκε ισοδύναμο με τις πιο *εντατικές* θεραπείες⁷. Είναι φανερό ότι σε αυτήν την μελέτη ελέγχθηκε κάτι άλλο και όχι η *ένταση της δόσης*. Συχνά οι πολύπλοκοι συνδυασμοί φαρμάκων αποδίδουν μικρότερες εντάσεις δόσεων των περισσότερων δραστικών φαρμά-

κών ώστε να μπορέσουν να συμπεριλάβουν και άλλους παράγοντες. Ένας άλλος όρος που έχει προταθεί είναι ο όρος *επιταχυνόμενη θεραπεία* (accelerated treatment).

Οι Hryniuk και οι συνεργάτες του πρόσφατα ανέπτυξαν περισσότερο την έννοια της έντασης της δόσεως προσπαθώντας να ελέγξουν την πυκνότητα της δόσης στους θεραπευτικούς συνδυασμούς με πολλά φάρμακα. Κατ' αρχήν έκαναν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορούσε την θεραπεία με έναν παράγοντα για να καθορίσουν την ένταση της δόσης καθενός παράγοντα που παράγει ανταπόκριση 30%. Καθορίστηκε έτσι η μονάδα της έντασης δόσης. Ακολούθως έκαναν ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων μελετών που αφορούσαν την ένταση της δόσης. Οι εντάσεις των δόσεων κάθε ενός φαρμάκου που περιλαμβάνονταν σε σχήματα με πολλά φάρμακα, εκφράστηκαν σαν κλάσματα των μονάδων εντάσεως της δόσης. Αυτές προστέθηκαν έπειτα για κάθε σκέλος του σχήματος στο οποίο ανήκαν και εκφράστηκαν σαν *άθροισμα της έντασης της δόσης*. Στην συνέχεια, σε αναδρομικές μελέτες βρέθηκε ότι το *άθροισμα της έντασης της δόσης* καθενός θεραπευτικού σχήματος, συσχετιζόταν με την έκβαση της θεραπείας⁸.

Αλλα μοντέλα κινητικής των όγκων και η επίδρασή τους στην λογική της αντινεοπλασματικής θεραπείας

Το μοντέλο των Norton και Simon.

Οι Norton και Simon πρότειναν ένα εναλλακτικό μοντέλο για την κινητική της ανάπτυξης των όγκων, και ένα που ήταν σε κάποια αξιοσημείωτη απόσταση από στο να εξηγήσει γιατί η επίδραση της βοηθητικής χημειοθεραπείας δεν ήταν περισσότερο ουσιαστική. Αυτοί οι

ερευνητές υπέθεσαν ότι οι όγκοι αναπτύσσονται και υποχωρούν σύμφωνα με την κινητική που είχε προβλεφθεί από τον Gompertz¹⁹. Το ουσιαστικό χαρακτηριστικό της ανάπτυξης κατά Gompertz είναι ότι η ο ρυθμός της ανάπτυξης δεν είναι σταθερός όπως είχε προβλεφθεί στο εκθετικό μοντέλο αλλά μάλλον αλλάζει αντίστροφα με το μέγεθος του όγκου. Έτσι, μεγάλοι όγκοι έχουν μικρότερο ρυθμό ανάπτυξης από ότι μικρότεροι όγκοι και γι' αυτό είναι λιγότερο ευαίσθητοι στα κυτταροτοξικά.

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο οι ασθενείς με εμφανή κλινικά καρκίνο πρέπει πρώτα να θεραπεύονται με χημειοθεραπεία για να μειωθεί το φορτίο του όγκου τους. Η μείωση του όγκου τους θα τους φέρει σε πιο χημειοευαίσθητη κατάσταση της καμπύλης ανάπτυξής τους. Η εκρίζωση θα έπρεπε να επιχειρείται σε αυτό το σημείο. Παραδόξως, η ίδια ταχεία ανάπτυξη που αυξάνει την χημειοευαισθησία, θα μπορούσε επίσης, στην περίπτωση πολύ μικρού ποσού υπολοίπων καρκινικών κυττάρων να κάνουν την εκρίζωση πιο δύσκολη, επειδή το έστω και μικρό ποσοστό των υπαρχόντων ήδη, ανθεκτικών στην δεδομένη χημειοθεραπεία κυττάρων, θα πολλαπλασιαστούν ταχέως και αφανώς πριν τον επόμενο κύκλο. Υπέθεσαν ότι ο κυτταρικός θάνατος που επάγεται από την χημειοθεραπεία σχετιζόταν κατευθείαν με το μέγεθος της δόσης αλλά και τον ρυθμό ανάπτυξης του όγκου σε εκείνο το σημείο της καμπύλης ανάπτυξής του¹³.

