

Συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Μιλτιάδης Τριχάς^{1,4}, Αλίκη Τσερκέζογλου², Βασίλειος Μπαρμπουνής³, Γεώργιος Χατζηελευθερίου², Αλεξάνδρα Ρουπακιά⁴, Γεώργιος Γιαννακούρας⁴, Ιωάννης Κατσιλιέρης⁴

¹Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

²Α' Γυναικολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

³Β' Παθολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

⁴Γ' Ακτινοθεραπευτική-Ογκολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

Αλληλογραφία: Μιλτιάδης Τριχάς, Δεσβενακίων 34, Δροσιά, 14572 Αθήνα
Τηλ.: 210-8137039
E-mail: miltostrichas@yahoo.gr

Περίληψη

Ο σκοπός της συγκεκριμένης φάσης II μελέτης είναι να διερευνηθεί η ανταπόκριση, η τοξικότητα και η επιβίωση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που θεραπεύτηκαν με συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας με cis-platin. Εικοσιοκτώ από τις 33 συνολικά ασθενείς σταδίων ΙΒ έως ΙVΑ που εντάχθηκαν στο πρωτόκολλο έλαβαν 4 κύκλους χημειοθεραπείας με cis-platin 75 mg/m² κάθε 21 ημέρες συγχρόνως με ακτινοθεραπεία (εξωτερική ακτινοθεραπεία και ενδοκοιλιοτική βραχυθεραπεία), λαμβάνοντας μέγιστη συνολική δόση όγκου 85 Gy στο σημείο Α. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 21/28. Ειδικότερα, 15/28 παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση και 6/28 μερική ανταπόκριση, 3/28 εμφάνισαν σταθεροποιημένη νόσο και 4/28 είχαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία. Η μέση επιβίωση ήταν 39.3 μήνες και η διάμεση 26 μήνες. Grade III αναιμία παρατηρήθηκε στο 25% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως και 60 μέρες μετά. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν ακτινική κολίτιδα. Τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν πως ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο, είναι εφικτός και αποτελεί μία δραστική θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με αποδεκτή τοξικότητα.

Λέξεις κλειδιά: χημειοθεραπεία ακτινοθεραπεία, πλατίνα, τράχηλος μήτρας

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τον τρίτο σε συχνότητα καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως (Parkin et al., 1999). Παρά τις προσπάθειες για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση με την εφαρμο-

γή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού, περίπου 50% των περιπτώσεων ανιχνεύονται όταν τα νεοπλάσματα είναι ήδη τοπικά προχωρημένα.

Ο συνδυασμός της εξωτερικής ακτινοθεραπείας της πυέλου με την ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία είναι η κλασική θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου αυτού στα στάδια IIB έως IVA. Το ποσοστό ίασης μειώνεται όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της νόσου (Perez et al., 1983) με κυριότερη αιτία αποτυχίας της θεραπείας την υποτροπή της νόσου στην πυέλο (Jambolis et al., 1985). Η βελτίωση του ποσοστού του τοπικού ελέγχου πιστεύεται ότι οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών ίασης (Suit, 1996).

Η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα έναντι της αμιγούς ακτινοθεραπείας. Οι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν τη σύγχρονη δράση της φαρμακευτικής θεραπείας και της ακτινοβολίας σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου και εναντίον διαφορετικών νεοπλασματικών κυτταρικών υποπληθυσμών. Πιστεύεται ότι η χημειοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση του επαναποικισμού των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της κλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, αύξηση του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων που μεταπίπτουν από τη φάση G0 σε «ευαίσθητη στη θεραπεία» κυτταρική φάση και αναστολή της επιδιόρθωσης των υποθανατηφόρων κυτταρικών βλαβών που προκαλεί η ακτινοβολία (Vokes et al., 1990). Μελέτες in vitro σε κυτταροκαλλιέργειες και πειραματόζωα και κλινικές μελέτες φάσης I, II και προσφάτως III υποστηρίζουν τη συνεργική δράση ουσιών όπως η πλατίνα, η φθοριοουρακίλη και η υδροξυουρία με την ακτινοθεραπεία (Rose, 1994).

Πέντε πολυκεντρικές, φάσης III, τυχαιοποιημένες μελέτες (Whitney et al., 1999; Morris et al., 1999; Rose et al., 1999; Keys et al., 1999; Peters et al., 2000) κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χορήγηση σύγχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας βασιζόμενης στην πλατίνα οδηγεί σε μείωση της σχετιζόμενης με τη νόσο θνητότητας κατά 30% έως 50%. Αν και ο καθορισμός της βέλτιστης χημειοθεραπείας που χορηγείται συγχρόνως με την ακτινοθεραπεία χρήζει περαιτέρω έρευνας, φαίνεται πως οι συνδυασμοί που περιέχουν πλατίνα πρέπει να θεωρούνται ως θεραπεία εκλογής για τις ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Με βάση τα δεδομένα αυτά σχεδιάστηκε στο ΠΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας» μία μελέτη φάσης II που αφορά σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IIB έως IVA. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνηθεί η ανταπόκριση και η τοξικότητα του συνδυασμού ακτινοθεραπείας της

