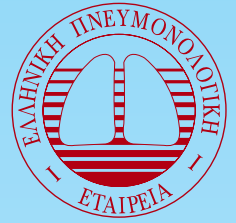


ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΗΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2002

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ 2001-2002

Πρόεδρος: Π. Μπεχράκης
Αντιπρόεδρος: Ν. Καρβουνάς
Γ. Γραμματέας: Ν. Αναγνωστοπούλου
Ειδ. Γραμματέας: Κ. Γουργουλιάνης
Ταμίας: Π. Γιαμπουδάκης
Μέλη: Σ. Κωνσταντόπουλος
Ν. Μαγκίνα

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Ζαρογουλίδης Κωνσταντίνος
Τσιαφάκη Ξανθή
Παπαδάκης Εμμανουήλ
Ράπη Αγγελική

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Αναγνωστοπούλου Ουρανία
Ράπη Αγγελική

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας απεφάσισε την επανέκδοση των τευχών «ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ». Η προσπάθεια ενημέρωσης του Ιατρικού Κόσμου σε πνευμονολογικά θέματα γενικού ενδιαφέροντος συνεχίζεται σήμερα με τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Ο καρκίνος του πνεύμονα εξακολουθεί να αποτελεί υγιεινομικό πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο και είναι ένα από τα κύρια αντικείμενα που καλύπτουν την καθημερινή κλινική δραστηριότητα των Πνευμονολόγων. Πρόοδοι γίνονται συνεχώς τόσο σε διαγνωστικό όσο και σε θεραπευτικό επίπεδο.

Μέσα στις σελίδες του εγχειριδίου αυτού οι πνευμονολόγοι θα έχουν την ευκαιρία να εμπλουτίσουν τις γνώσεις τους με τα βασικά στοιχεία γύρω από τη θεραπευτική αντιμετώπιση του πνευμονικού καρκίνου.

Το Δ.Σ. της Ε.Π.Ε. θα ήθελα να συγχαρεί την ομάδα εργασίας καρκίνου για την τόσο εμπειριστατωμένη παρουσίαση της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του πνεύμονα.

Η συχνή ενημέρωση των πνευμονολόγων είναι καθήκον όλων μας. Η προσπάθεια αυτή στηρίζεται στην εκπαιδευτική χορηγία της Εταιρείας ASTRAZENECA την οποία και ευχαριστούμε θερμά.

*Με συναδελφικούς χαιρετισμούς
το Δ.Σ.
της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	
<i>Αγγελική Ράπη</i>	5
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΒΡΟΓΧΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	
<i>Μανώλης Παπαδάκης</i>	9
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ	
<i>Κωνσταντίνος Ζαρογουλίδης</i>	14
ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
<i>Ξανθή Τσιαφάκη</i>	19

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Αγγελική Ράπτη

Αναπληρώτρια Διευθύντρια 8ης Πνευμονολογικής Κλινικής ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

Ο καρκίνος του πνεύμονα βρίσκεται στην τρίτη θέση από άποψη συχνότητας, μετά τον καρκίνο του προστάτη και του μαστού, αλλά αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο για άνδρες και γυναίκες στον δυτικό κόσμο. Τα χαμηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης (14%) οφείλονται στη μη έγκαιρη διάγνωση, την αυξημένη συχνότητα γρήγορης διασποράς του καρκίνου και την αδυναμία της χημειοθεραπείας να αντιμετωπίσει ριζικά την προχωρημένη συστηματική νόσο.

Λιγότεροι από το 25% των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) προσέρχονται στα στάδια I και II της νόσου, όπου υπάρχει πραγματική δυνατότητα αντιμετώπισης με χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Επιπλέον μόνο οι μισοί περίπου απ' αυτούς παραμένουν ελεύθεροι νόσου για 5 χρόνια.¹ Η πλειοψηφία των υποτροπών αφορά απομεμακρυσμένες μεταστάσεις πράγμα που υποδεικνύει ότι η συστηματική θεραπεία είναι απαραίτητη σε οποιοδήποτε στάδιο του ΜΜΚΠ για τη θεραπευτική του αντιμετώπιση και την αύξηση της επιβίωσης².

Προεγχειρητική συμπληρωματική (neoadjuvant) Χημειοθεραπεία

Η χειρουργική εξαίρεση του ΜΜΚΠ έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την επιβίωση στα στάδια I και II της νόσου. Ο συνδυασμός διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων, όπως χειρουργείου, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, παρ' ότι αύξησε τα ποσοστά ανταπόκρισης δεν φάνηκε να έχει ανάλογη επίδραση στην επιβίωση. Αντίθετα η neoadjuvant χημειοθεραπεία με σισπλατίνη φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωση στο στάδιο IIIA του ΜΜΚΠ (από 10%-15% σε 25%-30%).

Η θεωρητική βάση της neoadjuvant χημειοθεραπείας είναι ότι: 1) προκαλεί μείωση του όγκου και κάνει ευκολότερη τη χειρουργική εξαίρεσή του, 2) ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο απομεμακρυσμένων μικρομεταστάσεων και επέκτασης της νόσου στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, 3) είναι δυνατή η παθολογοανατομική αξιολόγηση της ανταπόκρισης. Για τους λόγους αυτούς η neoadjuvant ΧΜΘ έχει μελετηθεί αρκετά στο στάδιο IIIA του ΜΜΚΠ. Στις περισσότερες μελέτες φάσης II η χορήγηση συνδυασμών με σισπλατίνη αποτελεί τον κανόνα. Ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών

κύκλων είναι δύο ή τρεις και αρκετοί ερευνητές χορηγούν επιπρόσθετα δύο έως τέσσερις κύκλους μετά το χειρουργείο. Το κοινό συμπέρασμα αυτών των μελετών είναι ότι η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας είναι καλύτερη απ' ό,τι στο στάδιο IV της νόσου. Η συνολική ανταπόκριση ξεπερνάει το 50% με ιστολογικά τεκμηριωμένη πλήρη ανταπόκριση περίπου 10%. Η συχνότητα της προόδου της νόσου κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας είναι εξαιρετικά μικρή (3%-5%) ενώ τα ποσοστά πλήρους εξαιρεσιμότητας του όγκου ξεπερνούν το 50%.

Τα πιο ελπιδοφόρα αποτελέσματα με χορήγηση neoadjuvant χημειοθεραπείας προέρχονται από δύο μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες (περίπου 30 ασθενείς σε κάθε ομάδα) που συνέκριναν ΧΜΘ και χειρουργείο με χειρουργείο μόνο σε ασθενείς με νόσο IIIA N2. Στην πρώτη μελέτη ο Rossel και συν.³ χορήγησαν τρεις κύκλους χημειοθεραπείας με μιτομυσίνη-ιφωσφαμίδη-σισπλατίνη ανά 3-εβδομάδες πριν το χειρουργείο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ακτινοθεραπεία στο θώρακα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η επιβίωση των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με αυτούς που χειρουργήθηκαν μόνο (26 μήνες έναντι 8 p<0.001) πράγμα που οδήγησε σε σύντομη διακοπή της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτά έμειναν σταθερά στην ανάλυση που έγινε 7 χρόνια μετά.⁴

Η δεύτερη μελέτη έγινε από τον Roth και συν.⁵ Το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν κυκλοφωσφαμίδη-ετοποσίδη και σισπλατίνη ανά 4 εβδομάδες και χορηγήθηκαν τρεις κύκλοι πριν το χειρουργείο και άλλοι τρεις μετά, στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη ΧΜΘ και είχαν πλήρη εξαίρεση του όγκου. Οι ασθενείς που έλαβαν ΧΜΘ είχαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μέση επιβίωση (64 μήνες έναντι 11 p<0.008). Η πενταετής επιβίωση ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της χημειοθεραπείας (36% έναντι 15%). Από το 1991 έως το 1997 μία τυχαίοποιημένη Γαλλική μελέτη⁶ συνέκρινε neoadjuvant χημειοθεραπεία με χειρουργείο σε 373 ασθενείς με νόσο σταδίου I (εκτός T1N0), II και IIIA. Η χημειοθεραπεία περιελάμβανε δύο κύκλους με μιτομυσίνη-ιφωσφαμίδη-σισπλατίνη ανά 3-εβδομάδες. Οι ασθενείς που ανταποκρίνονταν στη θεραπεία έπαιρναν άλλους δύο κύκλους μετά το χειρουργείο. Όλοι οι ασθενείς με T3 ή N₂ νόσο έλαβαν ακτινοθεραπεία μετά το χειρουργείο. Στην ομάδα της ΧΜΘ η μέση επιβίωση ήταν κατά 11 μήνες μεγαλύτερη, σε σχέση με αυτούς που χειρουργήθηκαν μόνο, ενώ τα ποσοστά τριετούς επιβίωσης ήταν 52% έναντι 41% αντίστοιχα. Κατά την ανάλυση ανάλογα με το στάδιο, ο κίνδυνος θανάτου στην ομάδα της neoadjuvant ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος. Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες neoadjuvant χημειοθεραπείας βρίσκονται σε εξέλιξη, στα στάδια IIB και IIIA της νόσου με κύριο ερώτημα την αύξηση της επιβίωσης. Η EORTC έχει ήδη ξεκινήσει μία τυχαίοποιημένη μελέτη (08941) στην οποία ασθενείς σταδίου IIIA N₂ παίρνουν τρεις κύκλους χημειοθερα-

πείας και όσοι ανταποκρίνονται τυχαιοποιούνται σε χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία. Η επιλογή της ΧΜΘ γίνεται από τους ερευνητές αλλά πρέπει να περιέχει σισπλατίνη.

Το London Lung Cancer Group στα πλαίσια της Big Lung Trial αξιολογεί από το 1996 τη χορήγηση neoadjuvant χημειοθεραπείας στα στάδια I, II και IIIA της νόσου σε σχέση με χειρουργείο. Παρόμοιες μελέτες έχουν ξεκινήσει από το Southwest Oncology Group (SWOG 9901), το Lung Cancer Group του MRC (LU22), μία Ισπανική, δύο Ιταλικές ομάδες και το Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT). Τό National Cancer Institute High Priority North American Intergroup στη μελέτη 0139 χορηγεί συγχρόνως ακτινοθεραπεία και cisplatin/etoposide και στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε χειρουργείο ή συνέχιση ακτινοθεραπείας μέχρι 61Gy. Το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center στη Νέα Υόρκη, το Swiss Group for Clinical Cancer Research και η Ισπανική ομάδα για τον καρκίνο του πνεύμονα έχουν ξεκινήσει παρόμοιες μελέτες neoadjuvant χημειοθεραπείας με cisplatin/docetaxel/gemcitabine.

Μετεγχειρητική Χημειο-ακτινοθεραπεία

Τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν συνδυασμό χημειοακτινοθεραπείας με ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) σε ασθενείς σταδίου IIIB ΜΜΚΠ έδειξαν ότι η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία με σισπλατίνη αυξάνει την επιβίωση⁹. Όταν η ΧΜΘ και ΑΚΘ χορηγήθηκαν συγχρόνως παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής¹³. Δυστυχώς τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις⁹ αυτών των μελετών δεν έδειξαν ότι ο συνδυασμός χημειο-ακτινοθεραπείας αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς σταδίου I και II ΜΜΚΠ μετά από πλήρη εξαίρεση του όγκου.

Η μελέτη 711 από το Lung Cancer Study Group¹⁴ που συνέκρινε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία με συνδυασμό μετεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας, σε μη πλήρως εξαιρεθέν ΜΜΚΠ σταδίου IIIA, δεν έδειξε να προσθέτει τίποτα η ΧΜΘ στον τοπικό έλεγχο της νόσου, (10% έναντι 12%) ενώ αντίθετα είχε θετικό αποτέλεσμα στην υποτροπή απομεμακρυσμένων μεταστάσεων (29% έναντι 34% $p=0.04$).

Μελέτες με χρήση των νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων στα πρώτα στάδια του ΜΜΚΠ θα πρέπει να γίνουν στο μέλλον.

Μετεγχειρητική συμπληρωματική (adjuvant) Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία του θώρακα έχει χρησιμοποιηθεί πριν και μετά το χειρουργείο χωρίς να βελτιώνει την επιβίωση όπως έδειξαν πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις⁹. Εξάλλου σύμφωνα με τον Wagner και συν.¹⁵ η χορήγηση ακτινοβολίας πριν το χειρουργείο > 45 Gy αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνη ή με χημειοθεραπεία.

Η ακτινοθεραπεία μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς μειώνει τη συχνότητα τοπικής υποτροπής. Επειδή η τοπική υποτροπή συνήθως προκαλεί συμπτώματα και αυξάνει τη νοσηρότητα του ασθενούς μερικοί ερευνητές χορηγούν ακτινοθεραπεία σαν ρουτίνα μετά το χειρουργείο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με N₂ νόσο όπου η τοπική υποτροπή είναι συχνότερη. Μία πρόσφατη όμως μετα-ανάλυση¹⁶ όλων των τυχαιοποιημένων μελετών με χρήση adjuvant ακτινοθεραπείας, με 2.128 ασθενείς, έδειξε ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μείωσε στατιστικά σημαντικά την επιβίωση.

Χημειοθεραπεία προχωρημένου ΜΜΚΠ (στάδια IIIB - IV)

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τον τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ΜΜΚΠ (III B), ενώ η χημειοθεραπεία αποτελεί τη μόνη θεραπευτική προσέγγιση για το στάδιο IV της νόσου. Η εισαγωγή της πλατίνας στη θεραπεία του ΜΜΚΠ το 1980 αύξησε τη μέση επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο σε 6,5 μήνες και την επιβίωση ενός έτους σε 25%. Από τότε τα πλατινούχα σκευάσματα αποτελούν τη βάση όλων των χημειοθεραπευτικών συνδυασμών για τον ΜΜΚΠ. Νεώτεροι παράγοντες όπως ταξάνες (docetaxel-*rac*litaxel), γεμισιταμπίνη, βινορλεμπίνη και ιρινοτεκάν έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια με πλατίνη και φαίνεται ότι έχουν θετική επίδραση στην επιβίωση (ενός έτους επιβίωση 35%-50%)¹⁷. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες^{18,19} φάσης III που συνέκριναν μονοθεραπεία με σισπλατίνη και συνδυασμό σισπλατίνης με έναν από τους νεώτερους παράγοντες, όπως βινορλεμπίνη, γεμισιταμπίνη ή τιραπαζαμίνη έχουν δείξει ότι οι "διπλές" υπερέρχουν της μονοθεραπείας.

Το Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)²⁰ συνέκρινε το συνδυασμό cisplatin/etoposide με δύο διαφορετικούς συνδυασμούς *rac*litaxel/cisplatin (*rac*litaxel 135 ή 250mg/m²) και βρήκε ότι η "διπλέτα" *rac*litaxel (250mg/m²)/cisplatin υπερέρχει όσον αφορά την ανταπόκριση (27,7% έναντι 12,4% και 25,3 αντίστοιχα) και τη μεση επιβίωση (10 μήνες έναντι 7,6 και 9,5 μήνες). Η ίδια ομάδα στη μελέτη E1594 συνέκρινε τον παραπάνω συνδυασμό *rac*litaxel/cisplatin με cisplatin/gemcitabine, cisplatin/docetaxel και carboplatin/*rac*litaxel με κύριο στόχο την επιβίωση²¹. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συνδυασμών όσον αφορά την επιβίωση. Ο συνδυασμός cisplatin/gemcitabine είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου και αριθμητικά αυξημένη δύο ετών επιβίωση σε σχέση με *rac*litaxel/cisplatin. Ο συνδυασμός carboplatin/*rac*litaxel παρουσίασε τη μικρότερη αιματολογική τοξικότητα αλλά τη μεγαλύτερη νευροτοξικότητα. Το σχήμα cisplatin/docetaxel αποδείχθηκε ένας ισχυρός συνδυασμός με αποδεκτή τοξικότητα. Μία σειρά μελετών φάσης II που έχουν επίσης αξιολογήσει το παραπάνω σχήμα (docetaxel 100 mg/m² - cisplatin 75 mg/m²) βρήκαν ανταπό-

κριση από 27,4% έως 52% και μέση επιβίωση από 6 έως 13,4 μήνες.^{22,23} Πρόσφατες μελέτες εξάλλου έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός docetaxel/carboplatin είναι εξίσου δραστήσιος (μέση επιβίωση 13,9 μήνες, ενός έτους επιβίωση 52%) χωρίς να αυξάνεται η τοξικότητα. Η Ελληνική συνεργατική ομάδα για τον καρκίνο του πνεύμονα σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη²⁴ όπου έλαβαν μέρος 298 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙΒ-ΙV συνέκρινε έναν μη πλατινούχο συνδυασμό gemcitabine/docetaxel με cisplatin/docetaxel. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των συνδυασμών όσον αφορά την ανταπόκριση (31% έναντι 32% αντιστοίχα) και την επιβίωση (μέση επιβίωση 10 μήνες, ενός έτους 42% έναντι 9 μήνες και 38% αντιστοίχα). Παρόμοια μελέτη από τον Κοσμίδη και συν.²⁵ που συνέκρινε gemcitabine/raclitaxel και carboplatin/raclitaxel δεν έδειξε επίσης διαφορά στην ανταπόκριση (36,5% έναντι 28,7%) και την επιβίωση (12,3 μήνες έναντι 10,7) μεταξύ των δύο ομάδων.

