

Α.Τ.Ε.Ι ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

(ΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ)

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΑΡΙΛΕΝΑ ΒΗΧΑ

ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΓΟΓΟΥΛΟΥ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΜΑΡΙΑ ΔΑΦΕΡΜΟΥ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2003

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α

Κεφάλαιο 1: Τοπική χημειοθεραπεία

1.1	Εισαγωγή	1
1.2	Παράγοντες που επηρεάζουν την τοπική χημειοθεραπεία	4
1.3	Θεραπεία διάσωσης από τη συστηματική τοξικότητα	5
1.4	Ενδείξεις για τη θεραπεία τοπικού καρκίνου	8
1.5	Συνδυασμός τοπικής χημειοθεραπείας με άλλες θεραπευτικές αγωγές	12
1.6	Καρκίνος του μαστού	14
1.7	Ενδοκοιλιακοί καρκίνοι	17
1.8	Παγκρεατικός καρκίνος	18
1.9	Ζητήματα τρέχουσας συζήτησης	19
1.10	Επέκταση (διασπορά) του όγκου	20

Κεφάλαιο 2: Ενδαρτηριακή έγχυση: Επισκόπηση και νέες προσεγγίσεις

2.1	Εισαγωγή	22
-----	----------	----

2.2	Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο	23
2.3	Ηπατική αρτηριακή έγχυση	25
2.4	Χημειοεμβολισμός	26
2.5	Έγχυση με διακοπή ροής (Stopflow-infusion)	27
2.6	Υποκλείδια αρτηριακή έγχυση (Υ.Α.Ε)	28
	Αποτελέσματα	31

Κεφάλαιο 3: Γιατί χρησιμοποιούμε την τοπική χημειοθεραπεία Αρχές και Φαρμακοκινητική

3.1	Εισαγωγή	32
3.2	Ιστορικές απόψεις	37
3.3	Αρχές τοπικής χημειοθεραπείας	39
3.4	Μέθοδοι χορήγησης στην τοπική χημειοθεραπεία	39
3.5	Αρχές επιλογής φαρμάκων	43
3.6	Πότε πρέπει να χορηγείται η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία	44
3.7	Πόση ποσότητα φαρμάκων θα πρέπει να δοθεί με τη μέθοδο της τοπικής χημειοθεραπείας	45
3.8	Συμπεράσματα	48

Κεφάλαιο 4: Οριστική απόδειξη για το ότι τα υποξικά κύτταρα επηρεάζουν την πορεία της αγωγής κατά τη θεραπεία του καρκίνου

4.1	Εισαγωγή.....	49
4.2	Ασθενείς και μέθοδος.....	50
4.3	Συζήτηση.....	54

Κεφάλαιο 5: Υποξία του όγκου; Ποια η εμπλοκή της στη θεραπεία του καρκίνου

5.1	Εισαγωγή.....	55
5.2	Βιολογικές όψεις της υποξίας.....	56
5.3	Φαρμακολογικές πλευρές της υποξίας.....	57
5.4	Κλινικές εφαρμογές της υποξίας.....	58

Κεφάλαιο 6: Μελέτες πάνω στη σχέση συγκέντρωσης Χημειοθεραπευτικών προς θεραπευτική ανταπόκριση διεξαγόμενες εντός δοκιμαστικού σωλήνα, και δοκιμές φάσεως II σε δοκιμαστικό σωλήνα σαν πειραματική βάση για τη συγκρότηση τοπικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων.

6.1	Εισαγωγή	61
6.2	Υλικά και μέθοδοι	62
6.3	Μελέτες με κυτταρικές σειρές	62
6.4	Αποτελέσματα	64

ΜΕΡΟΣ Β

Κεφάλαιο 7: Νοσηλευτική παρέμβαση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία

7.1	Εισαγωγή	68
7.2	Πριν την προσέλευση του ασθενή στο αιμοδυναμικό εργαστήριο	68
7.3	Φροντίδα κατά τη διάρκεια της επεμβατικής πράξης	69
7.4	Φροντίδα μετά την επεμβατική πράξη	70
	Συμπεράσματα	71

ΜΕΡΟΣ Γ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΈΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1	Σκοπός της έρευνας.....	
		<u>72</u>
8.2	Ερωτηματολόγιο.....	
		<u>73</u>
8.3	Στατιστική μελέτη.....	
		<u>75</u>
8.4	Συμπεράσματα και προτάσεις.....	
		<u>92</u>

Βιβλιογραφία

1. ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τοπική χημειοθεραπεία υπερέρχει τα τελευταία χρόνια στην θεραπεία των πρωτογενών και μεταστατικών όγκων ειδικά αυτών με ηπατική συμμετοχή. Αποτελεί μια εναλλακτική λύση στην συστηματική χημειοθεραπεία η οποία έδειξε να έχει περιορισμένα οφέλη με μια μικρή αναλογία ασθενών να ανταποκρίνονται σε αυτήν.