πυέλου και χημειοθεραπείας με πλατίνα.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Κριτήρια εισαγωγής ασθενών

Στη μελέτη περιελήφθησαν ασθενείς ηλικίας από 18-75 ετών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κλινικού σταδίου IIB έως IVA κατά FIGO. Ο ιστολογικός τύπος ήταν πλακώδες καρκίνωμα, αδενοπλακώδες καρκίνωμα ή αδενοκαρκίνωμα. Επιπλέον κριτήρια ένταξης αποτελέσαν ο δείκτης ικανότητας KPS (Karnofsky Performance Status) > από 70% και ο εντός φυσιολογικών ορίων εργαστηριακός έλεγχος ο οποίος περιελάμβανε γενική εξέταση αίματος καθώς και επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και χολερυθρίνης στον ορό. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελέσαν ο χαμηλός δείκτης ικανότητας KPS (<70%), η ανεπαρκής αιμοποιητική εφεδρεία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 3000/mm³, αριθμός αιμοπεταλίων < 100000/mm³), η μη ελεγχόμενη λοίμωξη, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min, η αδυναμία τακτικής ιατρικής παρακολούθησης, οι διαταραχές του κυκλοφορικού συστήματος οφειλόμενες σε πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η ύπαρξη δεύτερου κακοήθους νεοπλασματος εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος και τέλος η συνύπαρξη άλλου σοβαρού ιατρικού προβλήματος.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το θεραπευτικό πρωτόκολλο και εν συνεχεία αφού συναίνεσαν ενυπογράφως υποβλήθηκαν σε προκαταρκτικό έλεγχο που περιελάμβανε τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, κλινική και γυναικολογική εξέταση από γυναικολόγο και ακτινοθεραπευτή ογκολόγο, αιματολογικό, βιοχημικό και ΗΚΓφικό έλεγχο, ενδοφλέβια πυελογραφία, βαριούχο υποκλυσμό ή ορθοσκόπηση, κυστεοσκόπηση και τέλος αξονική τομογραφία κοιλίας ή όταν ήταν εφικτό μαγνητική τομογραφία κοιλίας. Η τελευταία προτιμάται λόγω σημαντικών πληροφοριών οι οποίες σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου και τη διήθηση των παραμήτριων.

Σχεδιασμός θεραπείας

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια υποβλήθηκαν σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. (εξωτερική και ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία). Η εξωτερική ακτινοθεραπεία χορηγήτο στην περιοχή της πυέλου με τέσσερα πεδία (πρόσθιο, οπίσθιο και δύο πλάγια, τεχνική κυτίου-box technique) και SSD

(Source Skin Distance) τεχνική εξωτερικής ακτινοβολήσης. Ως άνω όριο των προσθιο-οπισθίων πεδίων ορίστηκε η κάθετη γραμμή που διέρχεται από το Ο5-Ι1 μεσοσπονδύλιο διάστημα, ως κάτω όριο η κάθετη γραμμή που περνά κάτωθεν του θυροειδούς τρήματος ή 3 εκατοστά κάτω από την επέκταση της νόσου στον κόλπο. Τα πλάγια όρια σχεδιάστηκαν να είναι 2 εκατοστά πλαγίως του έσω ορίου της οστέινης πυέλου. Μερίμνα είχε ληφθεί για την προστασία του λεπτού εντέρου και των κεφαλών των μηριαίων οστών διατηρώντας παράλληλα ένα εκατοστό απόσταση από τους κοινούς λαγονίους λεμφαδένες. Τα πλάγια πεδία σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να έχουν ταυτόσημα άνω και κάτω όρια με τα προσθιο-οπίσθια πεδία. Το πρόσθιο όριο των πλαγίων πεδίων κείται ένα εκατοστό προσθίως της ηβικής σύμφυσης και στο ύψος του Ο5-Ι1 ένα εκατοστό προσθίως των κοινών λαγονίων λεμφαδένων, ενώ το οπίσθιο όριο περιλαμβάνει το ιερό οστόν και το πρόσθιο τοίχωμα του ορθού καλύπτοντας παράλληλα όλη την τραχηλική νόσο. Τα πεδία προσαρμόζονταν εξατομικευμένα ανάλογα με την αρχική νόσο της ασθενούς όπως αυτή προσδιοριζόταν από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία χορηγείτο καθημερινά επί πέντε ημέρες την εβδομάδα με ημερήσια δόση όγκου 180 cGy μέχρι 4140 cGy και ενέργεια 15 ή 23 MV. Εν συνεχεία η ασθενής υποβάλετο σε νέα γυναικολογική εκτίμηση για να προσδιοριστεί η δυνατότητα χορήγησης ενδοκοιλοτικής βραχυθεραπείας.

Η βραχυθεραπεία, χορηγείτο σε δύο συνεδρίες με μεσοδιάστημα 10 ημερών. Η ενδοκοιλοτική εφαρμογή πραγματοποιείτο με χαμηλού ρυθμού δόσης Cs137 σύστημα μεταφόρτισης αποτελούμενο από ενδομήτριο εφαρμογέα και δύο κολποστάτες. Η συνολικά χορηγούμενη δόση στο σημείο Α ήταν στα 4000 έως 4400 cGy, αναλόγως της έκτασης της νόσου και του εκτιμώμενου κινδύνου για οξείες και χρόνιες μετακτινικές αντιδράσεις από το ορθό και την κύστη.