Η προσθήκη ενός τρίτου δραστήσιου χημειοθεραπευτικού παράγοντα στη 'διπλέτα' cisplatin/docetaxel, όπως βινορελμπίνη, γεμισιταμίνη ή ιφωσφαμίδη αυξάνει την ανταπόκριση όπως έδειξαν πρόσφατες μελέτες, αυξάνεται όμως παράλληλα και η τοξικότητα ενώ είναι αβέβαιο αν βελτιώνει την επιβίωση.

Μία μελέτη²⁶ φάσης ΙΙΙ που δημοσιεύτηκε πρόσφατα συνέκρινε μονοθεραπεία με docetaxel 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες με την καλλίτερη υποστηρικτική αγωγή σε 207 ασθενείς. Το docetaxel είχε θετική επίδραση στην επιβίωση στον ένα χρόνο (25% έναντι 16% $p=0,04$) και στους 20 μήνες (12% έναντι 0% $p=0,04$). Η σύγκριση με άλλες μελέτες χημειοθεραπείας έναντι υποστηρικτικής αγωγής σε προχωρημένο ΜΜΚΠ έδειξε υπεροχή του docetaxel όσον αφορά την ανακούφιση από τα συμπτώματα. Μελέτες φάσης ΙΙ έχουν δείξει ανταπόκριση 30% και ενός έτους επιβίωση περίπου 40% μετά μονοθεραπεία με docetaxel. Το gemcitabine έχει χορηγηθεί επίσης σαν μονοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στο στάδιο ΙΙΒ της νόσου με ανταπόκριση 61% και διάστημα χωρίς υποτροπή 9 μήνες.

Με βάση τα δεδομένα αυτών των μελετών τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν στο μέλλον είναι ο ρόλος των μη πλατινίου συνδυασμών, αν υπερτερεί η χορήγηση δύο, τριών φαρμάκων ή η μονοθεραπεία με ένα δραστήσιο φάρμακο ή εάν τέλος θα πρέπει να στραφούμε στις νέες βιολογικές θεραπείες που είναι πλέον δυνατές με την ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας. Μελέτες έχουν ήδη ξεκινήσει αξιολογώντας τις νέες μεθόδους όπως αντι-αγγειογένεση, αναστολή αυξητικών παραγόντων και αύξηση της απόπτωσης. Μία μέθοδος αναστολής της αγγειογένεσης είναι η χρήση των αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνών. Μία μελέτη φάσης ΙΙΙ που αξιολόγησε το AG3340 έναν αναστολέα μεταλλοπρωτεϊνών έχει ήδη κλείσει και αναμένονται τα αποτελέσματα. Το marimastat ένας άλλος αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών, επίσης αξιολογείται σε ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙΙΑ-Β. Ένας άλλος παράγοντας που

αναστέλλει την αγγειογένεση είναι ένα αντίσωμα που δρα έναντι του ενδοθηλιακού υποδοχέα για τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία²⁷ και παρόμοια μελέτη φάσης ΙΙΙ βρίσκεται σε εξέλιξη με χορήγηση χημειοθεραπείας και τυχαίοποίηση στη συνέχεια των ασθενών σε αντιVEGF ή παρακολούθηση. Άλλες μελέτες αξιολογούν τη δραστηριότητα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα στην αναστολή της ανάπτυξης του όγκου. Έχει βρεθεί ότι 50% με 60% του ΜΜΚΠ εμφανίζει μεταλλάξεις p53 που οδηγούν σε διαταραχή της απόπτωσης. Θεωρείται πιθανό ότι η μειωμένη απόπτωση είναι ένας λόγος που ο όγκος εμφανίζει ανθεκτικότητα στη χημειο- και ακτινοθεραπεία. Αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να βρουν τρόπους για να αυξήσουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Ένας τρόπος που έχει μελετηθεί είναι η εισαγωγή στον όγκο φυσιολογικού p53 χρησιμοποιώντας ιούς σαν μεταφορικό μέσο. Αντικειμενική μείωση του όγκου έχει παρατηρηθεί μέσω βρογχοσκοπίου μετά την απ' ευθείας χορήγηση στον όγκο του p53²⁸.

Η συνεχής ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας πιθανόν να οδηγήσει στο μέλλον σε εξατομικευση της θεραπείας με συνδυασμό χημειοθεραπευτικών και βιολογικών παραγόντων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-17, 1997
2. Mountain CF, McMartey MJ, Frazier OH. Current results of surgical treatment for lung cancer. *Cancer Bull* 32:105-108, 1980
3. Rossel R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell-lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153-158, 1994
4. Rossel R, Gomez-Codina J, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell-lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 26: 7-14, 1999
5. Roth J, Fossella F, Komaki R: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non-small-cell-lung cancer. *J Natl Cancer Inst*: 86 : 673-680, 1994
6. Depierre A, Milleron B, Moro D et al: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I, II, IIIA non-small-cell-lung cancer. The French experience. *Proc AM Soc Clin Oncol* 18:465a, 1999 (abstr 1792)
7. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M et al: Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell-lung cancer. a randomized study. *J Clin Oncol* 10:1927-1932, 1992
8. Feld R, Rubenstein L, Thomas P et al: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell-lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:299-306, 1993
9. Non-small-cell-lung cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small-cell-lung cancer: meta-analysis using

- updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* ; 311:899-909, 1995
10. Takada F, Yanagihara K, Ohtake Y et al: p53 status predicts the efficacy of postoperative oral administration of tegafur for completely resected non small-cell-lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* ;90:432-438,1999
 11. Schiller J, Adak S, Feins R et al: prognostic significance of p53 and k-ras mutations in primary resected non-small-cell-lung cancer: preliminary results of a prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy(Intergroup trial 0115). *Proc Am Soc Clin Oncol*;18:464A,1999
 12. Keller S, Adak S, Wagner H et al: prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIA non-small-cell-lung cancer: an Intergroup trial (E3590)(abstr 1793). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:645A, 1999
 13. Schacke-Koning C, Van Den Bogaert W, Dalesio O et al: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell-lung cancer. *Nengl J Med*; 326:524-530, 1992
 14. The Lung Cancer Study Group. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell-lung cancer. *J Clin Oncol*; 6:9-17, 1988
 15. Wagner H Jr, Lad T, Piantadosi S. Randomized phase II evaluation of preoperative radiation therapy and preoperative chemotherapy with mitomycin C, vinblastine and cisplatin in patients with technically unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell-lung cancer. *LCSG 881. Chest* 106(suppl): 348s-354s,1994.
 16. Stewart LA, Burdett S, Souhami RL. Postoperative radiotherapy (PORT) in non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis using individual patients data from randomized clinical trials. *MRC cancer trials office, Cambridge,UK. University College London Medical School, London, UK. Proc Am Soc Clin Oncol*. 17:457A, 1999
 17. Bunn PA Jr, Vokes EE, Langer CJ et al: An update of North American randomized studies in non-small-cell-lung cancer. *Semin Oncol* 25 (supl 9):2-10, 1998
 18. Sandler AB, Nemunitis J, Denham C, et al: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell-lung cancer. *J Clin Oncol* 18:122-130, 2000
 19. Von Pawel J, von Roemeling R. Survival benefit from Tirazone tm (tirapazamine) and cisplatin in advanced non-small-cell-lung cancer patients. Final results from the international phase III Catapult trial. *J Clin Oncol* 18:1351-1359, 2000
 20. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell-lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18:623-631, 2000
 21. Shiller JH, Hrrington D, Sandler A, et al: A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell-lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:1A (abstr #2), 2000
 22. Belani CP, Bonomi P, Dobbs TW, et al: Docetaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell-lung cancer: a multicenter phase II trial. *Clin Lung Cancer* 1(2): 144-150, 1999
 23. Georgoulas B, Androulakis N, Dimopoulos AM, et al: First line treatment of advanced non-small-cell-lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 9:331-334, 1998
 24. Georgoulas B, Papadakis E, Alexopoulos A. Docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell-lung cancer
 25. Kosmidis PA. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell-lung cancer: a preliminary analysis. *The Hellenic Cooperative Oncology Group Lung Cancer* 29(supl 2):147, 2000
 26. Roszkowski K. Taxotere versus best supportive care in chemonaive patients with unresectable non-small-cell-lung cancer. Final results of the phase III study. *Eur J Cancer* 35(supl 4): S246 (abstr #976), 1999
 27. Zhu Z, Wiite L: Inhibition of tumor growth and metastases by targeting tumor-associated angiogenesis with antagonists to the receptors of vascular endothelial growth factor. *Invest New Drugs* 17: 195-212, 1999
 28. Swisher S, Roth JA, Nemunitis A, et al: Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell-lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:763-771,1999

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΒΡΟΓΧΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Μανώλης Παπαδάκης

Διευθυντής 1ης Πνευμονολογικής Κλινικής Ν.Ν.Θ.Α.
"Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ως γνωστόν ο μικροκυτταρικός βρογχογενής καρκίνος διαφέρει βιολογικά και κλινικά από τ' άλλα είδη καρκίνου πνεύμονος. Σπανιότατα είναι χειρουργήσιμος "προς ίσιν", με εξαίρεση την περίπτωση του περιφερικού μονήρους όζου. Αυτή όμως η γνώση κατακτήθηκε μόνον μετά τη μελέτη του Βρετανικού Medical Research Council προ 30ετίας περίπου (1963-1973)². Τότε κατόπιν τυχαίοποίησης κατεδείχθη ότι ασθενείς που χειρουργούντο πήγαιναν χειρότερα από ασθενείς που υπεβάλλοντο σε ακτινοθεραπεία μόνον. Μόνον στα μέσα προς το τέλος της δεκαετίας του '70 έγινε καθεστώς η συνδυασμένη χημειοθεραπεία σαν το πιο βασικό συστατικό στοιχείο οποιασδήποτε θεραπείας για το μικροκυτταρικό βρογχογενές καρκίνωμα σε οποιαδήποτε κλινικά μορφή του. Ένα από τα πιο κοινά αποδεκτά σχήματα ήταν το CAV (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουμπισίνη και βινκριστίνη), που εισήχθη το 1974. Παρά τη δοκιμή πλείστων σχημάτων και παραλλαγών συνδυασμών έκτοτε ουδεμία ουσιαστική βελτίωση επιτεύχθη. Σαν δεύτερης σειράς αγωγή δοκιμάσθηκε ο συννεργικός συνδυασμός πλατίνας ετοποσιδης (EP), αλλά στις καλύτερες περιπτώσεις μόνον πολύ μέτρια περαιτέρω βελτίωση μπορεί να λεχθή ότι έχει επιφέρει στην επιβίωση και στην ποιότητα ζωής. Η μεγαλύτερη προσφορά αυτού του σχήματος (VP-16 + Platinum salts) είναι σαφώς η ενσωμάτωσή του στην πρώτη γραμμής θεραπεία του Μ.Κ.Π., παρά η επιστράτευση του σαν θεραπείας υποτροπών.

Εν πάση περιπτώσει οι δύο μεγάλοι βηματισμοί προόδου είναι αφ' ενός η απόρριψη της χειρουργικής θεραπείας και αφ' ετέρου η επιστράτευση και καθιέρωση της συνδυασμένης χημειοθεραπείας στον Μ.Κ.Π.³

Συνδυασμοί αντί της μονοθεραπείας

Η χορήγηση μεμονωμένων κυτταροστατικών σπάνια επιτυγχάνει πλήρη ανταπόκριση του όγκου και υπάρχει γενικά μικρότερη βελτίωση της επιβίωσης παρ' ότι οι συνδυασμοί. Αναφέρεται ότι η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη χημειοθεραπείας με placebo ελεγχόμενη έγινε με κυκλοφωσφαμίδη στο τέλος της δεκαετίας του '60 και έδειξε βελτίωση επιβίωσης στους ασθενείς με Μ.Κ.Π. (Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος). Μερικά από τα αρχικά χορηγηθέντα φάρμακα που απο-

δεδειγμένα δρουν στη θεραπεία του Μ.Κ.Π. τώρα έχουν εκτοπισθή από πιο δραστικά νεώτερα φάρμακα. Έτσι έγινε με τη μεθοτρεξάτη και τη λομουστίνη (CCNU). Αν και, σε μια σειρά μελετών φάσης II σε ηλικιωμένους έχει βρεθεί ότι τα αποτελέσματα μονοθεραπείας με ετοποσιδη ή τενοποσιδη είναι εφάμιλλα (σε εκτεταμένη νόσο) με συνδυασμούς φαρμάκων, εν τούτοις η θεραπεία γενικής αποδοχής είναι οι συνδυασμοί 2-3 τουλάχιστον φαρμάκων σε επαρκή δόση και κατά κανόνα σε τρισεβδομαδιαία διαστήματα. Σημειώνεται πάντως ότι δύο Βρετανικές μελέτες (από το London Oncology Group και από το British Medical Research Council) προ δετίας έδειξαν υπεροχή των συνδυασμών έναντι της μονοθεραπείας με ετοποσιδη^{4,5}. Οι συνδυασμοί έχουν επινοηθεί εμπειρικά επιστρατεύοντας παράγοντες χημειοθεραπευτικούς με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και διαφορετικές κατά το δυνατόν τοξικότητες. Πάντως παρενθετικά αναφέρεται ότι και πολλές από τις βιοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες των νέων φαρμάκων επισημάνθηκαν μόνον ύστερα από κλινική εφαρμογή ετών. Στο μέλλον με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας ίσως εντοπισθούν συγκεκριμένοι μοριακοί στόχοι για τους οποίους να σχεδιασθούν ειδικά φάρμακα. Ήδη έχουν εντοπισθεί υποδοχείς για αυτοκρινείς και παρακρινείς αναπτυξιακούς παράγοντες στον Μ.Κ.Π. Άλλοι στόχοι των μελλοντικών κυτταροστατικών θα είναι ο μηχανισμός διπλασιασμού του DNA αλλά και τα γονίδια που παράγουν τις ουσίες που επάγουν ή καταστέλλουν την ανάπτυξη των όγκων.

Επανερχόμενοι στους εν χρήσει χημειοθεραπευτικούς παράγοντες πρέπει να μην αγνοούμε ότι δυστυχώς οι πλείστοι παράγοντες είναι μυελοτοξικοί και άρα η δόση καθενός φαρμάκου μέσα στον συνδυασμό είναι μικρότερη απ' ότι θα ήτο εάν εδίδετο μόνος. Συνδυασμοί 3 και 4 φαρμάκων επιτυγχάνουν περίπου στο 75-95% των ασθενών υποχώρηση αντικειμενικά εκτιμώμενη του όγκου και πλήρη ανταπόκριση ακόμη και 50% σύμφωνα με ορισμένες σειρές. Η διάμεση επιβίωση είναι 14 μήνες για ασθενείς με περιορισμένη νόσο και η 2ετής επιβίωση 15-20%. Αν και αρχικά είχε υποθεθεί επί τη βάσει κυτταροκινητικών δεδομένων του όγκου ότι θάηρεπε να θεωρείται θεραπεία (ίση) η διετής επιβίωση⁶, τελικά είναι γνωστόν ότι επισυμβαίνουν και μετά τη διετία υποτροπές, με αποτέλεσμα η 5ετής επιβίωση να είναι της τάξεως του 2,5%⁷. Η αιτία της τελικής αποτυχίας της ΧΜΘ, παρά τα κατά την έναρξη της ΧΜΘ θεαματικά αποτελέσματα, που άλλωστε παρατηνούν σαφώς την επιβίωση στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σχέση με τους μη υποβαλλόμενους σε θεραπεία, οφείλονται στην ανθεκτικότητα των κυττάρων του ΜΚΠ, είτε αρχική, είτε επίκτητη στα κυτταροστατικά⁸. Χαρακτηριστικά πρέπει να ξέρομε ότι μονοθεραπεία με ετοποσιδη για πρώτη φορά χορηγούμενη έχει απάντηση στο 80% των περιστατικών, ενώ σε άτομα που έχουν ΜΚΠ και έχουν ξαναπάρει κυτταροστατική αγωγή έχει απάντηση μόνον στο 10%. Καρμποπλατίνα χορηγούμενη για πρώτη φορά έχει απάντηση στο 60% των πε-

ριπτώσεων, ενώ σε ήδη θεραπευθέντες ασθενείς μόνον στο 19%.

Όσον αφορά στην εκτεταμένη νόσο στην καλύτερη περίπτωση μιλάμε για 20% πλήρη ανταπόκριση και 2-5% 2ετή επιβίωση.

Στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα άνευ θεραπείας ο θάνατος επέρχεται σε 6-12 εβδομάδες.

Σημειώνεται ότι ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας περιορίζεται σε ασθενείς με μικρό περιφερικό όγκο, αποδεδειγμένα χωρίς μεταστάσεις, σταδίου T1 ή T2, No, Mo αλλά και πάλι με συνδυασμό χημειοθεραπείας εν συνεχεία⁹.

Θεραπεία περιορισμένης νόσου

Σαν βασικά δεδομένα πρέπει να θεωρούνται τα εξής: Παρά τα αρχικά αισιόδοξα αποτελέσματα (επιμήκυνση επιβίωσης) με την εισαγωγή της χημειοθεραπείας στο μικροκυτταρικό Κ.Π., αυτήν τη στιγμή τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας έχουν φτάσει σε ένα plateau που δεν φαίνεται δυνατόν να ξεπεραστεί. Δηλαδή δεν μπορούμε να επιτύχουμε με τα διαθέσιμα μέσα περαιτέρω επιμήκυνση της επιβίωσης.