Η ενδοαρτηριακή χορηγούμενη τοπική χημειοθεραπεία βασίζεται σε μια βαθειά φαρμακοκινητική λογική, ότι: «Η απότομη απόκλιση όσον αφορά την συγκέντρωση του φαρμάκου η οποία δημιουργείται μεταξύ του αρτηριακού δένδρου και του νεοπλασματικού ιστού θα έχει σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη αντινεοπλασματική θεραπευτική ανταπόκριση». Συγκρινόμενη μαζί της η συστηματική (ενδοφλέβια) χημειοθεραπεία αποδίδει μόνο ένα μέρος της χορηγούμενης δόσης του φαρμάκου στο όργανο το οποίο εμφάνισε τον όγκο.

Γι' αυτό η τοπική χορήγηση έχει σαν αποτέλεσμα μίαν αυξημένη τοπική συγκέντρωση φαρμάκου η οποία τουλάχιστον κατά την αρχική της δίοδο, έκθετε τα νεοπλασματικά κύτταρα σε υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου. Αυτό είναι επωφελές για τα πλείστα χημειοθεραπευτικά φάρμακα αλλά όχι κατ' ανάγκη για αυτά που εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλή κάθαρση όταν φθάνουν στο όργανο στόχο (π.χ. ιωδοξουριδίνη στους ηπατικούς όγκους). Ένα επιπρόσθετο όφελος της τοπικής χημειοθεραπείας επιτυγχάνεται αναφορικά με την εφαρμογή της στον καρκίνο του ήπατος και του παγκρέατος. Κατά τη διάρκεια της τοπικής χημειοθεραπείας χορηγούμενης μέσω της ηπατικής αρτηρίας, ο μεταβολισμός και η απομάκρυνση των κυτταροτοξικών φαρμάκων από το ήπαρ επιτρέπει σε ένα μεγάλο ποσοστό των κυτταροτοξικών να αποβληθούν, έχοντας σαν αποτέλεσμα μικρότερες συστηματικές συγκεντρώσεις. Συνεπώς υπάρχει η δυνατότητα μειωμένης συστηματικής τοξικότητας, αν και ο βαθμός τοξικότητας ποικίλλει ανάλογα με την κάθαρση του φαρμάκου. Φάρμακα όπως οι νιτροζουρίες και η δοξιφλουριδίνη έχουν

χορηγηθεί ενδοηπατικά σε πολύ υψηλότερες δόσεις από αυτές που μπορούν να γίνουν ανεκτές όταν χορηγούνται συστηματικά.

Η τοπική χημειοθεραπεία ασκείται σε μεμονωμένη περιοχή του σώματος εξαρτώμενη από την αιμάτωση και την ανοχή του φυσιολογικού ιστού στο φάρμακο που εγχέεται. Σήμερα το ήπαρ είναι το όργανο στο οποίο έχει εφαρμοσθεί εκτενέστερα η τοπική χημειοθεραπεία οπωσδήποτε όμως ο μαστός η κοιλιακή κοιλότητα στο εσωτερική της και ιδιαίτερος το πάγκρεας, έχουν εκτιμηθεί σαν εν δυνάμει όργανα για την εφαρμογή της τοπικής χημειοθεραπείας.

