

Zdravljenje solidnih tumorjev odraslih z zelo velikimi odmerki citostatikov

Branko Zakotnik

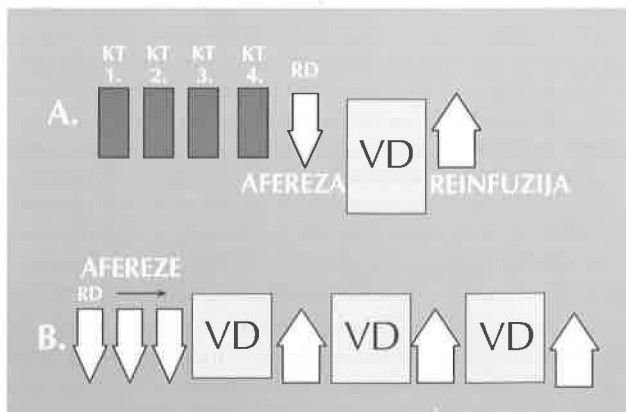
UVOD

Zdravljenje z zelo velikimi odmerki citostatikov (ZVOC) se je pri izbranih bolnikih z limfomi in levkemijami že uveljavilo kot standardno. Pri bolnikih s solidnimi tumorji, kot so karcinomi, germinalni tumorji, sarkomi in melanom, pa se tako zdravljenje do danes še ni uveljavilo. Klinične raziskave, ki bodo pokazale, kako učinkovito je zdravljenje z ZVOC pri solidnih tumorjih, še tečejo.

Za vrsto citostatikov so dokazali, da je njihov učinek na tumor sorazmeren z odmerkom zdravila (1,2), kar predstavlja teoretično osnovo za zdravljenje z zelo velikimi odmerki. Višanje odmerka omejuje toksičnost zdravila, ki je pri različnih citostatikih različna (hematotoksičnost, kardiotoksičnost, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost...).

Pri citostatikih, ki se v zelo velikih odmerkih največ uporabljajo, omejuje večanje odmerka predvsem njihovo zaviralno delovanje na kostni mozeg. Temu so se v preteklosti izognili tako, da so bolniku pred zdravljenjem s citostatiki odvzeli zadostno količino kostnega mozga in ga nato neposredno po zdravljenju vrnili. S takim načinom so lahko zvečali odmerke nekaterih citostatikov do desetkrat.

Z uvedbo afereze, tj. tehnologije zbiranja krvotvornih matičnih celic (KMC) iz periferne krvi s pomočjo dejavnikov rasti ali s kombinacijo kemoterapije in dejavnikov rasti, ki poteka ambulantno, je postalo tako zdravljenje enostavnejše. S tem skrajšamo obdobje aplazije na 7 do 10 dni. Nekaj načinov takega zdravljenja prikazuje slika 1.



Slika 1. Dva načina (A, B) zdravljenja z zelo visokimi odmerki citostatikov. VD: odmerek zelo visoke doze citostatikov, RD: dejavnik rasti, KT: odmerek citostatikov v standardni dozi.

Zdravljenje z ZVOC in KMC še ni povsod običajen način zdravljenja bolnikov s solidnimi tumorji (3). Trenutno

poteka na tem področju v svetu več prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav, katerih cilj je ugotoviti pravo vrednost takega zdravljenja.

ZDRAVLJENJE NEKATERIH VRST TUMORJEV Z ZVOC

Karcinom dojke

Razsejana bolezen: Rezultati zdravljenja bolnic z razsejanim rakom dojke z ZVOC so v nekaterih randomiziranih kliničnih raziskavah, ki pa vključujejo le manjše število bolnic, enaki ali boljši kot pri običajnem načinu zdravljenja. Približno četrtnina bolnic preživi po zdravljenju z ZVOC več kot 3 leta brez znakov bolezni (4,5). Indikacije za zdravljenje izven kliničnih raziskav niso povsem enotne. Bolnice, ki so primerne za vključitev v raziskave, so tiste, pri katerih z običajnim zdravljenjem s citostatiki dosežemo popolno remisijo bolezni.

Primarno zdravljenje: Vrsta kliničnih raziskav v fazi II kaže zelo visok odstotek štiri- do petletnega preživetja brez ponovitve bolezni (56-71%) pri bolnicah z velikim številom pozitivnih pazdušnih bezgavk (6,7,8). Na osnovi teh rezultatov poteka danes v svetu pri bolnicah z rakom dojke in visokim rizikom za ponovitev bolezni vrsta kliničnih raziskav v fazi III. Končna ocena zdravljenja bo na voljo po letu 2000, vendar pa prva poročila ne kažejo pomembnih razlik med dopolnilnim zdravljenjem z ZVOC in dopolnilnim zdravljenjem s standardnimi odmerki citostatikov (9).