Μόνον οι ασθενείς με περιορισμένη νόσο μπορούν να ελπίζουν σε κάποιων μηνών (περίπου 6 και) επιβίωση ελεύθερη νόσου. Η προσθήκη τοπικής ακτινοθεραπείας στον θώρακα είτε σύγχρονα (concurrent radiotherapy) με τη χημειοθεραπεία (Χ.Μ.Θ.), είτε με εναλλασσόμενο τρόπο (alternating radiotherapy), είτε στον υπολειπόμενο όγκο μετά την ολοκλήρωση 6-8 ΧΜΘικών κύκλων (sequential radiotherapy) σε δόση 45 Gy σύμφωνα με αρκετές μελέτες, βελτιώνει ελαφρώς την επιβίωση και μειώνει το ποσοστό των υποτροπών τοπικά³⁻¹³. Ας μην αγνοείται το γεγονός ότι τα κυτταροστατικά, ιδίως τα άλατα πλατίνας θεωρούνται ευαισθητοποιητικές ουσίες του καρκινικού κυττάρου στην ακτινοθεραπεία, αν αυτή χορηγηθεί εντός 5ημέρου το πολύ από τη χημειοθεραπεία (radiosensitizers).

Η τοπική ακτινοθεραπεία (45-50 Gy (Grey) συνολική δόση - 1mRAD = 1 centiGrey) επιτυγχάνει καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου, πριν αναπτυχθούν ανθεκτικοί κλώνοι καρκινικών κυττάρων που θα διασπαρούν στον οργανισμό. Βέβαια η ήδη τυχόν αφανής διεσπαρμένη νόσος αντιμετωπίζεται με τα κυτταροστατικά. Αν δοθεί πολύ βιαστικά η εντατική τοπική ακτινοθεραπεία δεν θα επιτρέψει την απαραίτητη πλήρη χορήγηση όλης της χημειοθεραπευτικής αγωγής που έχει σχεδιασθεί για τον συνολικό έλεγχο της νόσου, λόγω τοξικότητας. Σήμερα ωστόσο συζητείται η πρώιμη ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία (με τον 2ο ΧΜΘ/κό κύκλο επειδή έχουν εμφανισθεί εργασίες¹⁰ με πολύ καλή 2ετή επιβίωση σε πρώιμη σύγχρονη υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία στο περιορισμένο μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Ο συνδυασμός, σε περιορισμένη νόσο Μ.Κ.Π. και μετά από πλήρη ανταπόκριση στη ΧΜΘ, προληπτικής ακτινοθεραπείας εγκεφάλου συνιστάται. Δεν πρέπει να

δίδεται ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία διότι επιφέρει εγκεφαλικές όψιμες βλάβες.

Καθαρά ερευνητικού ενδιαφέροντος είναι η τακτική να χειρουργείται ο υπολειμματικός όγκος μετά τη Χ.Μ.Θ. και ενδιαφέρον το γεγονός ότι στα χειρουργικά παρασκευάσματα πολλακίς ανευρίσκεται μη μικροκυτταρικός βρογχογενής καρκίνος.

Στο μικρό ποσοστό των ασθενών με Μ.Κ.Π. που επιβιώνουν επί μακρόν (5ετίαν), έχει επισημανθεί όψιμη τοξικότητα, σε μερικούς, που είναι είτε, όπως προαναφέρθηκε νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις και εγκεφαλική ατροφία που αποδίδεται στην προληπτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου των 25 Grey (Gy) και στη σύγχρονη επίδραση των κυτταροστατικών στο Κ.Ν.Σ., είτε εμφάνιση λευχαιμιών λόγω επίδρασης των αλκυλιούντων παραγόντων της ΧΜΘ (κυκλοφωσφαμίδη). Τέλος έχουν παρατηρηθεί στους επί 5ετίαν επιβιώνοντες και δεύτεροι πρωτοπαθείς βρογχογενείς καρκίνοι!

Θεραπεία εκτεταμένης νόσου

Κι εδώ από τις αρχές της δεκαετίας του '80 τα αποτελέσματα έχουν φθάσει σ' ένα plateau επιβίωσης. Υπάρχουν ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα που δείχνουν ότι η παρατεταμένη χημειοθεραπευτική αγωγή δεν προσφέρει. Συγκεκριμένα η επιβίωση μετά από 4 χημειοθεραπευτικούς κύκλους εμφανίζεται να μην υφίσταται στατιστικά αυτής μετά από 8 κύκλους. Εν πάση δε περιπτώσει στους ανταποκρινόμενους στη χημειοθεραπεία ασθενείς η θεραπεία λογικό είναι να ολοκληρώνεται σε 6 κύκλους και εφ' όσον, βέβαια, παραμένει σε ύφεση η νόσος. Εδώ μόνο παρηγορητικά ενδείκνυται η ακτινοθεραπεία π.χ. οστικά άλγη κ.λπ.

Εναλλασσόμενη χημειοθεραπεία

Παρά την αρχική εντυπωσιακή ανταπόκριση του όγκου στη Χ.Μ.Θ. (χημειοθεραπεία) η μακρόχρονη επιβίωση άνευ νόσου επιτυγχάνεται μόνον στο 10% των ασθενών με περιορισμένη νόσο και στο $\leq 1\%$ των ασθενών με εκτεταμένη νόσο. Αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη ανθεκτικών κλώνων κυττάρων που είτε υπήρχαν πριν την έναρξη της θεραπείας είτε δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής. Τα στοιχεία για την ετερογένεια του όγκου και την ύπαρξη ανθεκτικών κυττάρων προκύπτουν και από κλινικές μελέτες και από ετερομεταμοσχευθέντες όγκους και από καλλιέργεια κυτταρικών σειρών (cell lines).

Υπάρχει ένα απλό μαθηματικό μοντέλο των Coldman & Goldie που αφορά στην πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών κυτταρικών κλώνων. Σ' αυτό το μοντέλο ισχύει η υπόθεση ότι οι όγκοι αναπτύσσονται εκθετικά και ότι σε κάθε δόση Χ.Μ.Θ. έχουμε λογαριθμική καταστροφή κυττάρων του όγκου. Με εξομοίωση σε κομπιούτερ υπολογίσθηκε το αποτέλεσμα εναλλαγής 2 σχημάτων Χ.Μ.Θ. που δεν είχαν μεταξύ τους διασταυρούμενη ανθεκτικότητα. Με την προϋπόθεση ότι υπάρχει συμμετρία στα δύο Χ.Μ.Θ. σχήματα, ήτοι ο ίδιος ρυθμός μεταλλάξεων στα κύτταρα του όγκου κατά τη

χορήγηση των 2 σχημάτων και ο ίδιος ρυθμός λογαριθμικής εξόντωσης των καρκινικών κυττάρων, η εναλλασσόμενη Χ.Μ.Θ. πρέπει να δώσει καλύτερη επιβίωση. Παρ' όλα αυτά η πρώτη κλινική μελέτη το 1984 και 9 άλλες από τότε απέτυχαν να καταδείξουν υπεροχή της εναλλασσόμενης ΧΜΘ έναντι της μη εναλλασσόμενης. Η εξήγηση που επιστρατεύεται για την αποτυχία αυτή αφορά στη μη τήρηση των απαραίτητων προϋποθέσεων που προαναφέρθηκαν. Δηλαδή μη ανάπτυξης διασταυρούμενης αντοχής και στον διαφορετικό ρυθμό εξοντώσεως καρκινικών κυττάρων, δηλαδή μη ύπαρξη "συμμετρίας" των 2 σχημάτων. Έτσι για παράδειγμα αναφέρεται ότι το σχήμα CAV (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine) απέδωσε μόνον σ' ένα από 11 ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στο EP (Etoposide, Cisplatinum), ενώ 6 από 18 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στο CAV ανταποκρίθηκαν στο EP. Τέλος πρέπει να γνωρίζουμε ότι η πιθανότητα ανταπόκρισης σε σχήμα μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ εισαγωγής (induction chemotherapy) εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ πρώτης και δεύτερης θεραπείας.

Σημειώνεται ότι αν εμφανισθεί υποτροπή σε λιγότερο από τρίμηνο από της ολοκλήρωσης της αρχικής ΧΜΘ, θεωρείται ότι πρόκειται περί ανθεκτικών καρκινικών κυττάρων. Αν παρέλθει μακρό χρονικό διάστημα για την υποτροπή τότε επαναλαμβάνονται τα ίδια με τα αρχικά φάρμακα, διότι θεωρείται ότι πρόκειται περί ευαισθητών κυττάρων στη ΧΜΘ που ήδη χορηγήθηκε, άρα και οι πιθανότητες νέας ανταπόκρισης είναι αρκετά υψηλές.

Εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία

Η φιλοσοφία της εντατικοποιημένης θεραπείας είναι να δοθούν οι θεραπευτικές δυνατότητες σ' εκείνους τους ασθενείς μεταξύ των πλήρως ανταποκρινόμενων στη θεραπεία, κυρίως βέβαια (-αν όχι αποκλειστικά-) με περιορισμένη νόσο, να επιτύχουν μακροχρόνια επιβίωση.

Οι μελέτες σ' αυτήν ευνοούνται λόγω της χρήσης των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων. Διάφορες προσεγγίσεις υπάρχουν για εντατικοποίηση, ήτοι:

- α. Υψηλή δόση εισαγωγικής (Induction) ΧΜΘ
- β. Οψιμη εντατικοποίηση
- γ. Συχνή χορήγηση πολλαπλών φαρμάκων
- δ. Διαρκής χημειοθεραπεία
- ε. Υψηλή δόση ΧΜΘ με αυτόλογη μεταμόσχευση μευλού οστών¹¹⁻¹⁴.

Ηλικιωμένοι και προβληματικοί ασθενείς

Ενώ στις παλιότερες μελέτες δεν περιλαμβάνοντο ηλικιωμένοι, λόγω της εντυπώσεως ότι ο ηλικιωμένος δεν αντέχει στο stress (επιβάρυνση) της ΧΜΘ, με αποτέλεσμα το 15% των αρρώστων με Μ.Κ.Π. να αφιένται χωρίς ΧΜΘ, τώρα έχουν δει το φως της δημοσιότητας μελέτες με ήπιες δόσεις ΧΜΘ και πολύ καλά αποτελέσματα παράτασης επιβίωσης και ποιότητας ζωής, απο-

λύτως συγκρίσιμα με αποτέλεσμα άλλων σαφώς τοξικότερων ΧΜΘ σχημάτων.

Βεβαρυμένοι (εξασθενημένοι) ασθενείς: Παραμένει συζητήσιμο, αν οι βεβαρυμένοι ασθενείς ενδείκνυται ή όχι να υποβάλλονται σε ΧΜΘ. Λόγω του μεγάλου "όγκου" καρκινικών κυττάρων που υπάρχει στον οργανισμό τους, πολλές φορές με επινέμεση του μυελού των οστών και του ήπατος, η τοξικότητα είναι συχνά εντονώτατη. Ακόμη και η χορήγηση μονοθεραπείας με ετοποσίδη από του στόματος, συνήθως δραστικός και μη ιδιαίτερα τοξικός τρόπος θεραπείας, προκαλεί εκσεσημασμένες τοξικές εκδηλώσεις. Συνιστάται η εκκίνηση με δόση μικρότερη ή ίση της μισής κανονικής δόσης και επί ανταπόκρισης, που συνοδεύεται και από βελτίωση της γενικής καταστάσης του ασθενούς, η μετέπειτα αύξηση της δόσης στα συνήθη χορηγούμενα επίπεδα.

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις: Χορηγείται ολική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (whole brain radiotherapy) μαζί με ΧΜΘ. Στους ασθενείς εκείνους που η μόνη μετάσταση είναι η εγκεφαλική, η ακτινοβολήση της εγκεφαλικής εστίας παράλληλα με χορήγηση της συνήθους χημειοθεραπείας, οδηγεί σε επιβίωση παρόμοια εκείνης που επιτυγχάνεται σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο¹⁵.

Ερώτημα παραμένει αν ενδείκνυται η ακτινοθεραπεία εγκεφαλικών μεταστάσεων ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και πολλαπλές μεταστατικές εστίες σε άλλα μέρη του οργανισμού. Πάντως συνήθως η ακτινοβολήση των εγκεφαλικών μεταστάσεων συνεπάγεται ανταπόκριση¹⁶. Όμως υπάρχουν αρκετές μελέτες που διατείνονται ότι αρκεί σ' αυτές τις περιπτώσεις η συστηματική συνήθης χημειοθεραπεία και ότι η συμπεριφορά (ανταπόκριση) των εγκεφαλικών μεταστάσεων στη ΧΜΘ είναι όμοια με αυτή των λοιπών μεταστατικών εστιών¹⁷.

Θεραπεία συντήρησης

Δεν υπάρχει βιβλιογραφική ομοφωνία όσον αφορά στην ιδανική διάρκεια της χημειοθεραπείας του μικροκυτταρικού καρκινώματος του βρόγχου. Ανταπόκριση προκύπτει ύστερα από 2-4 σχήματα και το μέγιστο της ανταπόκρισης συμβαίνει ύστερα από χρονικό διάστημα 3 μηνών κλασσικής κυκλικής χημειοθεραπείας¹⁸. Είναι πιθανό ότι η επιβίωση καθορίζεται από την αρχική ανταπόκριση στη ΧΜΘ και όχι από τη διάρκεια της ΧΜΘ. Όλες οι μελέτες συμφωνούν στο ότι μόνον ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση (Complete Response) έχουν ελπίδες σημαντικού διαστήματος επιβίωσης ελεύθερου νόσου^{19,20}.

Υπάρχουν και άλλες - βρετανικές - μελέτες²¹ που συμπεραίνουν ότι ο ιδανικός αριθμός των σχημάτων είναι 6, χωρίς περαιτέρω ωφέλεια στην επιβίωση από επί πλέον σχήματα. Επί επανάληψης των σχημάτων σε υποτροπή, υπάρχει μεν σε ποσοστό 30-40% των ασθενών μια ανταπόκριση της νόσου, αλλά αυτή δεν συνοδεύεται από παράταση επιβίωσης.

Η μελέτη της EORTC²² μεταξύ ασθενών που μετά την αρχική (εισαγωγική) ΧΜΘ πήραν θεραπεία συντηρήσης και εκείνων που δεν πήραν απέδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση. Απλά υπάρχει διαφορά στη διάρκεια της ανταπόκρισης. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν και απόψεις ότι: Μετά την αρχική χημειοθεραπεία 4-6 κύκλων με σχήμα αποδεδειγμένα αποτελεσματικό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά 4-6 εβδομάδες. Επί προόδου η υποτροπής της νόσου να επαναθεραπεύονται είτε με το ίδιο είτε με άλλο αποδεδειγμένα δραστικό ΧΜΘ σχήμα²³. Σε άρθρο στο περιοδικό Thorax²⁴ εκφράζεται η άποψη ότι σε περιπτώσεις πλήρους ανταπόκρισης στην αρχική ΧΜΘ και παρατεταμένης (μεγαλύτερης του 1 έτους) ύφεσης της νόσου το ενδεχόμενο επαναχορήγησης του αρχικού ΧΜΘ σχήματος επί υποτροπής πρέπει να εξετάζεται σοβαρά και να μην απορρίπτεται a priori.

Θεραπεία υποτροπής

Αν και αρχικά η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με Μ.Κ.Π. θα πάνε καλά με τη ΧΜΘ, υποτροπές της 1ης εστίας και μεταστάσεις αργά ή γρήγορα θα επέλθουν. Για παρηγορητικούς λόγους χορηγείται θεραπεία για την υποτροπή.

Μετά από την καθιέρωση της βραχείας διάρκειας θεραπείας του Μ.Κ.Π. που επήλθε στις αρχές της δεκαετίας του '80, ο μυελός των οστών είναι πιο άθικτος απ' ότι με παρατεταμένη ΧΜΘ/κή αγωγή κι έτσι μπορεί κανείς να χορηγήσει πιο άνετα χημειοθεραπευτική αγωγή επί υποτροπής.

Οι ασθενείς διακρίνονται σ' εκείνους με ευαίσθητους και σ' εκείνους με κυτταροανθεκτικούς όγκους. Έτσι ασθενείς με υποτροπές σε λιγότερους από 3 μήνες από της λήψης της τελευταίας δόσης ΧΜΘ θεωρούνται ότι έχουν ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα, ενώ

ασθενείς με παρατεταμένη υποχώρηση του όγκου μετά την αρχική ΧΜΘ/α θεωρούνται ότι έχουν ευαίσθητα στα φάρμακα κύτταρα. Στην πρώτη περίπτωση (ανθεκτικά κύτταρα) ενδείκνυται η χορήγηση νέου χημειοθεραπευτικού σχήματος από φάρμακα χωρίς διασταυρούμενη ανοχή με τα προηγθέντα, ενώ στη δεύτερη περίπτωση (χημειοευαίσθητα κύτταρα όγκου) επαναχορηγείται το αρχικό ΧΜΘ/κό σχήμα. Δυστυχώς η ανταπόκριση που τυχόν επιτυγχάνεται τη δεύτερη φορά είναι βραχείας διάρκειας.