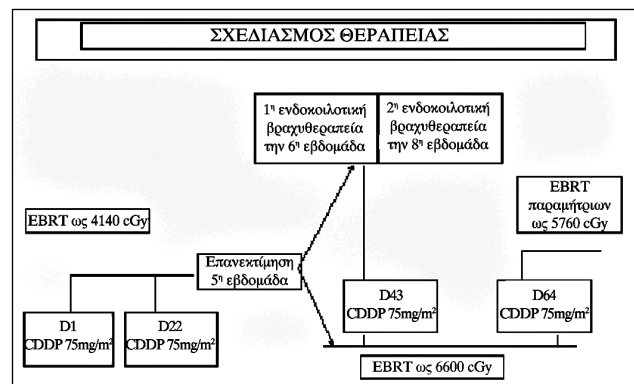
Ακολουθούσε η ολοκλήρωση της εξωτερικής ακτινοθεραπείας στην περιοχή των παραμητρίων. Αυτή χορηγείτο με προσθιο-οπίσθια πεδία τα όρια των οποίων ήταν ίδια με των αντίστοιχων αρχικών πεδίων και με block μέσης γραμμής πλάτους τουλάχιστον 4.5 εκατοστών και ύψους που καθοριζόταν από τη θέση του ενδομήτριου εφαρμογέα κατά την ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία. Η χορηγούμενη συμπληρωματική δόση ήταν 1260 έως 1620 cGy, αναλόγως της διηθήσεως των παραμητρίων. Το πρωτόκολλο καθόριζε ότι όλες οι ασθενείς θα ελάμβαναν

συνολική δόση στο σημείο Α τουλάχιστον 8000 cGy.

Στην περίπτωση που δεν ήταν εφικτή η εφαρμογή της ενδοκοιλοτικής βραχυθεραπείας συμπληρωνόταν η τοπική θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία με πολλαπλά πεδία με ισοκεντρική τεχνική. Γινόταν λεπτομερής σχεδιασμός με τη βοήθεια αξονικής τομογραφίας στη θέση θεραπείας και σχεδιασμός θεραπείας (treatment planning) έτσι ώστε ο αρχικά καθορισμένος όγκος να λάβει συνολική δόση 6600 cGy με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση του ορθού. Ως GTV (Gross Tumor Volume) ορίστηκε η μακροσκοπικά (κλινικά ή και απεικονιστικά) ορατή νόσος, οι μη διηθημένοι απεικονιστικά λεμφαδένες δεν περιλήφθηκαν στο CTV (Clinical Target Volume). Τέλος το PTV (Planning Target Volume) ορίστηκε έτσι ώστε να προβλέπει την κινητικότητα του πάσχοντος οργάνου.

Παράλληλα με την ακτινοθεραπεία οι ασθενείς υποβάλλοντο και σε χημειοθεραπεία με πλατίνα 75 mg/m² Επιφανείας Σώματος ανά 21 ημέρες. Συνολικά χορηγούντο τέσσερις κύκλοι χημειοθεραπείας όπως διαγραμματικά απεικονίζεται στην εικόνα 1. Ο 1ος κύκλος χορηγήθηκε μία μέρα πριν την έναρξη της εξωτερικής ακτινοθεραπείας. Ο 2ος κύκλος χορηγήθηκε τρεις εβδομάδες μετά και σε χρονική στιγμή που η ασθενής έχει λάβει 2700 cGy. Ο 3ος κύκλος χορηγήθηκε 24 ώρες πριν από την πρώτη εφαρμογή της ενδοκοιλοτικής βραχυθεραπείας, ενώ ο 4ος και τελευταίος κατά τη χορήγηση της συμπληρωματικής δόσης στα παραμήτρια. Σε περίπτωση αδυναμίας χορήγησης ενδοκοιλοτικής βραχυθεραπείας, η χημειοθεραπεία χορηγήθηκε ανά 21 ημέρες κατά τη διάρκεια της εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς υπο-



Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση της σύγχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

βάλλοντο ανά εβδομάδα σε κλινικό και εργαστηριακό-αιματολογικό έλεγχο. Πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας υποβάλλοντο σε πλήρη βιοχημικό έλεγχο και μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης. Τέλος, σε κάθε εφαρμογή βραχυθεραπείας γινόταν γυναικολογική εκτίμηση υπό γενική αναισθησία.

Σουκροαλφάτη από το στόμα και μεσαλαζίνη από το ορθό χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σκοπό την ελάττωση των οξειών παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα.