Την υπόθεση αυτήν προσπάθησαν να εξετάσουν μερικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Το Cancer and Leukemia Group B κατένημε τυχαία ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες να

λάβουν είτε εντατικοποίηση (intensification) (δηλ. χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη) ή συνέχεια με CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φθοριοουρακίλη) σαν συνέχεια της θεραπείας μετά την φάση εισαγωγής με CMF¹⁴. Το Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC) εκτέλεσε, επίσης, μία παρόμοια μελέτη σε ασθενείς με μεταστατική νόσο¹⁵. Αν και οι δύο μελέτες έδειξαν πλεονέκτημα της εντατικοποιημένης θεραπείας, θα μπορούσε να συζητηθεί ότι και στις δύο, στην πραγματικότητα φάνηκε όφελος για τις ανθρακυκλίνες μάλλον, παρά ότι εκτίμησαν το κινητικό μοντέλο.

Το μοντέλο των Goldie και Coldman.

Ένα άλλο θεωρητικό μοντέλο που είχε εφαρμογή στον τομέα της «εντατικοποιημένης» θεραπείας ήταν το μοντέλο των Goldie και Coldman¹⁹. Αυτοί οι ερευνητές υπέθεσαν ότι υπήρχε μια άμεση συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους ενός όγκου και της πιθανότητας να περιέχει ανθεκτικά στα φάρμακα κύτταρα. Επιπρόσθετα η ανθεκτικότητα θα μπορούσε στην πραγματικότητα να αυξηθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας, λόγω επιλογής ανθεκτικού κλώνου. Οι Goldie και Coldman ανέπτυξαν επιχειρήματα για την εισαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερων δραστικών φαρμάκων στους θεραπευτικούς συνδυασμούς, σε μια προσπάθεια να μεγιστοποιήσουμε την ευκαιρία ότι όλοι οι υποκλώνοι θα εκριζωθούν.

Στο γεγονός ότι αλληλοεπικαλυπόμενη τοξικότητα θα εμπόδιζε τέτοιους συνδυασμούς μία άλλη στρατηγική είναι να χορηγούνται εναλλακτικά αγωγές με μη διασταυρούμενη αντίσταση¹⁶. Οι συστάσεις του μοντέλου των Goldie και Coldman ήταν διαφορετικές από εκείνες

των Norton και Simon οι οποίοι υπογράμμισαν την ανάγκη να δίδονται δραστικά φάρμακα στην μέγιστή τους ένταση και κατά τις δύο έννοιες, και της δόσης και του χρονοδιαγράμματος χορήγησης, και μετά να συνεχίζεται η θεραπεία με άλλους δραστικούς παράγοντες οι οποίοι να δίδονται και αυτοί στην μέγιστή τους δόση και ένταση. Οι Buzzone, Bonadonna και συνεργάτες έλεγξαν αυτές τις δύο προσεγγίσεις με μία μελέτη η οποία έμμεσα παρείχε αποδείξεις για εξαρτώμενη από την δόση ανταπόκριση (dose-response effect) στην βοηθητική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Σε αυτήν την μελέτη ασθενείς με καρκίνο του μαστού με τέσσερις τουλάχιστον θετικούς λεμφαδένες μασχάλης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μία από δύο διαφορετικές αγωγές στις οποίες στο ένα σκέλος οι ασθενείς έλαβαν ανθρακυκλίνη σε 4 συνεχόμενους κύκλους και στην συνέχεια 8 κύκλους CMF. Στο άλλο σκέλος η δοξορουβικίνη και το CMF εναλλάσσονταν. Αν και οι σχεδιασμένες δόσεις ήταν ταυτόσημες όπως ήταν και οι σχεδιασμένες εντάσεις δόσεων των δύο σκελών (χρησιμοποιώντας την συνολική διάρκεια της μελέτης σαν τον παρονομαστή - denominator - χρόνο) υπήρξε ένα σημαντικό πλεονέκτημα για το σκέλος διαδοχικής θεραπείας, όπως προέβλεπε το μοντέλο των Norton και Simon¹⁷.