Η ομάδα ασθενών με μεταστάσεις στο Κ.Ν.Σ. (κεντρικό νευρικό σύστημα) (κύρια τον εγκέφαλο και τις μήνιγγες) ή με υποτροπή του κυρίως (πρωτοπαθούς) όγκου είναι "δύσκολη". Επειδή οι μεταστάσεις στον εγκέφαλο, παρά την αρχική ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία, συνοδεύονται από συστηματική εμφάνιση μεταστατικής (γενικευμένης) νόσου σε διάστημα εβδομάδων, γι' αυτό οι στατιστικές επιβίωσης μετά την ακτινοθεραπεία των μεταστάσεων και σύγχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι απογοητευτικές. Η άμεση όμως ανταπόκριση σε ακτινοθεραπεία και σύγχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών είναι της τάξεως του 60%. Σημειώνεται και πάλι ότι έχουν αναφερθεί ανταποκρίσεις σε εγκεφαλικές μεταστάσεις μόνον για χημειοθεραπεία. Στην περίπτωση μηνιγγιδικής καρκινώματωσης, αν και η ενδονωτιαία χορήγηση μεθοτρεξάτης εξαφανίζει τα νεοπλασματικά κύτταρα απ' το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εν τούτοις δεν εμφανίζεται βελτίωση των συμπτωμάτων.

Νεώτερα φάρμακα

Εξ αυτών τα πιο δοκιμασθέντα είναι οι ταξάνες (δοσεταξέλη (ταξοτέρη), πακλιταξέλη (ταξόλ), η ναβελμπίνη (βινορελμπίνη), η γεμισιταμπίνη και οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης Ι (τοποτεκάνη-HYCAMPTIN & ιρινοτεκάνη -CPT-11).

Πίνακας με μερικά χημειοθεραπευτικά σχήματα Μ.Κ.Π.²⁵

PE	
Cisplatin	75 mg/τετρ. μέτρο ημ. 1
Ετοποσίδη	10 mg/τετρ. μέτρο η. 1, 2, 3
CAV	
Κυκλοφωσφαμίδη	1000 mg/τ. μέτρο ημ. 1
Δοξορουμπισίνη	50 mg/τ. μέτρο ημ. 1
Βινκριστίνη	1.4 mg/τ. μέτρο ημ. 1, 8
όχι άνω των 2 mg σύνολο βινκριστίνης	
CDE	
Κυκλοφωσφαμίδη	1000 mg/τ. μέτρο ημ. 1
Δοξορουμπισίνη	45 mg/τ. μέτρο ημ. 1
Ετοποσίδη	100 mg/τ. μέτρο ημ. 1, 3, 5
CVE	
Κυκλοφωσφαμίδη	1000 mg/τ. μέτρο ημ. 1
Βινκριστίνη	1.4 mg/τ. μέτρο ημ. 1
Ετοποσίδη	200 mg/τ. μέτρο per os ημ. 1, 2, 3
Κάθε 3 βδομάδες επανάληψη	

Τοποτεκάνη μονοθεραπεία σε υποτροπή ή σε εγκεφαλικές μεταστάσεις
1.5 mg/τ. μέτρο ημερησίως για 5 συνεχείς ημέρες ανά κύκλον ΧΜΘας

Αν και έχουν υπάρξει βιβλιογραφικές αναφορές με καλύτερα αποτελέσματα από τα των εν χρήσει σχημάτων, παραμένουν μεμονωμένες, με τη συνολική εικόνα να μην αλλάζει δραματικά μέχρι στιγμής σε σχέση με τις τρέχουσες θεραπείες.

Οι αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών και η θεραπεία με ιντερφερόνη δεν έχουν αποδώσει.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ

- Souhami R. L., Bradbury I., Geddes D.M., Spiro S. G., Harper P. G. and Tobias G. S.: Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985; 45: pp 2878.
- Fox W., Scadding J.G., Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat celled carcinoma of the bronchus. Ten years follow-up, *Lancet* 1973. 2:63-65.
- L. H. Einhorn: Introduction: Small Cell Lung Cancer, in: *Treatment and Prevention of Small Cell Lung Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer*, Gralla R.J. and Lawrence H. Einhorn (Ed/ors), International Congress and Symposium Series, Royal Society of Medicine Services Ltd., LONDON, NEW YORK, 1989, pp. 1-2.
- Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 348(9027): 563-566, 1996.
- James LE, Gower NH, Rudd RM, et al.: A randomised trial of low-dose/high-frequency chemotherapy as palliative treatment of poor-prognosis small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *British Journal of Cancer* 73(12): 1563-1568, 1996.
- Evans W.K.: Induction chemotherapy for small cell lung cancer, in: *Treatment and Prevention of Small Cell Lung Cancer and Non-small Cell Lung Cancer*, Gralla R.J. and Lawrence H. Einhorn (Ed/ors) International Congress and Symposium Series, Royal Society of Medicine Services Ltd., LONDON, NEW YORK, 1989, pp. 3-14.
- Souhami R., Law K: Longevity in small cell lung cancer. A Coordinating Committee for Cancer Research. *Br. J. Cancer* 1990; 61:584-589.
- Talbot DC., Smith IE: New drugs in lung cancer. *Thorax* 1992; 47:188-194.
- Postmus P.E.: Staging and treatment for Small Cell Lung Cancer in, *Current Topics in Lung Cancer*, Bunn. P.A., Jr. (Ed.), European School of Oncology Monograph Series, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991, pp. 47-60.
- Turrisi, AT III, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *NEJM*:340 (4):265
- Miles DW, Earl HM, Souhami RL, Harper PG, Rudd R., Ash CM., James L., Trask CWL, Toabias JS, Spiro SG: Intensive Weekly Chemotherapy for Good Prognosis Patients With Small Cell Lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 9, No 2 (February), 1991: pp. 280-285.
- Norton L. Simon R.: Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Res* 1977 (61): 1307 - 1317.
- Greco A.: Chronic Daily Administration of Oral Etoposide in Small Cell Lung Cancer Patients, Abstract Nr. 874, Abstracts Book of 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Athens, May, 1992.
- Bunn P.A. Jr.: Lung Cancer. Current Understanding of Biology, Diagnosis, Staging and Treatment. Bristol-Meyers Co., Evansville Indiana, U.S.A., pp. 53-54, 1988.
- Van Hazel GA., Scott M., Eagan RT.: The effect of CNS metastases on the survival of small cell cancer of the lung. *Cancer* 1983 (51): 933-937.
- Kristjansen PE., Hansen HH.: Brain metastases from small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *Eur J. Cancer Clin Oncol* 1988 (24): 545-549.
- Tweavees CK, Souhami RL., Harper Pj. et al: Cerebral Metastases in small cell lung cancer respond to systemic chemotherapy. *Br J. Cancer* (61): 147-150.
- Spiro SG.: Duration of Chemotherapy, in: *Small Cell Lung Cancer*, Clinics in Oncology, W.B. Saunders Co., LONDON PHILADELPHIA TORONTO, 1985, pp. 1123-114.
- Hansen HH., Hirsch FR., Rorth M.: Treatment at the Finsen Institute, in: *Lung Tumors*, International Union Against Cancer - Current Treatment of Cancer, Springer Verlag, BERLIN HEIDELBERG NEW YORK, 1988, pp. 97-110.
- Lebeau B., Chastang C., Allard P. et al: Six vs twelve cycles for complete responders to chemotherapy in small cell lung cancer: definitive results of a randomised clinical trial. *Euro Respir J.*, 1992, 5, 286-290.
- Spiro SG., Souhami RL. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer (editorial). *Thorax* 1990; 45:1-2.
- Splinter TAW for the EORTC Lung Cancer Cooperative Group: EORTC 08825: induction versus induction plus maintenance chemotherapy in small cell lung cancer. Definitive evaluation. *Proc ASCO* 1986 (7): 202.
- Splinter TAW. Chemotherapy of SCLC: duration of treatment. *Lung Cancer* 1989 (5): 196-195.
- Collard P, Weynants P, Francis C., Rodenstein D.O.: Treatment of relapse of small cell lung cancer in selected patients with the initial combination chemotherapy carboplatin, etoposide, and epirubicin. *Thorax* 1992; 47: 369 - 371.
- Beretta Gianni: *Cancer Treatment Medical Guide*. 10th Edition, 1991. 96-113.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Κωνσταντίνος Ζαρογουλίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας Α.Π.Θ.

Με τον όρο "γονιδιακή θεραπεία" χαρακτηρίζουμε τη μεταφορά γενετικού υλικού σε ένα κύτταρο για θεραπευτικούς σκοπούς.

Δύο γενικές προσεγγίσεις βρίσκονται σε εξέλιξη. Στην πρώτη πραγματοποιείται η εισαγωγή ενός θεραπευτικού γονιδίου με χρήση κατάλληλου φορέα. Το θεραπευτικό γονίδιο είναι ένα κατασταλτικό ογκογονίδιο που μπορεί να εισαχθεί σε καρκινικά κύτταρα και να αποκαταστήσει τις κατασταλτικές λειτουργίες, τροποποιώντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Στη δεύτερη προσέγγιση, μια ποικιλία κυτταρικών τύπων μπορούν να υποβληθούν σε γενετική τροποποίηση ώστε να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της χημειο- ή ανοσοθεραπείας. Επιπλέον, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells) μπορούν να τροποποιηθούν με την εισαγωγή γονιδίου που τα μετατρέπει σε κύτταρα ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία. Με τον τρόπο αυτό γίνεται δυνατή η χορήγηση υψηλότερων δόσεων χημειοθεραπείας με λιγότερη τοξικότητα για τον μυελό των οστών.

Η μεταγωγή (transduction) των θεραπευτικών γονιδίων μπορεί να διεξαχθεί είτε *ex vivo* είτε *in vivo*.

Με τον όρο "ex vivo γονιδιακή θεραπεία" χαρακτηρίζουμε τη διαδικασία όπου οι ιστοί ή κύτταρα-στόχοι αφαιρούνται από τον ασθενή, γίνεται η μεταγωγή του γονιδίου, και τα κύτταρα επανεμφυτεύονται στο σώμα.

Στην "in vivo γονιδιακή θεραπεία" η μεταγωγή του θεραπευτικού γονιδίου στα κύτταρα-στόχους γίνεται *in situ*.

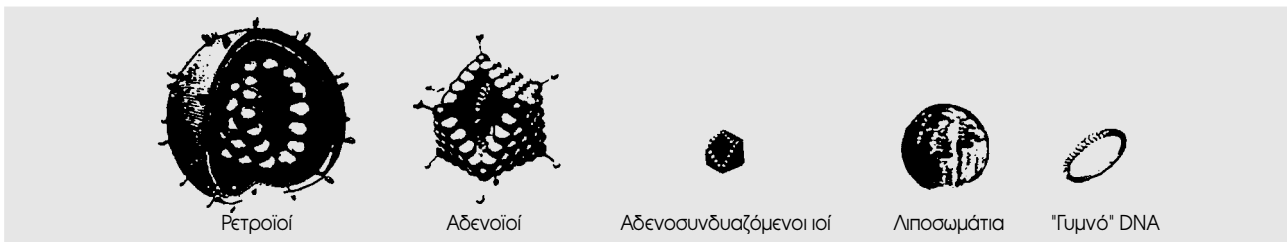
Γενικά, η επιτυχία όλων αυτών των στρατηγικών εξαρτάται από την τεχνική ικανότητα του φορέα μεταφοράς να εισαγάγει αποτελεσματικά τα γονίδια σε ευκαρυωτικά κύτταρα. Υπό εξέλιξη βρίσκονται διάφορα συστήματα μεταφοράς, που φαίνονται στο Σχήμα 1 και τον Πίνακα 1. Όλα έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, και συνεπώς δεν υπάρχει ακόμη ιδανικός φορέας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόκληση προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) από χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να σχετίζεται με την κατάσταση του γονιδίου p53. Το κατασταλτικό ογκογονίδιο p53 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη του πυρήνα που έχει την ικανότητα να αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο. Η απώλεια και των δύο αλληλίων του p53 λόγω σημειακής μετάλλαξης, απαλοιφής ή αναδιάταξης (rearrangement) έχει ως συνέπεια τη μεταμόρφωση των φυσιολογικών κυττάρων σε κακοήθη. Μεταλλάξεις του p53 έχουν ανιχνευθεί με μεγάλη συχνότητα σε ποικιλία κακοήθων όγκων.

Η εισαγωγή της φυσικής μορφής (wild type) του γονιδίου p53 σε καρκινικά κύτταρα στα οποία και τα δύο ενδογενή αλληλία του p53 έχουν μεταλλαχθεί ή απαλειφθεί, μπορεί να αντιστρέψει τον κακοήθη φαινότυπο. Οι Fujiiwara και συν.¹ κατάφεραν να προκαλέσουν απόπτωση σε κύτταρα μη μικροκυτταρικού καρκίνου χρησιμοποιώντας μεταγωγή του φυσικού p53 στα κύτταρα με φορέα ρετροϊό. Τα πρόδρομα πειράματα των ερευνητών αυτών έδειξαν ότι η ενδοτραχειακή έγχυση του φορέα ρετροϊού p53 ανέστειλε την ανάπτυξη ήδη εγκατεστημένων ανθρωπίνων πνευμονικών όγκων σε ποντίκια nu/nu.

Στη συνέχεια, οι Fujiiwara και συν.² εισήγαγαν το φυσικό γονίδιο p53 στα ίδια κύτταρα χρησιμοποιώντας ως φορέα έναν αδενοϊό και μπόρεσαν να αυξήσουν σημαντικά την ευαισθησία των καρκινικών αυτών κυττάρων στη σισπλατίνη. Πριν από μερικά χρόνια η Συμβουλευτική Επιτροπή για το Ανασυνδυασμένο DNA (Recombinant DNA Advisory Committee (RAC)) ενέκρινε τη διεξαγωγή κλινικής μελέτης του φορέα αδενοϊού p53 σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος.



Σχήμα 1. Διάφοροι τύποι φορέων υπό έρευνα για γονιδιακή θεραπεία.

Πίνακας 1.

Characteristics of Delivery Systems		
Vector	Advantages	Disadvantages
Retrovirus	1%–30% transduction frequency; permanent modification; infects hematopoietic cells and epithelial cells	Unstable; low titer; must integrate into dividing cell for expansion; 9–12 kb limit
Adenovirus	Infects epithelial cells at high frequency; cellular proliferation not required	Does not infect marrow; immunogenic; temporary in its effect
Adeno-associated virus	Stable; integrates into nondividing cells at a low frequency	Small capacity for DNA (5 kb); low titers; good for small scale only
Herpes simplex virus type I	Infects wide range of cell types; very high titers; relatively prolonged expression of foreign genes	No integration into genome of infected cells; cytotoxic; difficult to develop due to complexity
"Naked" DNA	No viruses involved; easy to use and develop	Low integration frequency; temporary expression
Liposome	No viruses involved	Low frequency of modification; cytotoxic to certain cells
Adenovirus coat protein	No infectious agents; targeting possible	Unknown modification frequency; limited use; difficult to construct

kb = kilobase.

Σε μια άλλη προσέγγιση, η εισαγωγή μεταλλαγμένων αλληλίων p53 οδηγεί σε παραγωγή μιας τροποποιημένη πρωτεΐνης. Η τελευταία λειτουργεί ως αντιγόνο και προσελκύει άνοση απάντηση εναντίον του όγκου³. Εναλλακτικά, θα μπορούσαν να βρεθούν φάρμακα που είναι κυτταροτοξικά μόνο όταν λείπει το λειτουργικό γονίδιο p53. Οι Lowe και συν.⁴ απέδειξαν ότι η προσέγγιση αυτή είναι αποτελεσματική σε ποντίκια με μεταμοσχευμένους όγκους. Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν τροποποιημένους αδενοϊούς για να επιτύχουν την εκλεκτική καταστροφή κυττάρων που στερούνταν του p53 χωρίς να βλάψουν τα φυσιολογικά κύτταρα.

ΓΟΝΙΔΙΑ ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ BYSTANDER

Η "γονιδιακή θεραπεία αυτοκτονίας" (suicide gene therapy) βασίζεται στην εισαγωγή στα καρκινικά κύτταρα ενός γονιδίου που αυξάνει την ευαισθησία τους σε συγκεκριμένα φάρμακα. Έτσι τα καρκινικά κύτταρα φονεύονται από το φάρμακο σε δόσεις που δεν είναι βλαπτικές για τα φυσιολογικά κύτταρα. Τα περισσότερα γονίδια αυτοκτονίας που βρίσκονται σήμερα υπό έρευνα προκαλούν ευαισθησία με το να κωδικοποιούν ένζυμα βακτηριδίων ή ιών που μετατρέπουν τις αδρανείς μορφές ενός φαρμάκου σε τοξικούς μεταβολίτες ικανούς να αναστέλλουν τη σύνθεση νουκλεϊνικών οξέων.

Το γονίδιο της θυμιδινοκινάσης του ιού του απλού έρπητα (HSV-tk) είναι εκείνο που έχει μελετηθεί πιο διεξοδικά μέχρι τώρα. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί το HSV-tk για να ενεργοποιήσει το αντι-ϊικό φάρμακο ganciclovir⁵⁻⁶ και να το καταστήσει τοξικό για κύτταρα θηλαστικών. Η στρατηγική αυτή βασίζεται στη μετα-

τροπή του ganciclovir στην ενεργό μονοφωσφορική μορφή, που στη συνέχεια μετατρέπεται σε τριφωσφορική από άλλα κυτταρικά ένζυμα. Το φωσφορυλιωμένο παράγωγο αδρανοποιεί την DNA πολυμεράση με συναγωνιστική αναστολή, και μετά την ενσωμάτωσή του εμποδίζει την επιμήκυνση του DNA. Οι φορείς του HSV-tk έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην εκλεκτική καταστροφή ηπατικών μεταστάσεων, όγκων εγκεφάλου, κυττάρων καρκίνου πνεύμονος, ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων και λεμφωμάτων, μετά από μεταγωγή και συστηματική χορήγηση ganciclovir.