Μετά το πέρας της θεραπείας οι ασθενείς παρακολουθούντο κάθε τρεις μήνες τα τρία πρώτα έτη, κάθε εξάμηνο τα δύο επόμενα έτη και ετησίως μέχρι το χρόνο υποτροπής. Η εκτίμηση της κατάστασης της νόσου καθώς και της σχετιζόμενης με τη θεραπεία τοξικότητας γινόταν από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον κατάλληλο εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

Ως Πλήρης Ανταπόκριση (ΠΑ) ορίστηκε η πλήρης εξαφάνιση κάθε ορατής κλινικά και απεικονιστικά νόσου, ως Μερική Ανταπόκριση (ΜΑ) η μείωση της ορατής νόσου κατά 50% στη μέγιστη διάμετρο κατ' ελάχιστον, ως Σταθερή Νόσος (ΣΝ) η νόσος που είναι σταθερή σε μέγεθος ή η μείωσή της σε ποσοστό μικρότερο από 50% στη μέγιστη διάμετρο και τέλος ως Πρόοδος Νόσου (ΠΝ) η αύξησή της κατά 25% στη μέγιστη διάμετρο κατ' ελάχιστον ή η εμφάνιση νέας μεταστατικής βλάβης.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Συνολικά από τον Ιούνιο του 2000 έως το Μάιο του 2004 στη μελέτη συμμετείχαν 33 ασθενείς. Από αυτές πέντε (5) ασθενείς (ποσοστό 15%) αποσύρθηκαν καθώς τρεις (3) αρχικού κλινικού σταδίου ΙΙΒ υποβλήθηκαν σε ριζική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων μετά την 1η ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία, μία συμμετείχε στο πρωτόκολλο ως πάσχουσα από υποτροπή στο κολπικό κολόβωμα μετά από υστερεκτομή για πλακώδες νεόπλασμα του τραχήλου της μήτρας και η πέμπτη ανέπτυξε πνευμονικές μεταστάσεις και αντιμετωπίστηκε παρηγορικά. Οι υπόλοιπες 28 αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Τα χαρακτηριστικά των γυναικών αυτών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Χορήγηση θεραπείας

Η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία πραγματοποιήθηκε σε 28 ασθενείς σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Μικρής έκτασης παρεκκλίσεις παρατηρήθηκαν στο 35% των ασθενών (10 στις 28), ενώ σε άλλες

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Μέση ηλικία	54.4 έτη
Karnofsky PS >90	100%
Ιστολογική διάγνωση	
Πλακώδες καρκίνωμα	23 (82%)
Αδενοκαρκίνωμα	4 (14%)
Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	1 (4%)
Βαθμός κακοήθειας	
Grade I	4 (14%)
Grade II	13 (46%)
Grade III	11 (40%)
Σταδιοποίηση κατά FIGO	
ΙΙΒ	10 (36%)
ΙΙΑ	2 (7%)
ΙΙΒ	13 (46%)
ΙΙΒ	3 (11%)

λες τρεις η θεραπεία που εφαρμόστηκε εμφάνισε μεγαλύτερης έκτασης αποκλίσεις που όμως κρίθηκαν αποδεκτές. Συγκεκριμένα, σε μία ασθενή η δεύτερη εφαρμογή βραχυθεραπείας έγινε με συσκευή μεταφόρτισης υψηλού ρυθμού δόσης (High Dose Rate-HDR, Ir192) και οι άλλες δύο, αρχικού σταδίου νόσου ΙΙΒ αμφοτέρως, δεν υποβλήθηκαν σε ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία με δική τους απόφαση.

Όσον αφορά στην ακτινοθεραπεία από τις 28 ασθενείς, οι εννέα (κυρίως σταδίου ΙΙΒ) υποβλήθηκαν σε δύο εφαρμογές ενδοκοιλιακής βραχυθεραπείας και εξωτερική ακτινοθεραπεία στην πύελο και έλαβαν μέση τιμή δόσης ακτινοβολίας 85 Gy στο σημείο Α. Σε άλλες εννέα ασθενείς (σταδίου ΙΙΑ και ΙΙΒ κυρίως) χορηγήθηκε εξωτερική ακτινοθεραπεία και μία εφαρμογή βραχυθεραπείας μέση τιμή δόσης 78 Gy στο σημείο Α. Τέλος δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε λόγω αδυναμίας εφαρμογής της βραχυθεραπείας είτε συνεπεία άρνησής τους να υποβληθούν στη συγκεκριμένη ιατρική πράξη. Αυτές έλαβαν κατά μέση τιμή δόσης 65 Gy στην περιοχή της αρχικής νόσου. Η μέση χρονική διάρκεια της ακτινοθεραπείας ήταν 56 μέρες.

Χημειοθεραπεία χορηγήθηκε και στις 28 ασθενείς

και από αυτές οι 23 έλαβαν τέσσερις κύκλους (ποσοστό 82%). Οι υπόλοιπες πέντε διέκοψαν τη χημειοθεραπεία νωρίτερα από τον αρχικό σχεδιασμό συνεπεία αιματολογικής και γαστρεντερικής τοξικότητας ή επιδείνωσης της γενικής κλινικής εικόνας.

Ανταπόκριση

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης είναι 34 μήνες. Τα αποτελέσματα της θεραπείας σε σχέση με το αρχικό στάδιο της νόσου συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Δέκα ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (ποσοστό 36%). Η κύρια αιτία θανάτου για πέντε (5) ήταν οι απομακρυσμένες μεταστάσεις, μία (1) ασθενής υποτροπίασε τοπικά και τρεις (4) εμφάνισαν συγχρόνως τοπική υποτροπή και μεταστάσεις.