Η σημασία της διατήρησης της καθιερωμένης δόσης και της έντασης της δόσης στην χημειοθεραπεία του καρκίνου

Η ποσοτική φύση της σχέσης δόσης-ανταπόκρισης είναι άγνωστη στην κλινική πρακτική της θεραπείας του καρκίνου. Μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ δόσης και δράσης μπορεί να υπάρχει στο κατώτερο σημείο της καμπύλης αλλά η

καμπύλη μπορεί να γίνεται επίπεδη σε υψηλότερες δόσεις. Εάν είναι έτσι, θα ήταν ουσιαστικό να κατορθώσει κανείς μία ελάχιστη «καθιερωμένη δόση» ή «ένταση δόσης» με σκοπό να πετύχει κλινικό όφελος, αλλά αυξάνοντας την δόση ή την «ένταση της δόσης» πέραν του καθιερωμένου εύρους θα ήταν πιθανό να μην υπάρξει μεγάλη βελτίωση της ανταπόκρισης. Τα περισσότερα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη της υπόθεσης ότι το μέγεθος της δόσης και η «ένταση της δόσης» είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της αντικαρκινικής δράσης έχουν να κάνουν με διαφορές στο κατώτερο σημείο της καμπύλης, που σημαίνει ότι έχουν μελετηθεί οι καθιερωμένες δόσεις έναντι κατωτέρων δόσεων.

Τα στοιχεία αυτά είναι παρ' όλα αυτά σημαντικά και πράγματι θα μπορούσε κάποιος να επιχειρηματολογήσει ότι τα πρώιμα και ποιο ενδιαφέροντα συμπεράσματα από τις διαφωνίες για την ένταση της δόσης ήταν ότι είναι σημαντικό να διατηρεί κανείς την καθιερωμένη δόση και την ένταση της δόσης σε καταστάσεις όπου η ίαση είναι μια λογική αναμονή.

Το Cancer and Leukemia Group B έκανε μια τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες σταδίου II, σχεδιάστηκε να λάβουν χαμηλής, ενδιάμεσης ή υψηλής εντάσεως δόσεις χημειοθεραπείας με CAF (cyclophosphamide, Adriamycin (doxorubicin), 5-fluorouracil). Το σκέλος με την υψηλή ένταση της δόσης υπερείχε σαφώς του σκέλους με την χαμηλή ένταση της δόσης. Υπήρξε τάση (trend) διαχωρισμού και των τριών καμπυλών της επιβίωσης. Είναι φανερό ότι το σκέλος με την υψηλή έ-

νταση της δόσης αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία και ότι το χαμηλής έντασης της δόσης σκέλος είναι σημαντικά μικρότερης έντασης από το καθιερωμένο.

Τα δεδομένα αυτά παρέχουν στέρεες αποδείξεις ότι μειώσεις του μεγέθους των δόσεων ή της έντασης των δόσεων των βοηθητικών (adjuvant) θεραπειών για την θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού δεν πρέπει να γίνονται¹⁸. Κατ' αντιστοιχία στην θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού οι Tannock και συνεργάτες έδειξαν την υπεροχή ενός περισσότερο έντονου σχήματος έναντι μιας αγωγής που ήταν κατώτερης έντασης από την καθιερωμένη¹⁹. Οι μελέτες αυτές είναι ενδεικτικές ότι σε εκείνες τις καταστάσεις όπου η ίαση είναι μια λογική δυνατότητα, εκεί οι μειώσεις του μεγέθους της δόσης ή της έντασης της δόσης θα έπρεπε να αποφεύγονται.