Ένα άλλο ιδιαίτερα ελκυστικό γονίδιο για ευαισθητοποίηση στη χημειοθεραπεία είναι το γονίδιο της δεαμινάσης της κυτοσίνης (Ad-CD), που υπάρχει σε μυκητιασικούς και βακτηριακούς οργανισμούς, αλλά όχι σε κύτταρα θηλαστικών⁷. Το ένζυμο που παράγει το γονίδιο αυτό καταλύει πολύ αποτελεσματικά την αντίδραση απαμίνωσης με την οποία το σχετικά άθωο αντιμυκητιασικό φάρμακο 5-φθοριοκυτοσίνη (5-FC) μετατρέπεται στο κυτταροτοξικό φάρμακο 5-φθοριουρακίλη (5-FU).

Οι αδενοϊοί είναι ελκυστικοί ως φορείς για τη μεταφορά γονιδίων ευαισθητοποίησης στη χημειοθεραπεία στα καρκινικά κύτταρα διότι παρουσιάζουν τροπισμό για τα επιθηλιακά κύτταρα, και εκφράζουν τα τρανσγονιδια τους χωρίς ενσωμάτωση στο χρωμοσωματικό DNA των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Αυτό τους κάνει κατάλληλους για ευαισθητοποίηση κυττάρων βραδέως αναπτυσσόμενων επιθηλιακών όγκων του παχέος εντέρου, του μαστού, του προστάτη, της ωθήκης και του πνεύμονος.

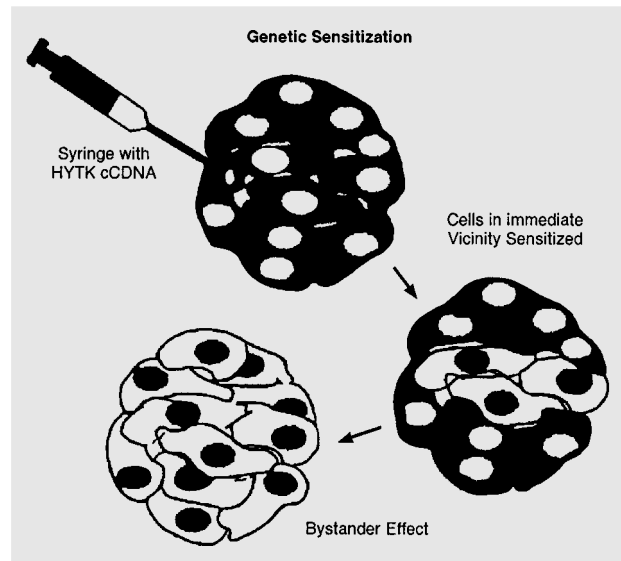
Τόσο το σύστημα δεαμινάσης της κυτοσίνης/5-FC όσο και σύστημα θυμιδινοκινάσης/ganciclovir βασίζο-

νται στο φαινόμενο "bystander" για να επιτύχουν σημαντικό ποσοστό κυτταροτοξικότητας^{6,8,9}. Το φαινόμενο bystander αναφέρεται στο γεγονός ότι το προφάρμακο ενεργοποιείται προς αντινεοπλασματικό φάρμακο μόνο σε ένα ποσοστό των κυττάρων στόχων που εκφράζουν το ένζυμο ενεργοποίησης του φαρμάκου. Ως αποτέλεσμα της έκφρασης αυτής τα κύτταρα αυτά φονεύονται, και απελευθερώνουν το νεοσχηματισμένο αντικαρκινικό φάρμακο στο μικροπεριβάλλον, εκθέτοντας γειτονικά κύτταρα, τα οποία επίσης φονεύονται.

Εκτός από το HSV-tk και το Ad-CD, έχουν αναπτυχθεί αρκετά άλλα συστήματα για να βελτιώσουν την εκλεκτικότητα για τα καρκινικά κύτταρα και συνεπώς να μειώσουν τις τοξικές δράσεις της χημειοθεραπείας στον μυελό των οστών και τον γαστρεντερικό βλενογόνο (Πίνακας 2).

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

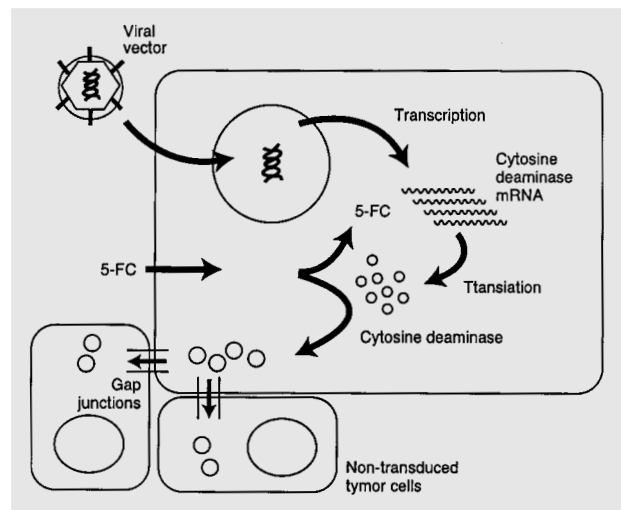
Το κυριώτερο εμπόδιο για την αποφασιστική εφαρμογή της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών και των συμπαγών όγκων είναι η μη εκλεκτική τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων τόσο για τα φυσιολογικά όσο και για τα



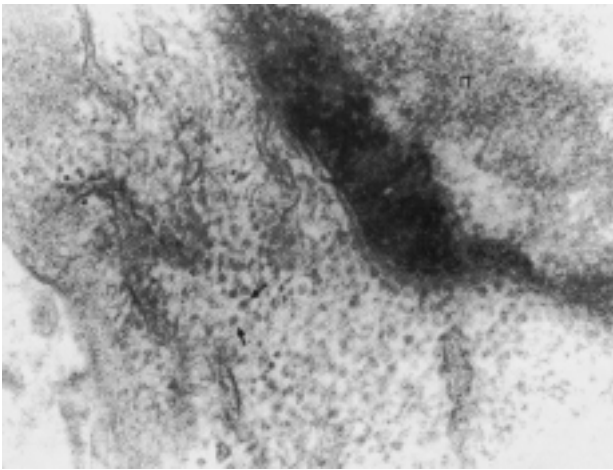
Σχήμα 2. Θεραπεία μοριακής ευαισθητοποίησης. Η ένεση ιών που περιέχουν το cDNA της θυμιδοκινάσης του ιού του απλού έρπητα (HV-tk) σε καρκινικά κύτταρα προκαλεί ευαισθητοποίηση των κυττάρων αυτών στο αντι-ικό φάρμακο ganciclovir, που ενεργοποιείται από την HV-tk. Η διακυτταρική μεταφορά του φωσφορυλιωμένου ganciclovir οδηγεί στο φαινόμενο bystander, δηλ. την ευαισθητοποίηση κυττάρων που δεν έχουν υποστεί τη μεταγωγή (από βιβλιογραφία 17).

Πίνακας 2. Διάφορα σχήματα χημειοευαισθητοποίησης

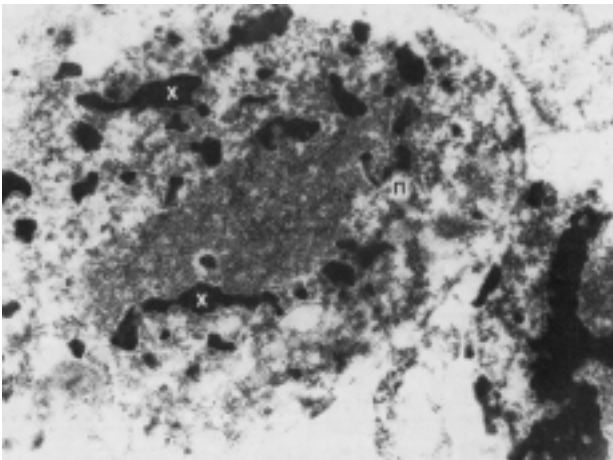
GENE	PRODRUG	ANTICANCER AGENT
Cytosine Deaminase (Escherichia Coli)	5-Fluorocytosine	5-Fluorouracil
Thymidine Kinase (Herpes Simplex Virus)	Ganciclovir	Ganciclovir Triphosphate
Purine Nucleoside Phosphorylase (Escherichia Coli)	6-Methylpurine-deoxyriboside	6-Methylpurine
Cytochrome P450 (Rat Liver)	Cyclophosphamide Ifosfamide	4-Hydroxy-Cyclophosphamide 4-Hydroxy-Ifosfamide
Nitroreductase (Escherichia Coli)	5-Aziridin 2,4-Dinitrobenzamine (CB 1954)	5-Aziridin 2,4-Hydroxyamino 2-Nitrobenzamine
Carboxypeptidase G2 (Escherichia Coli)	4-[(2-Chloroethyl) (2-Mesyloxyethyl) Amino]Benzoyl-L-Glutamic Acid (CMDA)	4-[(2-Chloroethyl) (2-Mesyloxyethyl) Amino] Benzoic Acid



Σχήμα 3. Γονιδιακή θεραπεία αυτοκτονίας με χρήση του γονιδίου δεαμινάσης της κυτοσίνης (cd) της Escherichia coli. Η εισαγωγή του cd με φορέα στα καρκινικά κύτταρα ακολουθείται αργότερα από συστηματική χορήγηση του μη τοξικού φαρμάκου 5-FC. Η 5-FC μετατρέπεται από τη δεαμινάση της κυτοσίνης μέσα στο κύτταρο στην τοξική 5-φθοριουρακίλη (5-FU), που σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Η 5-FU μπορεί επίσης να σκοτώσει παρακείμενα καρκινικά κύτταρα (από βιβλιογραφία 18).

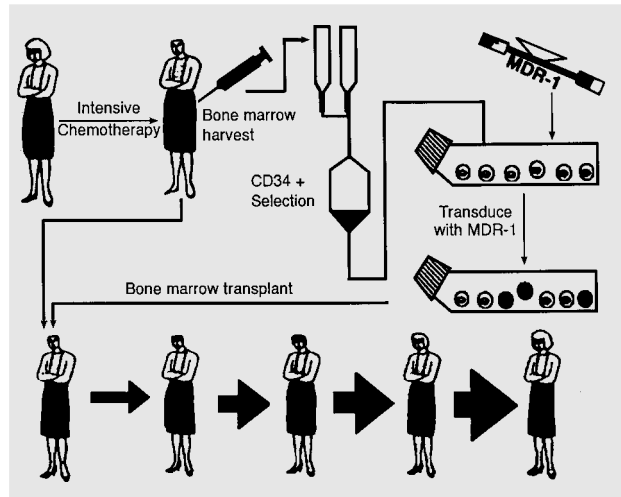


Σχήμα 4. Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία που δείχνει κύτταρα ποντικού Lewis με πειραματικό καρκίνωμα πνεύμονος μολυσμένα με αδενοϊό που μεταφέρει το γονίδιο δεαμινάσης της κυτοσίνης (cd). Π= πυρήνας. Βέλη= σωμάτια του ιού (μεγέθυνση 150.000x).



Σχήμα 5. Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία που δείχνει κατάτμηση της πυρηνικής χρωματίνης (X) σε κύτταρα που μολύνθηκαν με τον φορέα αδενοϊό και στη συνέχεια θεραπεύτηκαν με 5-φθοροκυτοσίνη (μεγέθυνση 24.000x).

καρκινικά κύτταρα στο σώμα. Μερικά από τα φάρμακα που θα μπορούσαν να αποβούν πολύ χρήσιμα στην αντιμετώπιση προχωρημένων επιθηλιακών νεοπλασμάτων είναι πολύ τοξικά για τον οστικό μυελό και συνεπώς δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις πλέον αποτελεσματικές δόσεις¹⁰. Η χρήση εντατικής θεραπείας για επιθετικά επιθηλιακά νεοπλάσματα, σε επίπεδα που απαιτούν αυτόλογη μεταμόσχευση οστικού μυελού για τη διατήρηση της οστεομυελικής λειτουργίας του ασθενούς, έχει συσχετισθεί με εντυπωσιακή μείωση του ολικού φορτίου του όγκου¹¹. Το γεγονός ότι τέτοια εντατική χημειοθεραπεία μπορεί να δοθεί μόνο μια φορά, ή λίγες φορές το πολύ, είναι μειονέ-



Σχήμα 6. Γονιδιακή χημειοπροστασία. Συλλέγεται οστικός μυελός από ασθενή με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο, διαχωρίζονται τα CD34 κύτταρα και "μολύνονται" ex vivo με ρετροϊό που περιέχει cDNA για ένα γονίδιο πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (MDR-1). Ο μυελός αυτός μεταμοσχεύεται στον ασθενή μετά τη χορήγηση εντατικής συστηματικής θεραπείας. Μετά την αποκατάσταση της αιμοποιητικής λειτουργίας, ο ασθενής είναι σε θέση να δεχθεί υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας χωρίς κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή μυελοκαταστολής, σε αντίθεση με ασθενείς που δεν έχουν λάβει γενετικά τροποποιημένο οστικό μυελό.

Πίνακας 3. Στρατηγικές χημειοπροστασίας

GENE	DRUG	RATIONALE
Dihydrofolate Reductase (DHFR)	Methotrexate (MTX)	Elevated level of target enzyme
P-Glycoprotein (MDR-1)	Taxanes, Anthracyclines, Periwinkle Alkaloids, Etoposide, Podophyllotoxins	Augmented drug-efflux from the cells
Glutathione-S-Transferase (GST 2-2)	Alkylating Agents (Chlorambucil, Mechlorethamine)	Increased conjugation of glutathione to toxic agents
Cytidine Deaminase	1-β-D-arabinofuranosylcytosine (Ara-C)	Deamination of Ara-C inactivates the drug
Aldehyde Dehydrogenase (ALDH-1)	4-Hydroxycyclophosphamide (active metabolite of cyclophosphamide)	Augmented dehydrogenation and inactivation of the agent
O ⁶ -alkylguanine-DNA-alkyltransferase	Nitrosoureas	Increased DNA repair mechanism

κτημα, αν σκεφθεί κανείς ότι η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων βρίσκονται εκτός μιτωτικού κύκλου, και συνεπώς είναι σχετικά ανθεκτικά ακόμη και σε εντατική κυτταροτοξική θεραπεία. Για το λόγο αυτό, πολλοί ερευνητές¹²⁻¹⁶ έχουν προτείνει τη χρήση ρετροϊών που περιέχουν cDNAs για γονίδια αντίστασης στη χημειοθεραπεία, όπως το γονίδιο πολλαπλής φαρμακευτικής αντίστασης (MDR-1), σε αιμοποιητικά κύτταρα και τη επαναμεταμόσχευση των κυττάρων αυτών στους ασθενείς μετά από εντατική θεραπεία, ώστε να καταστεί δυνατή η συνέχιση της χορήγησης χημειοθεραπείας στην περίοδο αμέσως μετά τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεταμόσχευση γενετικά τροποποιημένου οστικού μυελού θα είναι σχετικά ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία. Μια τέτοια στρατηγική φαίνεται στο Σχήμα 4¹⁷. Τα γονίδια που έχουν μελετηθεί σε πειραματικά συστήματα μεταφοράς γονιδίων με φορείς ρετροϊούς παρατίθενται στον Πίνακα 3.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, Cai DW, Owen-Schaub LB, Roth JA. A retroviral wild-type p53 expression vector penetrates human lung cancer spheroids and inhibits growth by inducing apoptosis. *Cancer Res* 1993;53:4129-33
2. Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, Zhang WW, Owen-Schaub LB, Roth JA. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res* 1994;54:2287-91
3. Wills KN et al. Development and characterization of recombinant adenoviruses encoding human p53 for gene therapy of cancer. *Hum Gene Ther* 1994;5:1079-88.
4. Lowe SW. Cancer therapy and p53. *Curr Opin Oncol* 1995;7:547-53.
5. Moolten F. Tumor chemosensitivity conferred by inserted herpes thymidine kinase gene paradigm for a prospective cancer control strategy. *Cancer Res* 1986;46:5276-81.
6. Culver KW, Ram Z, Walbridge S, Ishii H, Oldfield EH, Blaese MR. In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science* 1992;256:1550-2.
7. Mullen CA, Kilstrup M, Blaese RM. Transfer of the bacterial gene for cytosine deaminase to mammalian cells confers lethal sensitivity to 5-fluorocytosine: a negative selection system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:33-37.
8. Ram Z, Culver KW et al. In situ retroviral-mediated gene transfer for the treatment of brain tumors. *Cancer Res* 1993;53:83-88.
9. Freeman SM, Koeplin D, Abboud CN et al. The 'bystander effect': association of U87 cell death with ganciclovir-mediated apoptosis of nearby cells and lack of effect in athymic mice. *Hum Gene Ther* 1995;6:763-72.
10. Trimble E, Adams JD, Vena D et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1000 patients registered to the National Cancer Institute Treatment Referral Center. *J Clin Oncol* 1993;11:2405-10.
11. Dunphy F, Spitzer G, Buzdar AU et al. Treatment of estrogen receptor-negative or hormonally refractory breast cancer with double high-dose chemotherapy intensification and bone marrow support. *J Clin Oncol* 1990;8:1207-16.
12. Sorrentino BP, Brandt SJ, Bodine D et al. Selection of drug-resistant bone marrow cells in vivo after retroviral transfer of human MDR1. *Science* 1992;257:99-103.
13. Podda S, Ward M, Himmelstein A et al. Transfer and expression of the human multiple drug resistance gene into live mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9676-80.
14. Hanania EG, Deisseroth AB. Serial transplantation shows that early hematopoietic precursor cells are transduced by MDR-1 retroviral vector in a mouse gene therapy model. *Cancer Gene Ther* 1994;1:21-25.
15. Hanania EG, Fu S, Roninson I et al. Resistance to taxol chemotherapy produced in mouse marrow cells by safety-modified retroviruses containing a human MDR-1 transcription unit. *Gene Ther* 1995;2:279-84.
16. Hanania EG, Fu S, Zu Z et al. Chemotherapy resistance to taxol in clonogenic progenitor cells following transduction of CD34 selected marrow and peripheral blood cells with a retrovirus that contains the MDR-1 chemotherapy resistance gene. *Gene Ther* 1995;2:285-94.
17. Hanania EG, Kavanagh J, Hortobagyi G, Giles RE, Champlin R, Deisseroth AB. Recent advances in the application of gene therapy to human diseases. *Am J Med* 1995;99:537-52.
18. Economou JS, Toloza EM. Advances in gene therapy of cancer. In: Raper SE, Messina LM, Economou JS (eds). *Advances in Surgical Gene Therapy. Master Series in Surgery No 6.* World Medical Press 1994:61-76.