Πλήρη ανταπόκριση εμφάνισαν δεκαπέντε (15) ασθενείς. Δέκα (10) από αυτές συνεχίζουν να είναι ελεύθερες νόσου. Οι υπόλοιπες οκτώ (8) που βρίσκονται υπό παρακολούθηση, ενώ αρχικά παρουσίασαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση της νόσου, αργότερα υποτροπίασαν τοπικά και δύο εμφάνισαν και απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Η μέση επιβίωση ήταν 39.3 μήνες και η διάμεση 26 μήνες (Εικόνα 2).

Τοξικότητα

Οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εντός περιόδου 60 ημερών από το πέρας της ήταν ήπιες έως μετρίου βαθμού. Τα συμπτώματα αυτοπεριορίστηκαν ή αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά. Παρά ταύτα, σε πέντε ασθενείς με μετρίου βαθμού τοξικότητα από το γαστρεντερικό σύστημα δε χορηγήθηκε ο 4ος κύκλος χημειοθεραπείας, λόγω αρνήσεώς τους. Η αιματολογική τοξικότητα, με εξαίρεση την αναιμία, ήταν μετρίου βαθμού. Οι οξείες παρενέργειες συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 2. Ανταπόκριση στη θεραπεία

Στάδιο	ΠΑ*	ΜΑ	ΣΝ	ΠΝ
IB	6/10	2/10	1/10	1/10
IIA	2/2	-	-	-
IIIB	7/13	2/13	1/13	3/13
IVA	-	2/3	1/3	-
Σύνολο	15/28 (53%)	6/28 (22%)	3/28 (11%)	4/28 (14%)

*ΠΑ: πλήρης ανταπόκριση, ΜΑ: μερική ανταπόκριση, ΣΝ: σταθερή νόσος, ΠΝ: πρόοδος νόσου

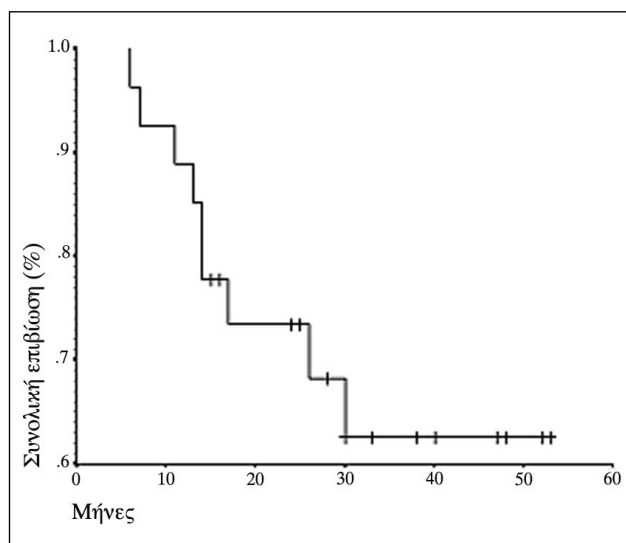
Τα επίπεδα των τιμών της αιμοσφαιρίνης καταγράφηκαν κατά την έναρξη και την πέμπτη εβδομάδα της θεραπείας και η μέση τιμή της ήταν 10.9 g/dl και 10.2 g/dl αντίστοιχα. Συνολικά επτά ασθενείς από τις 28 υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος.

Τρεις ασθενείς εμφάνισαν κολίτιδα οφειλόμενη στην ακτινοθεραπεία η οποία αντιμετωπίστηκε με φαρμακευτική αγωγή.

Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες διερεύνησαν τη δραστηριότητα του συνδυασμού χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας ως θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Περισσότερο έχει μελετηθεί η cis-platin, καθώς φαίνεται να αποτελεί τον πιο δραστικό παράγοντα στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Σε συνδυασμό με την ακτινοβολία, πιστεύεται ότι η cis-platin λειτουργεί ως ακτινευσθητοποιός ουσία διεγείροντας σε πολλαπλασιασμό μη πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και αναστέλλοντας τη διόρθωση των υποθανάτιων βλαβών που προκαλεί η ακτινοβολία, ενώ παράλληλα ελαττώνει το κλάσμα των ανοξαϊμικών κυττάρων. Η θεωρητική αυτή υπόθεση υποστηρίζεται από κλινικές μελέτες στις οποίες έχει παρατηρηθεί βελτίωση του τοπικοπεριοχικού ελέγχου της νόσου με μείωση των τοπικών υποτροπών. Παράλληλα, η cis-platin έχει απευθείας κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα και εκτός πεδίου ακτινοβολίας (partial cooperation), (Carde et al., 1981; Kallman et al., 1991). Πλεονέκτημα του συγκεκριμένου χημειοθεραπευτικού φαρμάκου θεωρείται η ήπια μυελοτοξικότητα που το καθιστά φάρμακο εκλογής για συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (Nias, 1985; Dewit, 1987).

Τα θεωρητικά πλεονεκτήματα του συνδυασμού χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, αλλά και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μικρών φάσης I και II



Εικόνα 2. Συνολική επιβίωση για τις 28 ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία.