Παράγοντες διέγερσης του αιμοποιητικού

Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι οι παράγοντες διέγερσης των πρώιμων σειρών του αιμοποιητικού θα μπορούσαν να διευκολύνουν την διατήρηση της καθιερωμένης έντασης της δόσης σε καταστάσεις όπου αυτή απειλείτε από ουδετεροπενία και τις επιπλοκές της, ώστε μερικοί κλινικοί θεωρούν τώρα ότι η χρήση τους είναι βασισμένη σε αποδείξεις (evidence-based) σε αυτές τις καταστάσεις²⁰. Παρ' όλα αυτά, οι αποδείξεις ότι υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης με την συστηματική χρήση των αυξητικών παραγόντων (growth factors) του αιμοποιητικού, στην χημειοθεραπεία των συμπαγών όγκων, δεν είναι ακόμη αρκετές.

Η επίδραση της μέτριας αύξησης της δόσης και της «έντασης της δόσης» στην κλινική πράξη

Η δόσεις της χημειοθεραπείας μπορούν να κλιμακωθούν (escalated) με ή χωρίς την υποστήριξη του αιμοποιητικού. Με εξαιρέσεις οι αυξητικοί παράγοντες διευκολύνουν την μέτρια αύξηση της δόσης και της έντασης της δόσης. Το φαινόμενο της μαζικής μυελοκαταστολής και της θρομβοπενίας περιορίζει όμως την χρήση τους στην ενταντικοποίηση (intensification) της χρήσεως των περισσότερων φαρμάκων²¹. Για μερικούς παράγοντες που θεωρείται ότι δεν επηρεάζουν τις πρώιμες σειρές του αιμοποιητικού και οι οποίοι θα μπορούσαν να χορηγηθούν χωρίς αιματολογική υποστήριξη (κυρίως η κυκλοφωσφαμίδα και η ετοποσίδη) οι διεγερτικοί παράγοντες της λευκής σειράς (colony stimulating factors) διευκολύνουν ουσιαστικά την κλιμάκωση της δόσεως²².

Για τους σκοπούς αυτού του τομέα, μέτρια προσοδευτική αύξηση της δόσης ή ενταντικοποίηση ορίζεται η αύξηση της δόσης και/ή της έντασης της δόσης η οποία δεν απαιτεί την υποστήριξη με αυτομεταμόσχευση και θα μπορούσε να περιλαμβάνει και τα δύο, φάρμακα χορηγούμενα μόνα τους ή σε συνδυασμούς τα οποία δίδονται με ή χωρίς αιμοποιητικούς παράγοντες. Ένας μεγάλος αριθμός προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών εξετάζουν τώρα αυτό το θέμα της μέτριας κλιμάκωσης της δόσης ή της ενταντικοποίησης στην κλινική πράξη.

Γενικά, αυτές οι μελέτες παρείχαν οριακά και αντιφατικά αποτελέσματα. Το εύρημα αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένων των αποτελεσμάτων των προκλινικών δοκιμών, τα οποία υπαινίσσονται ότι η εκκρίωση του όγκου απαιτεί

σχετικά ακραίους βαθμούς ενταντικοποίησης.

Νόσος του Hodgkin

Σε πρόσφατη μελέτη της German Hodgkin's Disease Study Group, μία κλιμακούμενη έκδοση της αγωγής BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, procarbazine) συγκρίθηκε με το καθιερωμένο BEACOPP και το COPP/ABVD (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, procarbazine/doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine). Και οι δύο αγωγές BEACOPP ήταν ανώτερες του COPP/ABVD, και το ενταντικοποιημένο BEACOPP ήταν ανώτερο του καθιερωμένου²³. Στην οξεία μυελοειδή λευχαιμία, υψηλή δόση κυτοσίνης-αραβινοσίδης αποδείχθηκε ανώτερη της συντηρητικής δόσεως²⁴. Στους ασθενείς με επιθετικό μη-Hodgkin λέμφωμα, μέτρια ενταντικοποιημένες αγωγές δεν έδειξαν σε όλες τις περιπτώσεις σταθερά όφελος²⁵.

Καρκίνωμα των ωθηκών

Όπως συζητήθηκε παραπάνω στο τμήμα για την «ένταση της δόσης», φαίνεται, 12 μελέτες με τυχαία κατανομή των ασθενών σε ασθενείς με καρκίνωμα της ωθήκης, ότι μέτριες ενταντικοποιήσεις των δόσεων, είχε μικρή μόνο επίδραση της θεραπείας στην επιβίωση.

Μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού

Η κλιμάκωση/ενταντικοποίηση της δόσης μελετήθηκε εκτεταμένα στο μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού^{26,27,28}. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, οι περισσότεροι έντονοι αγωγές παρείχαν υψηλότερο ποσοστό ανταποκρίσεων, με λιγότερο σταθερή επίδραση στην επιβίωση. Από την άποψη της ουσιαστικά ανακουφιστικής φύσης της χημειοθεραπείας στο μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού, η χρήση της θερα-

πείας με μέτρια κλιμάκωση της δόσης πρέπει να θεωρείται ερευνητική.

Πρώιμο καρκίνωμα του μαστού και η βοηθητική (adjuvant) χημειοθεραπεία

Η χρήση μέτριας ενταντικοποίησης της δόσης στην βοηθητική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού ερευνήθηκε επίσης σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Πρόσφατα, μία μελέτη του Cancer and Leukemia Group B, στην οποία ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες προγραμματίστηκαν κατόπιν τυχαίας επιλογής να λάβουν ένα από τρία επίπεδα δόσεως δοξορουβικίνης, απέτυχαν να αποδείξουν οποιαδήποτε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των τριών σκελών της μελέτης²⁹. Το National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project τοποθέτησε με τυχαία επιλογή ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες σε ένα από τρία επίπεδα δόσεων σταθεροποίησης (consolidation) με κυκλοφωσφαμίδη που ακολουθούσε εισαγωγή (induction) βασιζόμενη σε ανθρακυκλίνη, και απέτυχε και αυτή να αναδείξει οποιαδήποτε υπεροχή για την ενισχυμένη θεραπεία³⁰. Οι Levine και συνεργάτες κατένημαν τυχαία ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου II να πάρουν είτε την συντηρητική θεραπεία ή μία σύντομη ενταντικοποιημένη αγωγή. Δεν αποδείχθηκε πλεονέκτημα για την ενταντικοποιημένη αγωγή³¹. Οι Bonnetterre και συνεργάτες κατένειμαν τυχαία ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες να πάρουν ένα από δύο επίπεδα δόσεων από το FEC (cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil) και ανέφεραν ανώτερη επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν την αγωγή με την υψηλότερη δόση³². Από την άποψη της αντιφατικότητας αυτών των αποτελεσμάτων, η χρήση χημειοθεραπείας με μέτρια κλιμάκωση των δόσεων

η με αυξημένη «ένταση της δόσης» στην βοηθητική θεραπεία του καρκίνου του μαστού δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι βασίζεται σε αποδείξεις (evidence-based).

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, είναι ένας άλλος τύπος καρκίνου στον οποίο η κλιμάκωση των δόσεων ή η αύξηση της έντασης της δόσης μελετήθηκε εκτεταμένα, χωρίς στερεές αποδείξεις ότι υπάρχει κλινικό όφελος. Μερικές μελέτες ήταν απόλυτα αρνητικές, άλλες υπαινίχθησαν μέτριο όφελος στην ανταπόκριση³³, και λίγες υπαινίχθησαν όφελος επιβίωσης³⁴. Μέχρι σήμερα στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα, δεν υπάρχει ακόμη συμφωνία ότι η ενταντικοποιημένη χημειοθεραπεία προσφέρει κάποιο όφελος.

Η κλιμάκωση των δόσεων μελετήθηκε επίσης στο καρκίνωμα του όρχεως³⁵, στο καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο³⁶, στα σαρκώματα³⁷ και άλλους όγκους, χωρίς απόδειξη ότι υπάρχει κάποια υπεροχή έναντι της συντηρητικής θεραπείας για όλα αυτά τα νεοπλασμάτα.