Το ήπαρ συνεπεία της δυαδικής αιμάτωσής του είναι ιδιαίτερος κατάλληλο για την εφαρμογή της τοπικής χημειοθεραπείας. Στους ανθρώπους η αιμάτωση των όγκων του ήπατος γίνεται κυρίως από την ηπατική αρτηρία ενώ το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα αιματώνεται από την πυλαία κυκλοφορία. Η χορήγηση των κυτταροτοξικών φαρμάκων μέσω της ηπατικής αρτηρίας τους επιτρέπει να κατευθύνονται ειδικά στην περιοχή του όγκου, ενώ το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα οξυγονούται και διατρέφεται μέσω της πυλαίας. Η εφαρμογή της τοπικής χημειοθεραπείας στη θεραπεία των όγκων του μαστού είναι σχετικά πρόσφατη και δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως. Οπωσδήποτε οι μελέτες έδειξαν ότι δραστική τοπική χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί εάν χρησιμοποιηθούν σαν οδοί η έσω μαστική ή η υποκλειδούς αρτηρία. Η έσω μαστική αρτηρία αιματώνει τον μαστικό αδένα και τους παραστερνικούς λεμφαδένες, ενώ η υποκλειδούς αιματώνει τους μασχαλιαίους λεμφαδένες και τους λεμφαδένες του υπερκλειδίου βοθρίου και σε μικρότερο βαθμό τους μαστικούς αδένες. Αφού οι όγκοι στο μαστό δύνανται σε πολύ υψηλό ποσοστό να χορηγούν μεταστάσεις στους λεμφαδένες είναι ενδιαφέρον ότι η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία έχει ένα ευρύ, ακόμη εξειδικευμένο, πεδίο εφαρμογής στην αντιμετώπιση των όγκων. Η χρήση τοπικής χημειοθεραπείας στην θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη εξαιτίας ανατομικών περιορισμών. Σε αντίθεση με το ήπαρ, το αρτηριακό δίκτυο και η λεμφική παροχέτευση του παγκρέατος είναι διαφορετική και παρουσιάζει μεγάλες παραλλαγές. Η επέκταση του όγκου στο λεμφικό σύστημα είναι συνήθης και συχνά διάχυτη και ταχέως αναπτυσσόμενη. Είναι επομένως ουσιώδες ότι με την ενδαρτηριακή χορήγηση των κυτταροτοξικών φαρμάκων προσεγγίζουμε όχι μόνον την

περιοχή του εν δράσει όγκου αλλά επίσης και τους λεμφαδένες. Μελέτες έδειξαν ότι μια κατάλληλη εμφύτευση γαστροεπιπλοϊκού καθετήρα στη διεύθυνση του παγκρέατος επιτρέπουν στα κυτταροτοξικά φάρμακα να κυκλοφορήσουν στην κεφαλή, τον αυχένα και σε ολόκληρο το σώμα του παγκρέατος. Επιπλέον το φάρμακο προσεγγίζει τους κύριους λεμφαδένες του παγκρέατος. Εγχύσεις μέσω της κοιλιακής αρτηρίας και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικές. Αυτές οι οδοί χορήγησης παρέχουν τη δυνατότητα μικρότερης συστηματικής τοξικότητας σαν αποτέλεσμα του μεταβολισμού των κυτταροτοξικών από το ήπαρ.

Το πλεονέκτημα της τοπικής έκθεσης στο φάρμακο σχετίζεται με το βαθμό της ροής του αίματος διαμέσου του οργάνου - στόχου και είναι επηρεασμένο από τη λογική της απομάκρυνσης του φαρμάκου από το όργανο - στόχο, η οποία μειώνει τη συστηματική τοξικότητα και τις παρενέργειες που τη συνδέουν. Σε μια προσπάθεια για περαιτέρω αξιοποίηση των πλεονεκτημάτων της τοπικής χορήγησης αντινεοπλασματικών φαρμάκων, η προσοχή εστιάστηκε σε διάφορες μεθόδους με τις οποίες ο βαθμός της ροής του αίματος διαμέσου του οργάνου - στόχου μπορεί να μειωθεί και έτσι να ελατωθεί η συστηματική τοξικότητα.

Αυτή η ανασκόπηση εξετάζει λεπτομερώς την παρούσα φάση της τοπικής θεραπείας του καρκίνου και τα κλινικά οφέλη που απορρέουν από μερικές από τις πλέον πρόσφατες τοπικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία όχι μόνο του καρκίνου του ήπατος, αλλά επίσης του καρκίνου του μαστού και ενδοκοιλιακών καρκινωμάτων. Η δυνατότης εφαρμογής και τα οφέλη από αυτές τις θεραπευτικές επιλογές συζητώνται κατωτέρω.

1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μείωση ροής αίματος

Όταν ένα κυτταροτοξικό φθάσει στο όργανο - στόχο προκειμένου να έχει αποτελεσματική θεραπευτική δράση, θα πρέπει να παραμείνει για κάποιο χρονικό διάστημα στην περιοχή και να μην απομακρυνθεί ταχέως με την ροή του αίματος. Για να γίνει αυτό επινοήθηκαν μέθοδοι που επιβραδύνουν τη ροή του αίματος στην προς θεραπεία περιοχή και οι οποίες ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες:

Μηχανική απόφραξη ηπατικής αρτηρίας είτε μόνιμη με απολίνωση του αγγείου είτε διαλείπουσα με τη χρήση αιμοστατικών ταινιών ή καθετήρων με μπαλονάκι.