μελετών αποτέλεσαν το έναυσμα για τη διεξαγωγή πέντε μεγάλων τυχαιοποιημένων φάσης III κλινικών μελετών (Πίνακας 4.). Η GOG protocol 85 συνέκρινε το συνδυασμό της ακτινοθεραπείας με CDDP και 5FU στο ένα σκέλος και ακτινοθεραπεία με υδροξουρία στο άλλο σκέλος. Οι ασθενείς της μελέτης αυτής είχαν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IIB έως IVA με χειρουργικά σταδιοποιημένους αρνητικούς παρααορτικούς λεμφαδένες και τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ ακτινοβολήσης της πυέλου με σύγχρονη χορήγηση υδροξουρίας ή ακτινοβολήσης της πυέλου με συγχρόνηση πλατίνης και 5FU. Στατιστικά σημαντική βελτίωση της τριετούς επιβίωσης παρατηρήθηκε στο σκέλος της θεραπείας που περιείχε πλατίνα (67% έναντι 57%), γεγονός που οδήγησε σε σχετικό κίνδυνο θανάτου της τάξης του 0.74 (Whitney et al., 1999). Η RTOG 90-01 μελέτησε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IB έως IVA με μάζα μεγαλύτερη ή ίση από 5 εκατοστά ή με διήθηση των πυελικών λεμφαδένων, οι οποίες έλαβαν είτε ακτινοθεραπεία πυέλου με ταυτόχρονη χορήγηση CDDP και 5FU είτε μόνο ακτινοθεραπεία που περιελάμβανε την πυέλο και τους παρααορτικούς λεμφαδένες. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών στο σκέλος της πλατίνης ήταν 73% σε σχέση με 58% των ασθενών που θεραπεύτηκαν με ακτινοθεραπεία της πυέλου και των παρααορτικών λεμφαδένων ($p = 0.04$). Η προσθήκη της πλατίνης οδήγησε σε σχετικό κίνδυνο θανάτου 0.52 (Morris et al., 1999; Eifel et al., 2004). Στη μελέτη GOG-120 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στα-

δίου IIB έως IVA και αρνητικούς παρααορτικούς λεμφαδένες τυχαιοποιούνται σε τρεις ομάδες έτσι ώστε να λάβουν ακτινοθεραπεία συγχρόνως με εβδομαδιαία χορήγηση cis-platin έναντι ακτινοθεραπείας με συνδυασμό πλατίνης, 5FU και υδροξουρίας έναντι ακτινοθεραπείας με υδροξουρία. Η τριετής επιβίωση των ασθενών στα σκέλη που περιείχαν πλατίνα ήταν 65% σε σχέση με 47% στο σκέλος της μελέτης που περιελάμβανε ακτινοθεραπεία της πυέλου συγχρόνως με χορήγηση υδροξουρίας. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν 0.61 για το σκέλος της ακτινοθεραπείας με σύγχρονη χορήγηση πλατίνης και 0.58 για το σκέλος της ακτινοθεραπείας με σύγχρονη χορήγηση πλατίνης, 5FU και υδροξουρίας σε σχέση με τις ασθενείς που θεραπεύτηκαν με ακτινοθεραπεία και σύγχρονη χορήγηση υδροξουρίας (Rose et al., 1999). Η τέταρτη μελέτη (GOG-123) συνέκρινε τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών σταδίου IB2 με προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από υστερεκτομή σε σχέση με προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με εβδομαδιαία πλατίνα και υστερεκτομή. Η τριετής επιβίωση ήταν 83% για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν σύγχρονη προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με πλατίνα. Η προσθήκη της πλατίνης κατέληξε σε σχετικό κίνδυνο θανάτου 0.54 (Keys et al., 1999). Τέλος, η SWOG-8797 διερεύνησε την αξία της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας της πυέλου με ή χωρίς σύγχρονη χημειοθεραπεία με πλατίνα και 5FU σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IA2 έως IIA που είχαν διηθημένους λεμφαδένες ή θετικά χειρουργικά όρια ή μικροσκοπική διήθηση του παραμητρίου. Η τετραετής επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη στο σκέλος της χημειο-ακτινοθεραπείας σε σχέση με την αμιγή ακτινοθεραπεία. (81% έναντι 63% αντίστοιχα, $p=0.01$). Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 50% στην ομάδα των ασθενών που έλαβε επικουρικά ακτινοθεραπεία πυέλου συγχρό-

Πίνακας 3. Παρενέργειες* που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή έως 60 ημέρες μετά το πέρας αυτής.

Ναυτία – Εμετός (Grade I-II)	10/28 (36%)
Διάρροια (Grade I-II)	7/28 (25%)
Ουδετεροπενία (Grade I-II)	2/28 (7%)
Αναιμία (Grade III-IV)	7/28 (25%)
Νεφρική βλάβη (Grade I-II)	2/28 (7%)

*RTOG grading scale

Πίνακας 4. Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου θανάτου πέντε κλινικών μελετών σύγχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας.

Μελέτη	Στάδιο νόσου	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα σύγκρισης	Σχετικός κίνδυνος θανάτου στην ομάδα σύγκρισης
Keys et al.	IB2	Ακτινοθεραπεία	Ακτινοθεραπεία με εβδομαδιαία πλατίνα	0.54
Rose et al.	IIB-IVA	Ακτινοθεραπεία με υδροξουρία	Ακτινοθεραπεία και εβδομαδιαία πλατίνα	0.61
			Ακτινοθεραπεία με πλατίνα, 5FU και υδροξουρία	0.58
Morris et al.	IB2-IVA	Ακτινοθεραπεία πυέλου με παρααορτικών λεμφαδένων	Ακτινοθεραπεία με πλατίνα και 5FU	0.52
Whitney et al.	IIB-IVA	Ακτινοθεραπεία με υδροξουρία	Ακτινοθεραπεία με πλατίνα και 5FU	0.72
Peters et al.	IB-IIA	Ακτινοθεραπεία	Ακτινοθεραπεία με πλατίνα και 5FU	0.50

Από: Tomas, G.M.(1999) Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. New England Journal of Medicine, 340, 1198-1200.