Germinalni tumorji

Zdravljenje ponovitve bolezni: Po podatkih v literaturi je približno 22% bolnikov, ki so jih zdravili z ZVOC, več kot leto dni po zaključenem zdravljenju brez znakov bolezni. Z multivariatno analizo so ugotovili, da so za napoved uspešnosti zdravljenja z ZVOC statistično najpomembnejši naslednji dejavniki: obseg bolezni pred zdravljenjem z ZVOC, primarno mesto tumorja in koncentracija tumorskega markerja (horionskega gonadotropina) v krvi pred ZVOC. Ugotovili so, da imajo bolniki z primarnim tumorjem na modih, pri katerih je bilo zdravljenje s cisplatinom učinkovito in so imeli pred zdravljenjem z ZVOC nizke vrednosti tumorskega markerja, več kot 50% verjetnosti, da bodo preživel dve leti ali več. Pri bolnikih z drugimi manj ugodnimi prognozičnimi dejavniki je verjetnost ozdravitve le 10% do 30%. Med različnimi načini ZVOC niso ugotovili pomembnih razlik pri preživetju bolnikov (10). Klinične raziskave še niso potrdile pravega pomena ZVOC kot konsolidacijskega načina

zdravljenja po zdravljenju s citostatiki pri ponovitvi bolezni (9). Iz rezultatov različnih kliničnih raziskav lahko povzamemo, da zdravljenje z ZVOC ni primerno za bolnike, neodzivne na zdravljenje s cisplatinom (11).

Primarno zdravljenje: Po mnenju nekaterih raziskovalcev je zdravljenje z ZVOC obetajoče kot prvo zdravljenje za bolnike z neugodnimi prognozičnimi dejavniki. V literaturi še ni dovolj podatkov o morebitno večjem uspehu zdravljenja z več kot enim krogom ZVOC (11).

Drugi solidni tumorji

Potekajo tudi klinične raziskave pri bolnikih z mikrocelularnim rakom pljuč (12,13), rakom jajčnikov (14,15,16), Ewingovim sarkomom in gliomi (17).

SKLEP

Zdravljenje z ZVOC in KMC pri solidnih tumorjih še ni običajen način zdravljenja in tudi v svetu trenutno poteka v glavnem le v kliničnih raziskavah. Pravo vrednost tega zdravljenja bomo lahko ocenili šele po zaključku randomiziranih kliničnih raziskav v začetku prihodnjega tisočletja.

Literatura:

- Frei E III, Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980; 69:585-94.
- Skipper HE. Criteria associated with destruction of leukemia and solid tumor cells in animals. *Cancer Res* 1987; 27:2636-45.
- Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21:1-7.
- Peters WP, Jones RB, Vredenburgh J, Shpall EJ. A large prospective randomized trial of high dose combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: abstr 149.
- Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:2483-9.
- Peters WP, Beny D, Vredenburgh J, Hussein A. Five year follow up high dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard dose CAF for primary breast cancer involving >10 axillary lymph nodes (DUKE/CALGB 8782). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: abstr 933.
- Gianni AM, Siena S, Bregni M, Di Nicola M. Five year results of high dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with >10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: abstr 61.
- Garcia-Conde J, Sola C, Solano C, Azagra P. High-dose chemotherapy (HDCT) and autologous peripheral stem-cell transplantation (APSCT) after standard chemotherapy in high risk breast cancer patients (>10 axillary node involvement after surgery). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: abstr 994.
- Rodenhuis S, Droz JP, Culine S, Biron P, Kramar A. High-dose chemotherapy in germ-cell tumours. *Ann Oncol* 1996; 7:997-1003.
- Beyer J, Kramar A, Mandanas R. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumours: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14:2638-45.
- Tjan-Heijnen VCG, Oosterhov GON, Wit R, De Mulder P. Treatment in germ cell tumours: state of the art. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:110-22.
- Leyvraz S, Perey L, Lange A, Ketterer N, Bosquee L, Rosti G et al. Sequential high-dose ICE chemotherapy with circulating progenitor cells (CPC) in patients with small cell lung carcinoma (SCLC): an EBMT study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996;15:A1133.
- Jennis A, Levitan N, Pecora AL, Isaacs R, Lazarus H. Sequential high dose chemotherapy (HDC) with filgrastim/peripheral stem cell support (PSCS) in extensive stage small cell lung cancer (SCLC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1996;15:A1021.
- Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI Purdy MP. Future strategies for the treatment of advanced ovarian cancer using high dose chemotherapy and autologous bone marrow support. *Gynecol Oncol* 1994; 54:357-61.
- Veins P, Gravis G, Blaise D. High dose chemotherapy (HDC) with bone marrow rescue for patients with FIGO stage III or IV common epithelial ovarian carcinoma responding to first treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995, 14:285.
- Fennelly D, Schneider J, Spriggs D. Dose escalation of paclitaxel with analysis of progenitor-cell mobilization and hematologic support of advanced ovarian cancer patients receiving rapidly sequenced high-dose carboplatin/cyclophosphamide courses. *J Clin Oncol* 1995; 13:1160.
- Antman KH, Souhami RL. High-dose chemotherapy in solid tumours. *Ann Oncol* 1993; 4(Suppl. 1): S29-S44.