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τσιαφάκη Ξανθή

Επιμελήτρια Α', Β' Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο"

Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες (Haematopoietic Growth Factors - HGFs) αποτελούν μια οικογένεια κυτταροκινών, οι οποίες ρυθμίζουν την παραγωγή, διαφοροποίηση και λειτουργία των έμμορφων στοιχείων του αίματος.

Περισσότερες από 20 αιμοποιητικές κυτταροκίνες έχουν παραχθεί και δοκιμασθεί κλινικά στην επιτυχή αιμοποίηση. Ευρέως έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις εξ αυτών, ο αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων (Granocyte Colony Stimulating Factor-GCSF), ο αυξητικός παράγοντας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (Granocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor - GM-CSF) και η ερυθροποιητίνη (EPO).

Πρωταρχική ιδέα για τη σύνθεσή τους αποτέλεσε η αναγκαιότητα να περιορισθούν οι παρενέργειες των κυτταροτοξικών φαρμάκων και κυρίως η μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι δυνατόν να οδηγήσει σε λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή των ασθενών.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ - ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

Η κλινική τους χρήση στη χημειοθεραπεία δύναται να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες:

1. Χορήγηση με συνήθη δόση χημειοθεραπείας.
2. Χορήγηση σε υψηλές δόσεις κυτταροστατικών.

Συνήθης δόση χημειοθεραπείας

Η χορήγηση HGFs στην περίπτωση αυτή γίνεται προφυλακτικά (πρωτογενής χρήση) δηλαδή από τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας και πριν εμφανισθεί ουδετεροπενία ή δευτερογενώς εφόσον στον προηγούμενο κύκλο έχει παρατηρηθεί σημαντική ουδετεροπενία, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα εμφάνισης νέας ουδετεροπενίας ή να δημιουργηθεί ανάγκη μείωσης των φαρμάκων. Η θεραπευτική χρήση περιλαμβάνει την περίοδο της εμπύρετης ουδετεροπενίας με σκοπό τη μείωση της διάρκειάς της και του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών.

(α) Προφυλακτική χορήγηση (πρωτογενής χρήση)

Τα αποτελέσματα μεταanalύσεων μέχρι σήμερα δεν αποδεικνύουν την ωφέλεια της προφυλακτικής χορή-

γηση HGFs στην ποιότητα ζωής ή την επιβίωση. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι μειώθηκε η διάρκεια σοβαρής ουδετεροπενίας, οι ημέρες χρήσης αντιβιοτικών και η διάρκεια του πυρετού δεν απέδειξαν όμως ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε άλλες παραμέτρους, όπως η επίπτωση ουδετεροπενίας, η περίοδος ελεύθερης νόσου ή η τελική επιβίωση. Παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) προτείνει τη χρήση HGFs προφυλακτικά σε ασθενείς > 55 ετών και σε χημειοθεραπευτικά σχήματα τα οποία είναι ιδιαίτερα μυελοτοξικά (αναμενόμενη ουδετεροπενία > 40%) δεδομένου ότι στις περιπτώσεις αυτές η εμπύρετη ουδετεροπενία προσεγγίζει το 50%. Επίσης ενδείκνυται σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών αυξημένου κινδύνου, όπως προϋπάρχουσα μυελοκαταστολή, πολυθεραπευμένοι, ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία στην περιοχή της λεκάνης ή άλλες περιοχές έντονης αιμοποίησης, σε άτομα με κακή γενική κατάσταση ή ήδη υπάρχουσα φλεγμονή ιστών.

Γενικότερα, η προφυλακτική χορήγηση HGFs για τα συνήθη σχήματα δεν πρέπει να θεωρείται απαραίτητη εκτός από κλινικές μελέτες⁵.

Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ογκολογικής Ομάδας (EORTC) επίσης δεν συνιστούν την πρωτογενή χορήγηση των HGFs⁶. Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ομάδας δύναται να συμπεριληφθούν στον ακόλουθο αλγόριθμο (Πιν. 3).

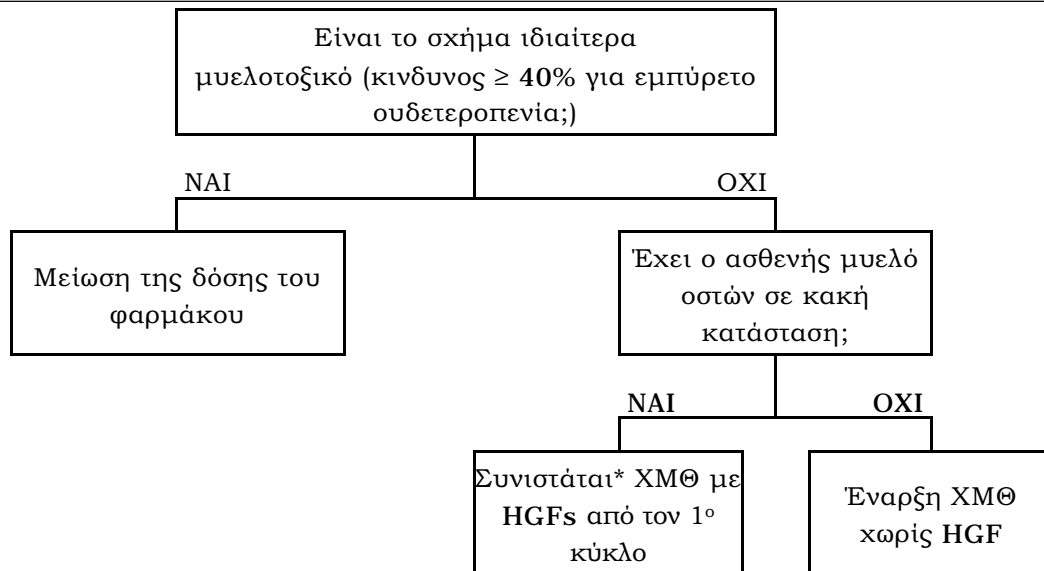
(β) Δευτερογενής χρήση

Ενδείκνυται για τους ασθενείς οι οποίοι είχαν λοιμώξεις λόγω ουδετεροπενίας ή παρουσίασαν ουδετεροπενία (αριθμός πολυμορφοκυττάρων < 1000 κυτ/μl) διάρκειας 7 ημερών κατά τον 1ο κύκλο χημειοθεραπείας. Στην ομάδα αυτή των ασθενών αν χορηγηθεί πλήρη δόση θεραπείας υπάρχει κίνδυνος επιπλοκών επικίνδυνων για τη ζωή ή εφόσον εναλλακτικά μειωθεί η δόση των χορηγούμενων φαρμάκων, πιθανώς να μειωθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Οι οδηγίες της ASCO προτείνουν τη χορήγηση προφυλακτικά HGFs σε ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στον προηγούμενο κύκλο και η μείωση των δόσεων μειώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα ή οδηγεί σε καθυστέρηση του επόμενου κύκλου. Ο αλγόριθμος που προτείνει η EORTC στη δευτερογενή χρήση, περιλαμβάνεται στον πίνακα 4.

(γ) Θεραπευτική χρήση

Εμπύρετος ουδετεροπενία. Η χρήση HGF θεραπευτικά σε εμπύρετο ουδετεροπενία και ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένει αμφιλεγόμενη. Στην υποομάδα των ασθενών που εμφανίζουν πνευμονία, υπόταση, έκπτωση λειτουργίας πολλαπλών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη και σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία, η χρήση HGFs μπορεί να είναι ωφέλιμη ακόμα κι αν δεν υπάρχουν συγκεκριμένες αποδείξεις, οι οποίες να στη-

Πίνακας 3. Χορήγηση HGFs για πρωτογενή προφύλαξη από εμπύρετη ουδετεροπενία

* Μείωση δόσης συνιστάται αν δεν υπάρχει κίνδυνος τροποποίησης θεραπευτικού αποτελέσματος.

** Μυελός οστών διηθημένος λόγω κακοήθειας, μυελοδυσπλασίας ή προηγούμενης ΧΜΘ και ακτινοθεραπείας.

ρίζουν την άποψη αυτή.

Ουδετεροπενία χωρίς πυρετό. Η χρήση HGFs σε ασθενείς με ουδετεροπενία χωρίς πυρετό έχει μελετηθεί σε λίγες κλινικές μελέτες.

Αν και η διάρκεια GIII, IV ουδετεροπενίας ήταν μικρότερη με τη χρήση HGF, τα αποτελέσματα σε άλλες κλινικές παραμέτρους, όπως η συχνότητα νοσοκομειακής θεραπείας, οι ημέρες χορήγησης αντιβιοτικών, και ο αριθμός ασθενών με θετική αιμοκαλλιέργεια, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων HGF και placebo.

Η χρήση των HGFs στην περίπτωση αυτή δεν θεωρείται αναγκαία⁵.

HGFs και αυξημένη δόση χημειοθεραπείας

Βιβλιογραφικά υπάρχουν λίγα στοιχεία για τη χρήση των HGFs σε σχήματα με αυξημένη δόση χημειοθεραπείας.

Αν η δόση των κυτταροστατικών είναι αυξημένη, συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικά HGFs εφόσον η πιθανότητα για Grade III, IV ουδετεροπενία είναι μεγαλύτερη του 40%.

HGFs ως παράγοντας συγχορήγησης στη μεταμόσχευση μυελού οστών.αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος

Οι διεθνείς οδηγίες της ASCO και της EORTC υποδεικνύουν τη χρήση HGFs στην αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού οστών (αυτομετα-μόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που λαμβάνονται από το μυε-

λό των ασθενών) ή και την αυτόλογη ή αλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBPCs) σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας^{5,6}.

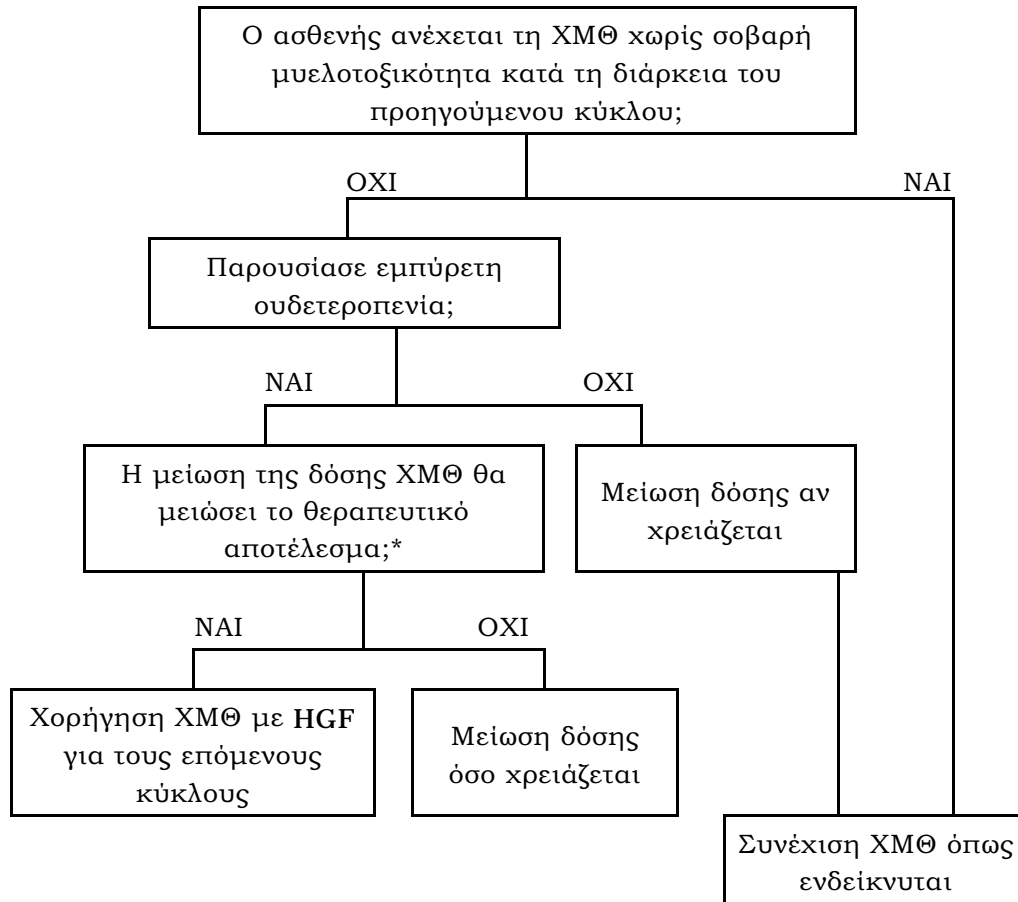
ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Η ερυθροποιητίνη αποτελεί κυτταροκίνη, η οποία προάγει την παραγωγή και διαφοροποίηση των πρώτων μορφών ερυθροκυττάρων από το μυελό των οστών και οδηγεί στην αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Η κύρια εφαρμογή της είναι στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ενώ στον τομέα της ογκολογίας, έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μη μυελογενή κακοήθεια για την αντιμετώπιση της αναιμίας, η οποία προκαλείται από τη δράση των κυτταροστατικών και η οποία επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η μετάγγιση αίματος αποτελούσε μέχρι τις αρχές του 1900 την κύρια μέθοδο αντιμετώπισης της αναιμίας των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Ο κίνδυνος μετάγγισης αίματος και παραγώνων του είναι η πρόκληση λοιμώξεων (HIV, ιός ηπατίτιδας, κυτταρομεγαλοϊός, ιός Epstein-Barr).

Η χρήση της epoetin alfa, της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης μορφής ερυθροποιητίνης διεδόθηκε ευρέως την τελευταία δεκαετία με στόχο την αποφυγή λοιμώξεων και τη βελτίωση των συμπτωμάτων λόγω αναιμίας (καταβολή, δύσπνοια στην προσπάθεια).

Κυτταροστατικά τα οποία χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του πνεύμονα, όπως τα πλατινούχα, οι ταξά-

Πίνακας 4. Χορήγηση HGFs για δευτερογενή προφύλαξη από εμπύρετο ουδετεροπενία

* Σε ασθενείς με λέμφωμα ή όγκους germ cell η χορήγηση HGF συνιστάται για να μη μειωθεί η δόση.

νες και η βινορελμπίνη προκαλούν στα πλαίσια της μυελοκαταστολής αναιμία ήπια - μέτρια στο 50-60% των ασθενών.

Συνήθης δόση:

Θεραπεία ασθενών με επίπεδα ερυθροποιητίνης > 200 mU/ml δεν ενδείκνυται.

Συνήθης δόση: 150 units/kg, 3 φορές/εβδομάδα, υποδορίως.

Απαιτείται συγχορήγηση σιδήρου, συνήθης δόση από το στόμα 325 mgr 2-3 φορές/ημέρα για την αντιμετώπιση των αναγκών της έντονης ερυθροποίησης.

Για τους ασθενείς με ενδογενή επίπεδα EPO ανεπαρκή, ο προσδιορισμός των τιμών EPO είναι χρήσιμος προκειμένου να εκτιμηθούν ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη χρήση EPO.

Μέγιστη δράση φαρμάκων 2-3 εβδομάδες.

Αν η ανταπόκριση μετά την αρχική χορήγηση δεν είναι επιτυχής μειώνοντας την ανάγκη μετάγγισης ή

δεν αυξηθεί ο αιματοκρίτης κατά 1 gr/dl μετά 4 εβδομάδες, τότε η δόση αυξάνεται σε 300 units/kg, 3 φορές/εβδομάδα. Αν και πάλι δεν ανταποκριθεί, θεωρείται ότι δεν πρέπει να αυξηθεί περαιτέρω η δόση.