ως με πλατίνα και 5FU (Peters et al., 2000). Τα αποτελέσματα των πέντε αυτών μελετών φάσης ΙΙΙ, που αφορούσαν ένα μεικτό πληθυσμό ασθενών σταδίου IB2 έως IVA, κατέδειξαν ένα πλεονέκτημα όσον αφορά στην ολική επιβίωση της τάξης του 30% στο σκέλος της σύγχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Έχοντας υπ' όψιν αυτά τα αποτελέσματα, το National Cancer Institute (NCI) εξέδωσε το 1999 νέες οδηγίες με τις οποίες συνιστούσε την ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και ακτινοθεραπεία στη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (McNeil, 1999).

Τα αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας αμφισβήτησε μία μελέτη του Καναδικού National Cancer Institute στην οποία ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IIB έως IVA υποβλήθηκαν είτε σε ακτινοθεραπεία με εβδομαδιαία συγχορήγηση πλατίνας είτε μόνο σε ακτινοθεραπεία και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση. Η απόκλιση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής σε σχέση με τις προηγούμενες αποδόθηκε στο γεγονός ότι η ακτινοθεραπεία ολοκληρώθηκε σε συντομότερο χρονικό διάστημα και παράλληλα οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης από αυτές που έλαβαν και χημειοθεραπεία (Percy et al., 2002). Στη μελέτη αυτή επισημαίνεται η σημασία δύο προγνω-

στικών παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό το θεραπευτικό αποτέλεσμα: η χρονική διάρκεια ολοκλήρωσης της θεραπείας και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια αυτής.

Η προγνωστική σημασία της διάρκειας της ακτινοθεραπείας ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα επιβίωσης ανεξαρτήτως της χορήγησης βραχυθεραπείας υποστηρίζεται σε άλλες μελέτες. Για κάθε επιπλέον μέρα επιμήκυνσης της θεραπείας υπολογίζεται μία μείωση της πιθανότητας τοπικού ελέγχου της νόσου κατά ποσοστό της τάξης του 1.2% (Fyles et al., 1995). Η συμβολή της χημειοθεραπείας μπορεί να υπερτιμάται όταν η κύρια θεραπευτική μέθοδος, που είναι η ακτινοθεραπεία, δεν είναι η βέλτιστη (Percy et al., 1995). Έχοντας υπ' όψιν αυτά τα δεδομένα, σχεδιάσαμε την ακτινοθεραπεία της πυέλου με τέτοιο τρόπο ώστε αφενός να χορηγείται στην πρωτοπαθή εστία η επαρκής δόση των 80 Gy εφόσον είναι εφικτή η βραχυθεραπεία ή των 66 Gy στην αντίθετη περίπτωση και αφετέρου αυτό να επιτυγχάνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα. Όπως έχει αναφερθεί, η μέση διάρκεια της θεραπείας των ασθενών που έχουν ενταχθεί στη μελέτη ανέρχεται στις 56 ημέρες, χρονικό διάστημα που κείται ενδιάμεσως των 62 και 64 ημερών που αναφέρονται στην GOG-120 (Rose et al., 1999) και GOG-85 (Whitney et al., 1999) αντίστοιχα και των 51 ημερών της μελέτης του NCIC

(Pearcy et al., 2002).

Αποφασίστηκε η χορήγηση πλατίνας ως μονοθεραπεία σε δόση 75 mg/m² Επιφάνειας Σώματος ανά 21 ημέρες και για τέσσερις συνολικά κύκλους έτσι ώστε πέρα από την ακτινευσθητοποίηση να έχει και κυτταροτοξική δράση. Δεν προτιμήθηκε ο συνδυασμός με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως η φθοριοουρακίλη και η υδροξουρία, γιατί η προσθήκη τους αφενός δεν συμβάλλει σε περαιτέρω βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών και αφετέρου σχετίζεται με αύξηση των παρενεργειών (Duenas-Gonzalez et al., 2002; Loizzi et al., 2003) και επιπρόσθετη ανοσοκαταστολή (Santin et al., 2000). Η επιλογή του ανά τρεις εβδομάδες προγράμματος χορήγησης της χημειοθεραπείας στοχεύει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στο θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν πως ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας της πνέλου με σύγχρονη χημειοθεραπεία με πλατίνα, όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο, αποτελεί μία δραστηκή θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Παράλληλα, η τοξικότητα παραμένει σε αποδεκτά πλαίσια, χωρίς να απαιτείται συμβιβασμός σε καμία από τις δύο θεραπευτικές μεθόδους.