Εμβολισμός προκαλούμενος από πολυβινιλική αλκοόλη, αλβουίνη, κολλαγόνο και σωματίδια από σπόγγο θελατίνης όπου προκαλείται αγγειακός αποκλεισμός για μια περίοδο που κυμαίνεται από μερικές ημέρες έως 6 μήνες και τρίτον απόφραξη μιας πιο παροδικής φύσεως (με χρόνο ημιζωής 25 λεπτά σε 37ο C) προκαλούμενη από μικροσφαιρίδια αμύλου. Λίγοι από τους διαθέσιμους εμβολικούς παράγοντες έχουν αξιολογηθεί συστηματικά, ενώ η δράση των μικροσφαιριδίων αμύλου έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Συνεπεία του μεγέθους των (45 ± 7 μm) τα σφαιρίδια κατασκηλώνουν στα προτριχοειδή αγγεία του οργάνου - στόχου. Προσωρινός αποκλεισμός σε ποσοστό 80% της ροής του αίματος προκαλείται για μια χρονική περίοδο που κυμαίνεται από 15 έως 80 λεπτά μετά την οποία τα σφαιρίδια αποδομούνται και εξαφανίζονται. Η περίοδος του αγγειακού αποκλεισμού ποικίλλει κατ' άτομο εξαρτωμένη από τη δόση των σφαιριδίων το μέγεθος και την αγγείωση του όγκου καθώς και του οργάνου σαν σύνολο. Το μέγεθος των σφαιριδίων έχει ευνοϊκές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων της επιλεκτικής στοχοποίησης του όγκου από συνχορηγούμενα φάρμακα μέσω επιλεκτικής απόφραξης του όγκου, προαγωγή έκπλυσης και τη δυνατότητα να προκληθεί αναδιανομή της αιματικής ροής του όγκου ενώ αποφεύγεται η παράπλευρη κυκλοφορία. Ο σύντομος χρόνος που διαρκεί η απόφραξη και η ισχαιμία προλαμβάνει επίσης

την ανάπτυξη μετ-εμβολικού συνδρόμου ένα ανεπιθύμητο γεγονός που συνοδεύει συνήθως τη χρήση των άλλων μονιμότερων εμβολικών παραγόντων. Αυτό καθιστά δυνατή τη χρήση της χημειοαπόφραξης με τα σφαιρίδια αμύλου σαν εξωνοσοκομειακής θεραπείας, προς αμοιβαίο όφελος του ασθενούς και του νοσοκομείου.

Οι ιδιότητες των μικροσφαιριδίων αμύλου μαζί με τα προκλινικά και κλινικά αποτελέσματα είδαν προσφάτως σε μεγάλη έκταση το φως της δημοσιότητας και η εφαρμογή τους στην θεραπεία του ηπατικού, μαστικού και παγκρετικού καρκίνου συζητείται παρακάτω στον τομέα των ενδείξεων για τοπική θεραπεία του καρκίνου.

1.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ «ΔΙΑΣΩΣΗΣ» ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η τοπική χημειοθεραπεία επιτυγχάνει την ελάττωση της ανεπιθύμητης συστηματικής τοξικότητας που συνοδεύει την ενδοφλέβια χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Οπωσδήποτε απαιτούνται επιπλέον μέθοδοι για περιορισμό της τοξικότητας υπό το φως των νέων κανόνων, της υψηλής δόσεως χημειοθεραπείας.

Μια τέτοια τεχνική, η χημειοδιήθηση, συνδυάζει την ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με διήθηση / αιμοδιάλυση.

Αυτό επιτρέπει τη χορήγηση αυξημένων τοπικών συγκεντρώσεων από κυτταροτοξικά φάρμακα ενώ περιορίζει τη συστηματική έκθεση στο φάρμακο και επομένως τις ανεπιθύμητες παρενέργειες. Η χημειοδιήθηση χρησιμοποιήθηκε γενικά σε εκείνους τους ασθενείς όπου υπήρξε αποτυχημένη θεραπευτική ανταπόκριση σε τοπικό όγκο, με τη χρήση συστηματικής χημειοθεραπείας.