Σε περίπτωση που ο αιματοκρίτης αυξηθεί > 40%, γίνεται διακοπή θεραπείας μέχρι πτώσης στο 36% και μειώνεται η δόση κατά 25% κατά την επαναχορήγηση.

Παρενέργειες:

>10%

Καρδιαγγειακό: υπέρταση

ΚΝΣ: καταβολή, κεφαλαλγία, πυρετός

1-10%

Καρδιαγγειακό: οίδημα, πόνος στο στήθος

Γαστρεντερικό: ναυτία, έμετος, διάρροια

Αιμοποιητικό: διαταραχή πήκτικότητας

Μυοσκελετικό: αρθραλγίες

<1%

Έμφραγμα μυοκαρδίου, αντίδραση υπερευαίσθησίας

Παράγοντες μείωσης αποτελεσματικότητας δράσης φαρμάκων:

Ανεπάρκεια απορρόφησης σιδήρου - φυλλικού - B12 - αιμόλυση - απώλεια αίματος.

Φλεγμονή

Διήθηση μυελού από νεοπλασματικά κύτταρα.

Υπεραλβουναϊμία, υπερπαραθυρεοειδισμός

Μελλοντικές κλινικές μελέτες για τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, των συμπτωμάτων των ασθενών και της πορείας τους πιθανώς να οδηγήσουν σε νέα ταξινόμηση της αναιμίας μετά χημειοθεραπεία και θα επιτρέψουν αποτελεσματικότερα θεραπευτικά σχήματα με βάση την τελική ανταπόκριση στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης⁸.

ΑΜΙΦΟΣΤΙΝΗ (AMIFOSTINE)

Η αμιφοστίνη είναι μια φυσική θειόλη, η οποία είναι δυνατόν να προστατεύσει τα κύτταρα από την καταστροφή που προκαλούν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε από το στρατό για την προστασία από χημικές ουσίες. Μεταγενέστερα εκτιμήθηκε η δυνατότητα για τη μείωση της τοξικότητας της ακτινοβολίας και της χημειοθεραπείας μετά χορήγηση φαρμάκων, όπως οι αλκυλιούντες παράγοντες και τα παράγωγα πλατίνης.

Η αμιφοστίνη μόνη της είναι μέτρια κυτταροπροστατευτική, αλλά μεταβολίζεται στον παράγοντα WR 1065 από ένα ένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης στο πλάσμα. Η ελεύθερη θειόλη προστατεύει τα φυσιολογικά κύτταρα (εκτός του ΚΝΣ) και όχι τα καρκινικά διότι στους καρκινικούς ιστούς εισέρχεται βραδύτερα και η συγκέντρωση της αλκαλικής φωσφατάσης είναι μεγαλύτερη στα τριχοειδή και αρτηριόλια των φυσιολογικών κυττάρων. Αποτέλεσμα αυτών είναι να υπάρχει 100 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση ελεύθερης θειόλης σε φυσιολογικούς ιστούς⁹.

Ενδείξεις χορήγησης αμιφοστίνης

Η αμιφοστίνη χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα για την αντιμετώπιση επιπλοκών της χημειοθεραπείας.

1. Νεφροτοξικότητα

Η νεφροτοξικότητα αποτελεί τη λιγότερο συχνή παρενέργεια της χημειοθεραπείας, αλλά συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα. Η χορήγηση σκευασμάτων πλατίνης σε μεγάλες δόσης ή μετά από πολλούς κύκλους χημειοθεραπείας, προκαλεί βλάβες στο αγγειώδες σπείραμα των νεφρών και είναι συνήθως αναστρέψιμη. Νεφροτοξικότητα προκαλεί και η κυκλοφωσφαμίδη. Η αμιφοστίνη φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική δράση στα νεφρά, όμως η κλινική αξία είναι ασαφής και συνιστάται μείωση της δόσης του κυτταροστατικού ή αλλαγή σε καρβοπλατίνη.

2. Ουδετεροπενία και θρομβοκυττοπενία

Η εμφάνιση της ουδετεροπενίας εξαρτάται από το χημειοθεραπευτικό παράγοντα και τη δόση του φαρμάκου. Οι μέχρι σήμερα μελέτες χορήγησης αμιφοστίνης αφορούν την κυκλοφωσφαμίδη για τα λευκά και την καρβοπλατίνη για τα αιμοπετάλια. Από τα υπάρχοντα δεδομένα η αμιφοστίνη δύναται να χορηγείται σε αλκυλιούντες παράγοντες στις περιπτώσεις που δεν ενδείκνυται μείωση της δόσης χημειοθεραπείας. Παρακολούθηση θερμοκρασίας και απόλυτης ουδετεροπενίας, χορήγηση εμπειρικά αντιβιοτικών αν εμφανισθεί πυρετός και νοσοκομειακή θεραπεία μέχρι την πλήρη αποκατάσταση της λοίμωξης και της ουδετεροπενίας, αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση για θεραπεία με αμιφοστίνη ή GCSF ή μείωση της δόσης θεραπείας. Προσδιορισμός της δόσης καρβοπλατίνης με βάση την κλίμακα Galvert et al και την κάθαρση κρεατινίνης, βοηθά στην εξατομίκευση της δόσης και μειώνει την πιθανότητα τοξικότητας. Από τα ελάχιστα υπάρχοντα δεδομένα, η χορήγηση αμιφοστίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβοπλατίνη, δεν φαίνεται να μεταβάλλει το βαθμό επίπτωσης grade III, IV θρομβοκυττοπενίας ή της ουδετεροπενίας ή τον αριθμό μεταγγίσεων.

3. Νευροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα

Η χορήγηση σισπλατίνης και πακλιταξέλης στον καρκίνο του πνεύμονα έχει ως σημαντική παρενέργεια τη νευροτοξικότητα. Η σισπλατίνη προκαλεί συμμετρική περιφερική νευροπάθεια με παραισθησίες και η επιλογή είναι δοσοεξαρτώμενη (συνολική δόση > 300-600 mgr/m²) και πιθανώς αναστρέψιμη. Ωτοτοξικότητα συμβαίνει στο 30% των ασθενών με απώλεια των υψηλών συχνοτήτων, σπάνια οδηγεί σε πλήρη κώφωση και εμβοές.

Η περιφερική νευροπάθεια από την πακλιταξέλη είναι δυνατόν να επιδεινωθεί αν χορηγηθεί GCSF και δεν μειωθεί η χορηγούμενη δόση.

Επαρκή δεδομένα δεν υπάρχουν για τη χορήγηση αμιφοστίνης με σκοπό την προφύλαξη της νευροτοξικότητας από τη σισπλατίνη και την πακλιταξέλη. Απαιτούνται μελέτες όπου θα εκτιμάται με αντικειμενικό προσδιορισμό νευροτοξικότητα (μέτρηση αγωγιμότητας) και όχι μόνο η κλινική εξέταση.

Δόση και τρόπος χορήγησης αμιφοστίνης - παρενέργειες

Στους ενήλικες η συνιστώμενη δόση αμιφοστίνης με χημειοθεραπεία είναι 910 mgr/m². Χορηγείται i.v. σε 15 min, 30 min πριν τη χημειοθεραπεία.

Οι παρενέργειες (αναστρέψιμες) περιλαμβάνουν τη ναυτία, τον έμετο, ρινόρροια, υπνηλία, μεταλλική γεύση κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μερικές φορές αλλεργικές αντιδράσεις, υποασβεσταιμία λόγω υπερέκρισης παραθυροειδούς ορμόνης δύναται να εμφανισθεί.

Η χορήγηση απαιτεί στενή παρακολούθηση της

αρτηριακής πίεσης (ανά 3-5 min) για τον κίνδυνο της υπότασης. Διακοπή του φαρμάκου επιβάλλεται αν η αρτηριακή πίεση μειωθεί σημαντικά ή ο ασθενής γίνει συμπτωματικός. Η υπόταση συμβαίνει συνήθως στο τέλος της χορήγησης του φαρμάκου και υποστρέφει μετά τη διακοπή, χορηγείται φυσιολογικός ορός και τοποθετείται ο ασθενής σε θέση Trendelenburg. Η συ-

χνότητα μεγάλης πτώσης πίεσης (<20 mmHg) είναι μικρή (<5%). Χορήγηση ondansetron + dexamethasone πριν τη λήψη φαρμάκου μειώνει την πιθανότητα έμεσης, η οποία συνήθως είναι ήπια - μέτρια. Οι οδηγίες για τις ενδείξεις χορήγησης αμφοστίνης προσδιορίστηκαν από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και ανασκοπούνται στον πίνακα 5¹⁰.

Πίνακας 5. Οδηγίες για τη Χρήση της Αμφοστίνης

Χρήση αμφοστίνης για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της χημειοθεραπείας:

(α) Νεφροτοξικότητα

Η αμφοστίνη πιθανώς προλαμβάνει την εμφάνιση νεφροτοξικότητας μετά χρήση πλατινούχων σκευασμάτων.

(β) Ουδετεροπενία

Η αμφοστίνη συνιστάται για τη μείωση της πιθανότητας ουδετεροπενίας σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αλκυλιούντες παράγοντες. Χορηγείται σε περιπτώσεις όπου η μείωση της δόσης της χημειοθεραπείας μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

(γ) Θρομβοκυττοπενία

Ανεπαρκή δεδομένα για τη χρήση της πρόληψης της θρομβοκυττοπενίας σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αλκυλιούντες παράγοντες ή καρβοπλατίνη.

(δ) Νευροτοξικότητα - ωτοτοξικότητα

Απουσία επαρκών δεδομένων για να στηρίξουν τη χορήγηση αμφοστίνης σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν σισπλατίνη και πακλιταξέλη.

ASCO, J. Clin. Oncol. 1999, 17(10):3333.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Coates A., Abraham S., Kaye S.B. et al. On the receiving and patient perception of the side effects of cancer chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1983, 19-23.
- Bountra C., Gale J.D., Gardner et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: Novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology* 1996, 53:5102.
- Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidencebased, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1997, 17:2971.
- Morgastern D.E., Hesketh P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: *Oncologic therapies*, Vokes, E.E., Colomb, H.M. (Eds), Springer Verlag 1999, pp. 1115.
- ASCO: Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14(6):1957.
- Croockewit A.J., Bronchud M.H. et al. A European perspective on hematopoietic growth factors in haematology: Report of an expert meeting of the EORTC. *Eur. J. Cancer* 1997, 33(11): 1732.
- Henry D.H., Thatcher N. Patient selection and predicting response to recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients. *Semin. Hematol.* 1996, 33(Suppl. 1):2.
- Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *J. Nat. Canc. Inst.* 1999, 19(19):1616.
- Schuchter L.M., Glick J. The current status of WR2721 (amifostine). A chemotherapy and radiation therapy protector. *Biol. Ther. Cancer* 1993, 3:1.
- Hensley M.L., Schuchter L.M. et al. Clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants, ASCO. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17(1):3333.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Μανώλης Παπαδάκης

Διευθυντής 1ης Πνευμονολογικής Κλινικής Ν.Ν.Θ.Α. "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

Το θέμα της συμπληρωματικής μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) στον χειρουργούμενο Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνεύμονα επανήλθε στην επικαιρότητα μετά τη δημοσίευση της μετα-ανάλυσης "καμπίς" που είχε διεξαχθεί από το Medical Research Council της Μ. Βρετανίας, το Ινστιτούτο Goustan-Roussy στη Γαλλία και πολλά άλλα επιφανή κέντρα και ερευνητικές ομάδες δημοσιεύθηκε στο British Medical Journal τον Οκτώβριο του 1995 (BMJ, Vol 311,7 October 1995). Η μετα-ανάλυση αυτή έδειχνε μίαν υπέρτερη επιβίωση στους χειρουργούμενους ασθενείς που παράλληλα υπεβάλλοντο σε χημειοθεραπεία με άλατα πλατίνας σε σχέση με απολύτως αντίστοιχες ομάδες ασθενών που δεν εκημειοθεραπεύοντο κατά τον παραπάνω τρόπο. Η διαφορά είναι της τάξης του 5% στο τέλος της πενταετίας. Επειδή ο αριθμός των κρουσμάτων καρκίνου πνεύμονα είναι υψηλός (περίπου 180.000 κατ' έτος στις ΗΠΑ και άλλοι τόσοι στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης) το 5% για το ποσοστό εξ αυτών που είναι χειρουργήσιμοι (20-30%) είναι σημαντικός αριθμός.

Τα δύο τρίτα των χειρουργούμενων με πλήρη εκτομή υποτροπιάζουν με απομακρυσμένες από την αρχική εστία μεταστάσεις που πιθανώτατα υπάρχουν σαν μικρομεταστάσεις αφανείς την ώρα της εγχείρησης. Αυτός είναι και ο λόγος της ανάγκης συστηματικής θεραπείας (χημειοθεραπείας) παράλληλα με την τοπική θεραπεία (εγχείρηση).

Η συμπληρωματική μετεγχειρητική χημειοθεραπεία εφαρμόζεται είτε σε χειρουργούμενο στάδιο III, είτε σε στάδιο I ή II. Επίσης εφαρμόζεται είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Παρά την κρατούσα εντύπωση έχουν υπάρξει εργασίες που δείχνουν όφελος από τη χορήγηση μετεγχειρητικής ΧΜΘ ακόμη και σε στάδιο I & II.

Για να επιβεβαιωθεί στατιστικά σε προοπτική τυχαioποιημένη μελέτη η διαφορά του 5% που έχει αναδείξει η μετα-ανάλυση απαιτούνται 3.300 ασθενείς. Τόσους ακριβώς επιζητεί να αθροίσει η IALT (International Adjuvant Lung Trial) που διεξάγεται από το Ινστιτούτο Goustan-Roussy και στην οποία μελέτη η χώρα μας είναι τρίτη μέχρι στιγμής σε αριθμό περιστατικών (rec-

ruitment). Μελέτη με παρόμοιο αντικείμενο είναι στη Γαλλία η ANITA, στην Αγγλία η BALT (Big Lung Trial) και στην Ιταλία η ALPI (Adjuvant Lung Trial Italy). Τέλος παρόμοιο επίσης πρωτόκολλο διεξάγεται στον Καναδά από το NCI. Λόγω της δυσκολίας επίτευξης του απαιτούμενου μεγάλου αριθμού περιστατικών υπάρχει η σκέψη από κοινού αξιολόγησης των περιστατικών της IALT, ANITA, NCI λόγω της μεγάλης ομοιότητας των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων από τις παραπάνω τρεις μελέτες.

Ενα δεδομένο που προέκυψε τελευταία είναι τα αποτελέσματα της PORT (POST OPERATIVE RADIOTHERAPY TRIAL) όπου απεδείχθη ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο χειρουργούμενο στάδιο I και II είχε καταστροφικά αποτελέσματα (αυξημένο ποσοστό θανάτων στην ακτινοθεραπευόμενη ομάδα αρρώστων σε σχέση με τη μη ακτινοθεραπευόμενη!) και "ουδέτερα" αποτελέσματα στην ακτινοθεραπευόμενη ομάδα σταδίου III (ούτε όφελος ούτε βλάβη) σε σχέση με τους μη ακτινοθεραπευόμενους. Ετσι το βάρος πέφτει στην έρευνα για τη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Η ALPI έκλεισε στην Ιταλία με άνω των χιλίων περιστατικά και σε προσωπική επικοινωνία (καθ. Scagliotti) δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της χημειοθεραπείας, αλλά αν πρόκειται για διαφορά της τάξης του 5% ο αριθμός των περιστατικών είναι ανεπαρκής για να καταδείξει τη διαφορά.

Η IALT έχει μέχρι στιγμής υπερβή τα 1600 περιστατικά. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο έχει λάβει χώρα η ενδιάμεση στατιστική αξιολόγηση (INTERIM ANALYSIS). Σ' αυτήν τα αποτελέσματα φαίνεται να ταυτίζονται με τη μετα-ανάλυση του British Medical Journal που προαναφέρθηκε. Αν ο αριθμός των περιστατικών της μελέτης ολοκληρωθεί όπως έχει σχεδιασθεί ή καταστή δυνατόν να συναξιολογηθούν με τις άλλες προαναφερθείσες με το παρεμφερές πρωτόκολλο, θα έχη απαντηθεί το ερώτημα που έχει τεθεί, δηλ. της παράτασης της επιβίωσης στον χειρουργούμενο Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα με χορήγηση 3-4 κύκλων μετεγχειρητικής συμπληρωματικής χημειοθεραπείας.