Combined chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the uterine cervix

M. Trichas^{1,4}, A. Tserkezoglou², V. Barbounis³, G. Hatzieleftheriou², A. Roupakia⁴, G. Giannakouras⁴, I. Katsilieris⁴

¹Department of Radiation Oncology, 401 General Army Hospital of Athens, Athens

²1st Department of Gynecology, "St Savvas" Oncology Hospital, Athens

³2nd Department of Internal Medicine, "St Savvas" Oncology Hospital, Athens and

⁴3rd Department of Radiation Oncology, "St Savvas" Oncology Hospital, Athens, Greece

Correspondance: M. Trichas, 34, Dervenakion Str., 14572 Athens, Greece
Tel.: 210-8137039
E-mail: miltotrighas@yahoo.gr

Summary

The purpose of this phase II study is to investigate the response and toxicity of combined pelvic radiotherapy and cisplatin-based chemotherapy and overall survival of women with locally advanced cancer of the uterine cervix. A total of 28 eligible patients out of 33 initially enrolled in the study with stage IIB – IVA were studied since June 2000 and received 4 cycles of cisplatin chemotherapy (75 mg/m² every 21 days), combined with External Beam Radiation Therapy (EBRT) of the pelvis and intracavitary brachytherapy (maximum total dose: 85 Gy at point A). Overall response was 21/28 (15/28 CR and 6/28 PR), while 3/28 of patients had stable disease (SD) and 4/28 progressed disease (PD). Mean survival was 39.3 months and media 26 months. Toxicity was mainly mild with the exception of Grade III anemia in 25% of patients. Grade II radiation induced colitis was recorded in three patients. Preliminary results show that combination of radiotherapy and chemotherapy, as described in the protocol, is feasible and could be an effective therapeutic approach for the locally advanced cancer of uterine cervix.

Key words: chemo radiation, cisplatin, uterine cervix

Βιβλιογραφία

- Carde, P. and Laval, F. (1981) Effect of cis-dichlorodiamine platinum II and X rays on mammalian cell survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7,929-933.
- Dewit, L. (1987) Combined treatment of radiation and cis-diaminedichloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13,403-426.
- Duenas-Gonzalez, A., Lopez-Graniel, C., Gonzalez-Enciso, A. et al. (2002) Concomitant chemo radiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies. *Ann. Oncol.* 13,1212-1219.
- Eifel, P.J., Winter, K., Morris, M. et al. (2004) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of the Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90-01. *J. Clin. Oncol.* 22,872-880.
- Fyles, A.W., Pintilie, M., Kirkbride, P. et al. (1995) Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: Results of a multiple regression analysis. *Radiother. Oncol.* 35,107-117.
- Jambolis, S., Andros, J. and Fletcher, G. (1975) Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology*, 115,681-685.

- Kallman, R.F., Rapacchietta, D. and Zaghloul, M.S. (1991) Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation plus c-DDP and 5-FU or plus c-DDP and cyclophosphamide in C3H/Km mouse model systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20,227-232.
- Keys, H.M., Bundy, B.N., Stehman, F.B. et al. (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 340,1154-1161.
- Loizzi, V., Cormio, G., Loverro, G. et al. (2003). Chemoradiation: a new approach for the treatment of cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 13,580-586.
- McNeil, C. (1999). New standard care for the cervical cancer sets stage for next questions. *J. Natl. Cancer. Inst.* 91,500 - 504.
- Morris, M., Eifel, P.J., Lu, J. et al. (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 340,1137-1143.
- Nias, A.H. (1985) Radiation and platinum drug interaction. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.*48,297-314.
- Parkin, D.M., Pisani, P. and Ferlay, J. (1999). Global cancer statistics *CA Cancer J. Clin.*49,33-64.
- Pearcey, R., Brundage, M., Drouin, P. et al. (2002). Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 20,966-972.
- Pearcey, R.G., Stuart, G.C., McLean, G.D., et al. (1995) Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation therapy in the treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 58,34-41.
- Perez, C., Breaux, S., Madoc-Jones, H., et al. (1983) Radiotherapy alone in the treatment of carcinoma of the cervix: Analysis of tumor recurrence. *Cancer*, 51,1393-1402.
- Peters, W.A., Liu, P.Y., Barrett, R.J. et al. (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 18,1606-1613.
- Petterson, F. (1991) Annual report on the result of the treatment in gynecological cancer. Vol 20. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics.
- Rose, P.G. (1994) Locally advanced cervical carcinoma: The role of chemo-radiation. *Semin. Oncol.*21,47-53.
- Rose, P.G., Bundy, B.N., Watkins, E.B. et al. (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 340,1144-1153.
- Santin, D.A., Hermonat, L.P., Ravaggi, A. et al. (2000) Effects of concurrent cisplatin administration during radiotherapy vs. radiotherapy alone on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48,997-1026.
- Suit, H. (1996) Assessment of the impact of local control on the clinical outcome. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 29,17-23.
- Tomas, G.M. (1999) Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N. Eng. J. Med.* 340,1198-1200.
- Vokes, E.E. and Weichselbaum, R.R. (1990). Concomitant chemo-radiotherapy rational and clinical experience in patients with solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 8,911-934.
- Whitney, C.W., Sause, W., Bundy, B.N. et al. (1999). Randomized comparison of fluouracil plus cisplatin versus hydroxyouria as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 17,1339-1348.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 5/9/2004 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 20/9/2004