Συνοπτικά, με την εξαίρεση της χρήσης του cytosar σε υψηλή δόση, στα πλαίσια της θεραπείας σταθεροποίησης στους ασθενείς με οξεία λευχαιμία που είναι σε ύφεση και τώρα, πιθανώς, την χρήση ενταντικοποιημένου BEACOPP στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Hodgkin, μέτρια κλιμάκωση ή ενταντικοποίηση της δόσης δεν μπορεί να συστηθεί στην χημειοθεραπεία του καρκίνου. Εν τούτοις, είναι φανερό ότι ο βαθμός της αύξησης της έντασης της δόσης ή της κλιμάκωσης της δόσης ο οποίος έγινε κατορθωτός στις περισσότερες από τις προοπτικές μελέτες που αναφέρθηκαν απέχει αρκετά από την αύξηση η οποία προβλέφθηκε ότι είναι α-

ναγκαία για την εκρίζωση του όγκου σύμφωνα με τις προκλινικές αποδείξεις των ερευνητών που αναφέρθηκαν νωρίτερα.

Χημειοθεραπεία πολύ υψηλών δόσεων με υποστήριξη του αιμοποιητικού με αυτόλογη μεταμόσχευση παρέχει μεγαλύτερη προσέγγιση των επιπέδων των δόσεων που επιτεύχθηκαν σε εκείνα τα πειράματα, και αυτή η προσέγγιση έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης.

Προς το παρόν, τα δεδομένα από τεκμηριωμένες, τυχαιοποιημένες μελέτες δεν υποστηρίζουν την καθημερινή χρήση τέτοιων θεραπειών σε οποιαδήποτε μη αιματολογική κακοήθεια. Εν τούτοις, είναι πιθανόν ότι η δεσπόζουσα στρατηγική υψηλής δόσης που μελετήθηκε ως σήμερα, δηλαδή η χρήση ενός κύκλου υψηλής δόσης θεραπείας, σαν ένας τρόπο σταθεροποίησης (consolidation) μετά την συντηρητική θεραπεία, είναι αμφισβητούμενη.

Η χρήση πολλαπλών κύκλων υψηλής δόσης χημειοθεραπείας ως κατεξοχήν θεραπεία σε μερικά χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα φαίνεται ότι έχει μια ισχυρότερη θεωρητική λογική³⁸ και είναι αντικείμενο των σύγχρονων μελετών στο καρκίνωμα του μαστού³⁹ και των ωοθηκών⁴⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ann Int Med, 1977;87:293-8
2. Ann Int Med, 1970; 73: 891-5
3. Lancet 1975;1: 248-50
4. Ped Clin North Am, 1988; 35: 903-919

5. Cancer Medicine. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988: 663-84
6. Cancer Research, 1988; 48: 94-100
7. NEJM, 1993; 328: 1002-6
8. J Clin Oncol, 1998; 16: 3137-47
9. Cancer Medicine. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988: 663-84
10. Cancer Treat Rep, 1986; 70: 163-9
11. Lancet, 1992; 339: 1-15
12. J Clin Oncol, 1999;17: 1339-49
13. Nature (London), 1976; 264: 542-5
14. J Clin Oncol, 1996; 14: 1589-98
15. Ann Oncol, 1990; 1: 36-44
16. Cancer Treat Rep, 1979; 63: 1727-73
17. J Clin Oncol, 1994; 9: 2134-40
18. NEJM, 1994; 330: 1253-9
19. J Clin Oncol, 1988; 6: 1377-87
20. J Clin Oncol, 1996; 14: 1957-60
21. J Clin Oncol, 1992; 10: 1352-8
22. J Clin Oncol, 1992, 10; 1955-62
23. Ann Oncol, 1998; 9 (Suppl 5): S67-71
24. Blood, 1996; 87: 1710-17
25. Proc ASCO, 1991; 10: 272a
26. J Clin Oncol, 1996, 14: 1146-55
27. J Clin Oncol, 1987; 5: 178-84
28. Brit J Cancer, 1994; 69: 385-91
29. Proc ASCO, 1998; 17: 101a
30. J Clin Oncol, 1997; 15: 1858-69
31. J Clin Oncol, 1990; 8: 1217-25
32. Proc ASCO, 1998; 17: 124a
33. J Clin Oncol, 1998; 16: 2126-32
34. Sem Oncol, 1998; 25: (Suppl. 4): 12-18
35. J Clin Oncol, 1988; 6: 1031-40
36. J Clin Oncol, 1993; 11:408-14
37. Sem Oncol, 1999; 26: 119-33
38. Ann Oncol, 1995; 6 (Suppl. 4): S21-6
39. Proc ASCO, 1994; 13: 110
40. JNCI, 1992; 84: 1935-6