Η ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Μανώλης Α. Παπαδάκης

Διευθυντής 1ης Πνευμονολογικής Κλινικής Ν.Ν.Θ.Α. "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χημειοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα έχει επιτελέσει πρόοδο σε βαθμό που οι αποκρυσταλλωμένες πλέον γνώσεις μας να διαφοροποιούνται αισθητά, ειδικά στον Μ.Μ.Κ.Π. (Μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα) σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία. Υπάρχουν δημοσιεύσεις που, με βάση την "evidence based medicine", όπως και εγκεκριμένοι Πανεπιστημιακού και κρατικού επιπέδου διεθνείς δικτυότοποι (sites, παρέχουν γνώσεις απαραίτητες για κάθε ενήμερο επιστημονικά πνευμονολόγο. Πολλώ μάλλον αυτό ισχύει τη στιγμή που πλέον αρχίζουν να εξερευνούνται και οι δυνατότητες εντελώς νεώτερων μεθόδων μοριακής βιολογίας και γονιδιακής θεραπείας που διευρύνουν το απαραίτητο πεδίο γνώσεων. Ενθέρμα συνιστάται η προσφυγή του ενδιαφερομένου πνευμονολόγου σε συναφείς δικτυότοπους για θέσεις ομοφωνίας αλλά και η πρόσφατη μονογραφία (Νοέμβριος 2001) της ER SOCIETY (Editor: S. Spiro) επί του θέματος.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος περιλαμβάνει το αδενοκαρκίνωμα, το πλακώδες και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος που μαζί απαρτίζουν το 75-80% του συνόλου. Η ελπίδα πλήρους θεραπείας συναρτάται με τη δυνατότητα χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου. Τη στιγμή της διάγνωσης 30% αποδεικνύεται χειρουργήσιμο, 30% ανεγχείρητο λόγω τοπικής εξάπλωσης πέραν των αποδεκτών για χειρουργική αφαίρεση οριών και 40% έχει αποδεδειγμένα απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η διάμεση επιβίωση μετά τη διάγνωση δεν υπερβαίνει το έτος. Από τους χειρουργήσιμους το 50% και παραπάνω εντός πενταετίας εμφανίζει μεταστάσεις και αποθνήσκει, άρα πρακτικά το 85% του συνόλου του μη-μικροκυτταρικού θα χρειασθεί χορήγηση χημειοθεραπείας είτε σαν μόνης θεραπείας είτε σε συνδυασμό με χειρουργική ή ακτινοθεραπεία.

Παρ' όλα αυτά, δηλαδή την αδυναμία αποτελεσματικότερης άλλης αγωγής στη μεγάλη πλειονότητα των περιστατικών, υπάρχουν επιφυλάξεις από ορισμένους ερευνητές για τη χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση του Μ.Μ.Κ.Π. (μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος). Από το τέλος πάντως της δεκαετίας του '90 όλες οι επιστημονικές πληροφορίες συγκλίνουν στην επιστράτευση της χημειοθεραπείας σαν ωφέλιμης αγωγής στο 85% του συνόλου του Μ.Μ.Κ.Π.¹

Οι ενδείξεις χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) είναι:

1. Σαν συμπληρωματική θεραπεία ύστερα από χειρουργική αφαίρεση σταδίου I και II για την καταπολέμηση μικρομεταστατικών, αφανών κατά τη στιγμή του χειρουργείου, εστιών που αργότερα θα εμφανισθούν σαν εμφανείς μεταστάσεις. Η συγκεκριμένη θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι αδιαφιλονίκητα

ωφελεί, άρα είναι μόνο ερευνητικής εφαρμογής^{2,3}.

2. Σαν προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή και μόνη προκειμένου να "υποσταδιοποιηθεί" τοπικά εκτεταμένο (ανεγχείρητο) καρκίνωμα ώστε να καταστή χειρουργήσιμο. Η συγκεκριμένη θεραπευτική τακτική είναι πολύ "επίκαιρη" διότι τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανισθεί ευοίωνες βιβλιογραφικές μαρτυρίες για την αξιοποίηση της⁴.
3. Σαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία στο παραπάνω στάδιο (III) με επίσης κάποιες ευνοϊκές βιβλιογραφικές αναφορές⁵.
4. Σαν θεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με τοπική (ριζική) ακτινοθεραπεία σε ανεγχείρητο στάδιο III (συνήθως IIIβ). Εδώ όπως και στο στάδιο IV είναι η κυριότερη ένδειξη εφαρμογής της^{6,7}.
5. Σαν θεραπεία σταδίου IV (απομακρυσμένες μεταστάσεις), όπου ενώ παλιότερα δεν συνιστάτο σήμερα τείνει να επικρατήσει εντελώς αντίθετη άποψη^{8,9}.

Για την ένδειξη 1 επαναλαμβάνεται ότι μέχρι σήμερα λόγω ισχνών ευνοϊκών δεδομένων δεν υπάρχει ένδειξη για χορήγηση ρουτίνας.

Για την ένδειξη 2 έχουν υπάρξει ευνοϊκές μελέτες αλλά παρ' όλα αυτά και πάλι δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή θεραπευτική πρακτική ρουτίνας.

Για την ένδειξη 3 επίσης ισχύει το παραπάνω κι εδώ είναι επίσης υπαρκτές μελέτες με θετικά αποτελέσματα, αλλά και μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα.

Για την ένδειξη 4 υπάρχουν ασφαλή κατά το μάλλον ή ήττον βιβλιογραφικά στοιχεία που επισημαίνουν ότι προκύπτει παράταση επιβίωσης. Μετά όμως από τις μελέτες που δείχνουν ότι η διάμεση επιβίωση (μέχρι τώρα 1 έτος) παρατείνεται όπως επίσης και η επιβίωση στη διετία και πενταετία υπάρχει ευρεία αποδοχή της εφαρμογής χημειοθεραπείας σ αυτό το στάδιο.

Για την ένδειξη 5 αναφέρεται ότι αν και το ποσοστό ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία είναι μόνο της τάξης του 20-30%, το 60% των πασχόντων εμφανίζει ύστερα από χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες βελτίωση των ενοχλητικών συμπτωμάτων βήχους, δυσπνοίας, αιμόπτυσης.

Η προσθήκη στη θεραπευτική φαρέτρα των νεώτερων παραγόντων (ταξάνες, γεμισιταμίνη, βινορελμπίνη, καμποθεκίνες κ.λπ.) αυξάνει τις ανταποκρίσεις και πιθανώς και λίγο τη διάρκεια ζωής αποφεύγοντας τις παρενέργειες των πλατινούχων συνδυασμών, αλλά με ιλιγγιώδη αύξηση του κόστους θεραπείας^{10,11}.

Υπό έρευνα παραμένει η αντικατάσταση των πλατινούχων συνδυασμών από συνδυασμούς νεώτερων φαρμάκων χωρίς να συμπεριλαμβάνεται πλατίνη¹², η χορήγηση χημειοθεραπείας σαν θεραπείας δεύτερης

γραμμής μετά υποτροπήν ύστερα από τους αρχικούς 6-8 χημειοθεραπευτικούς κύκλους που αρκούν για θεραπεία στους ανταποκρινόμενους ασθενείς και η χορήγηση μονοθεραπείας σαν παρηγορητικής αγωγής σε πιο καταβεβλημένους ασθενείς^{13,14}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Editorial:Carney D,Hansen H.;Non-Small-Cell Lung Cancer- Stalemate or Progress? NEJM,2000.Vol.343,No.17
2. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials BMJ 1995;311:899-909.
3. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. N E J Med 2000;343:1217-22.
4. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999;26:7-14.
5. Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Sequin Oncol* 25:9:62-5,1998
6. Le Chevalier T,Arriagada R,Quoix E et al:Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non resectable non-small cell lung cancer:First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-23,1991.
7. Pritchard RS, Anthony SP.Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: a meta-analysis *Ann Intern Med* 1996;125:723-9. (Erratum, *Ann Intern Med* 1997;126:670.)
8. Rapp E, Pater JL, Willan A et al: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer- Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 6: 663-641, 1988.
9. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J et al: Counting the costs of chemotherapy in a National cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 8: 1301-1309, 1990.
10. Kouroussis C, Androulakis N, Kakolyris S., et al: First-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with docetaxel and vinorelbine. *Cancer* 83: 2083-2090, 1998.
11. Miller VA, Krug LM, Ng KK., et al: Phase II trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 18: 1346-1350, 2000.
12. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A., et al: Docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: A preliminary analysis of a multicenter randomized phase II trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18: 461a, 1999
13. Fossella FV, Lee JS, Hong WK: Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Sem. Oncol.* 24: 455-462, 1997.
14. Rossi A, Perrone F, Barletta R, et al: Activity of gemcitabine in cisplatin-pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18: 484a, 1999 (abstr. 1868).
15. Fossella F, Devore R, Kerr R, et al: randomized phase II study of Taxotere (100 mg/m2 and 75mg/m2) versus vinorelbine or ifosfamide in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with platinum-based chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17: 483a, 1998.

ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XX

Η έμεση και η ναυτία μετά τη λήψη χημειοθεραπείας (chemo-therapy induced emesis - CIE) αποτελούν δύο σημαντικές, κατά την άποψη των ασθενών, παρενέργειες, οι οποίες προκαλούν ιδιαίτερο φόβο και οδηγούν στην άρνησή τους για λήψη θεραπείας¹.

Η παρασκευή και χρήση νεώτερων και πιο αποτελεσματικών αντι-εμετικών φαρμάκων οδήγησαν στην καλύτερη ανοχή των χημειοθεραπευτικών σχημάτων μειώνοντας την ένταση των συμπτωμάτων της έμεσης και της ναυτίας ή και στην πλήρη προφύλαξη.

ΤΥΠΟΙ ΕΜΕΣΗΣ

Έχουν προσδιορισθεί τρεις τύποι έμεσης:

1. Οξεία έμεση:

Παρατηρείται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη λήψη της θεραπείας χωρίς αποτελεσματική προφυλακτική αντιεμετική αγωγή. Εκδηλούται τη 2η-3η ώρα με μέγιστη ένταση στην 4η-6η ώρα.

2. Επιβραδυνόμενη:

Εμφανίζεται μετά το πρώτο 24ωρο. Χαρακτηρίζει κυρίως τη λήψη της σισπλατίνης, αλλά και της καρβοπλατίνης, της κυκλοφωσφamide και των ανθρακυκλινών. Εμφανίζεται 48-72 ώρες μετά τη χορήγηση και σταδιακά μειώνεται τις επόμενες 2-3 ημέρες.

3. Προβλεπόμενη έμεση:

Ορίζεται ως η αναμενόμενη ανταπόκριση σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν σημαντική ναυτία και έμεση κατά τη διάρκεια των προηγούμενων κύκλων χημειοθεραπείας. Επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες πρόκλησης και η έντασή της είναι μεταβαλλόμενη στους επόμενους κύκλους, μειώνεται όταν επιτευχθεί καλύτερη ρύθμιση της οξείας και επιβραδυνόμενης έμεσης.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ενεργοποίηση του αντανακλαστικού της έμεσης περιλαμβάνει τη συμμετοχή αρκετών περιοχών του κεντρικού, του περιφερικού νευρικού συστήματος και του γαστρεντερικού σωλήνα. Δύο περιοχές του εγκεφάλου παίζουν σημαντικό ρόλο στο αντανακλαστικό της έμεσης:

1. Το κέντρο έμεσης, το οποίο αποτελεί ανατομικά ασαφή συλλογή υποδοχέων και πυρήνων, εδράζονται στον προμήκη και συντονίζουν τη δραστηριότητα του αναπνευστικού, γαστρεντερικού και ατόνου Ν.Σ.
2. Η ζώνη χημειούποδοχέων για τη δράση των παραγόντων πρόκλησης έμεσης (Chemoreceptor Trigger Zone, CTZ), εντοπίζεται στην 4η κοιλία, και αποτελεί θέση για μουσκαρινικούς (M₁), ντοπαμινεργικούς (D₂), σεροτονινεργικούς (5-HT₃) και ισταμινικούς (H₂) υποδοχείς. Η καταστροφή των κυττάρων του εντερικού σωλήνα από τα αντινεοπλασματικά, οδηγεί στην απελευθέρωση από τα αργυρόφυλλα κύτταρα του εντέρου της σεροτονίνης (5-υδρο-ξυτρυπαμίνη-5HT) και άλλων παραγόντων οι οποίοι ενεργοποιούν το πνευμονογαστρικό και τις σπλαχνικές ίνες, η ενεργοποίηση μεταβιβάζεται στο κέντρο εμέτου και τη CTZ και οδηγεί στην εκδήλωση του αντανακλαστικού έμεσης.

Πιθανώς η απελευθέρωση 5-HT και άλλων παραγόντων επιδρούν άμεσα στη διέγερση της CTZ².

Προγνωστικοί Παράγοντες Έντασης Έμεσης:

1. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή:

Ιστορικό προηγούμενης χημειοθεραπείας, το φύλο (εντονότερα συμπτώματα σε γυναίκες), ηλικία (νέοι) και η κατανάλωση φωσφονικών.

2. Παράγοντες που σχετίζονται με το είδος χημειοθεραπείας:

Οδός, ταχύτητα, χορήγηση, δόση και κυρίως ο βαθμός εμετογόνου δράσης των φαρμάκων.

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, οι οποίοι χορηγούνται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, χωρίζονται σε 5 επίπεδα με βάση την αναμενόμενη συχνότητα έμεσης σε απουσία αντιεμετικής προφύλαξης (Πιν. 1).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΕΜΕΣΗΣ

Μετρίου - υψηλού κινδύνου (επίπεδο 3-5)

Οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν cisplatin, cyclophosphamide και anthracyclines έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης έμεσης (30-90%), εξαρτώμενο από τη δόση του φαρμάκου. Αποτελεσματικά αντιεμετικά φάρμακα στην κατηγορία αυτή είναι η μετοκλοπροπαμίδη (σε

υψηλή δόση), τα κορτικοειδή (συνήθως δεξαμεθαζόνη) και οι ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5-HT).

Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT₃) αποτελούν νεώτερα αντιεμετικά φάρμακα, τα οποία ως μονοθεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματικά από υψηλές δόσεις μετοκλοπροπαμίδης, έχουν ίδια αποτελεσματικότητα με το συνδυασμό υψηλών δόσεων μετοκλοπροπαμίδης και δεξαμεθαζόνης και είναι πιο δραστικά από το συνδυασμό αυτό όταν χορηγούνται με δεξαμεθαζόνη.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν: dolasetron, granisetron, και ondasetron, τα οποία είναι της ίδιας αποτελεσματικότητας. Η χορήγηση από το στόμα έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την I.V. χορήγηση, ενώ το κόστος είναι μικρότερο. Η χορήγηση υψηλών δόσεων δεν αυξάνει τα θεραπευτικά οφέλη.

Οι οδηγίες της American Society of Clinical Oncology (ASCO) περιλαμβάνουν το συνδυασμό ανταγωνιστών υποδοχέων των 5-HT₃ με 20 mg I.V. δεξαμεθαζόνης. Η πιθανότητα προστασίας είναι 75% μετά χορήγηση υψηλής δόσης σισπλατίνης και 85-90% μετά χορήγηση ανθρακυκλίνης.

Χαμηλού κινδύνου (επίπεδο 2)

Είναι γενικά αποδεκτό ότι για το επίπεδο αυτό δεν απαιτούνται ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₃ αλλά ανταποκρίσεις της τάξης του 90% επιτυγχάνονται με τη χορήγηση 20 mg δεξαμεθαζόνης ή μια απλή δόση ανταγωνιστών ντοπαμίνης, όπως η prochloroperazine.

Πολύ χαμηλού κινδύνου

Δεν χορηγούνται προφυλακτικά αντιεμετικά.

Σε συνδυασμούς φαρμάκων λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο του πιο εμετογόνου φαρμάκου³.

Η προφύλαξη και θεραπεία της CIE περιλαμβάνονται στον ακόλουθο αλγόριθμο⁴ (Πιν. 2).

ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΟΜΕΝΗ ΕΜΕΣΗ

Η χρήση ισχυρών εμετογόνων φαρμάκων, όπως η σισπλατίνη χωρίς αποτελεσματική προφυλακτική αντιεμετική αγωγή, αυξάνουν τον κίνδυνο για επιβραδυνόμενη έμεση στο 50% των ασθενών. Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σισπλατίνη, συνιστάται χορήγηση δεξαμεθαζόνης και μετοκλοπροπαμίδης 24 ώρες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας και για 4 ημέρες. Η χορήγηση 5-HT₃ δεν υπερτερεί του ανωτέρου σχήματος και έχει υψηλότερο κόστος.

Η χορήγηση carboplatin, cyclophosphamide και anthracyclines προκαλούν επιβραδυνόμενη έμεση στο 20-30% των ασθενών σε απουσία αποτελεσματικής προφύλαξης. Προφυλακτική δεξαμεθαζόνη (4-8 mg από το στόμα) χορηγείται για 2 ημέρες, 24 ώρες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας. Αν υφίσταται δυσαναχή στη δεξαμεθαζόνη χορηγούνται εναλλακτικά ανταγα-

νιστές υποδοχέων 5-HT₃ ή μετοκλοπραμίδη.

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΕΜΕΣΗ

Η προφύλαξη απαιτεί καλή ρύθμιση της οξείας, επιβραδυνόμενης έμεσης. Βενζοδιαζεπίνες πριν και μετά τη χημειοθεραπεία και η ψυχολογική υποστήριξη είναι δυνατόν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισής της.

Φτωχή Ρύθμιση Έμεσης (ενδεικνυόμενη προφυλακτική αντιεμετική αγωγή)

Απαιτείται να ελεγχθούν:

- (α) Ύπαρξη εγκεφαλικών μεταστάσεων.
- (β) Παρενέργειες από χρήση οπιοειδών, αντιβιοτικών.
- (γ) Απόφραξη γαστρεντερικού.
- (δ) Υπερασβεστιαμία
- (ε) Ακτινοθεραπεία κοιλιακής χώρας.

Η πλειονότητα των ασθενών σήμερα αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με την κατάλληλη χορήγηση των σύγχρονων αντιεμετικών φαρμάκων (οξεία - επιβραδυνόμενη έμεση) και η επιπρόσθετη χρήση βενζοδιαζεπινών ρυθμίζει την ανησυχία των ασθενών κατά την προβλεπόμενη έμεση.