1.3.1. ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η τοπική χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων μπορεί να συνδυαστεί με εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές προκειμένου να αυξήσουμε το βαθμό θεραπευτικής επιτυχίας σε ασθενείς με ηπατικό, μαστικό και ενδοκοιλιακό καρκίνωμα. Για παράδειγμα πολύτροπες θεραπείες συνδυάζοντας χημειοαπόφραξη, χημειοδιήθηση και συστηματική χημειοθεραπεία μπορούν να προκαλέσουν τοπικό έλεγχο του όγκου ενώ περιορίζουν την έκθεση του φυσιολογικού ιστού στα κυτταροτοξικά φάρμακα, την επέκταση του όγκου σε άλλα συστήματα και την προοδευτικά εξάπλωσή τους, και ως εκ τούτου περιορίζουν τις υποτροπές.

1.3.2. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά το γεγονός ότι της χειρουργικής εξαίρεσης ενός όγκου είχε προηγηθεί τοπική χημειοθεραπεία, ο βαθμός των νεοπλασματικών υποτροπών σε πολλούς ασθενείς παραμένει υψηλός. Η επιβίωση του ασθενούς μπορεί να επιμηκυνθεί ουσιαστικά εάν η υποτροπή του όγκου περιορισθεί ή προληφθεί. Μια πρόσφατη μελέτη θεωρούσε ότι η τοπική χημειοθεραπεία χορηγούμενη σε συνδυασμό με μεβολικό παράγοντα προσέφερε την καλύτερη ευκαιρία για να μειωθεί το ενδοχόμενο της νεοπλασματικής υποτροπής, ακολουθούμενη από χειρουργική εξαίρεση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Αφού το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι συχνά πολυεστιακό, η τοπική χημειοθεραπεία μπορεί να αποβεί ωφέλιμη για τη θεραπεία των μικρομεταστάσεων που διέφυγαν της χειρουργικής εξαίρεσης ως εκ τούτου μειώνοντας τη δυνατότητα για ενδοηπατικές νεοπλασματικές υποτροπές. Επιπρόσθετα ο κίνδυνος των μεταστάσεων και της διασποράς του όγκου κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών του πρωτογενούς καρκίνου του μαστού ή των ενδοκοιλιακών καρκίνων μπορεί επίσης να περιορισθεί με την εφαρμογή της τοπικής χημειοθεραπείας, μειώνοντας το ενδεχόμενο υποτροπών αυτών των όγκων. Η χρήση ακτινοθεραπείας που ακολουθεί τοπική χημειοθεραπεία και χειρουργική εξαίρεση του όγκου, μπορεί να συμβάλλει περαιτέρω στον έλεγχο της τάσης του όγκου για επέκταση.

1.3.3. ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΧΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ - ΣΤΟΧΟ

Η συστηματική διασπορά των νεοπλασματικών κυττάρων είναι συχνό γεγονός κατά την πορεία πολλών καρκίνων, ως εκ τούτου η τοπική χημειοθεραπεία θα πρέπει να ενισχυθεί και από συμπληρωματική συστηματική χημειοθεραπεία. Έτσι η συστηματική χημειοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την τοπική χημειοθεραπεία και την χειρουργική εξαίρεση του όγκου εάν χρειασθεί σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η επιβίωση του ασθενούς και επιπλέον όταν υποψιαζόμαστε υποκλωνική νόσο.

1.3.4. ΑΝΟΣΟ - ΑΠΟΦΡΑΞΗ

Αφού με την τοπική χημειοθεραπεία είναι δυνατή η άμεση διανομή παραγόντων στην περιοχή του όγκου, προτάθηκε η χορήγηση κυτταρικών ρυθμιστών, ιδιαιτέρως κυτονικών, ταυτοχρόνως με κυτταροτοξικά φάρμακα και έναν εμβολικό παράγοντα. Καθώς ο καρκίνος αποτελεί διαταραχή της κυτταρικής κανονικότητας, θεωρήθηκε ότι η χορήγηση κυτονικών, που είναι ισχυροί ρυθμιστές της φυσιολογικής κυτταρικής συμπεριφοράς θα παρείχε τη δυνατότητα να ελεγχθεί η αύξηση των νεοπλασματικών κακοήθων κυττάρων.

1.3.5. Η ΣΕΙΡΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΕΚΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η σειρά με την οποία θα χρησιμοποιηθεί ένας συνδυασμός θεραπειών πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά εάν δεν επιθυμούμε να περιορισθεί η αποτελεσματικότητα μιας ιδιαίτερης θεραπείας. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι η αποτελεσματικότητα της ενδαρτηριακής χημειο-θεραπείας μπορεί να ελαττωθεί, σαν αποτέλεσμα αγγειακής βλάβης, εάν χορηγηθεί αμέσως μετά από ακτινοθεραπεία. Επιπλέον η συστηματική χημειοθεραπεία μπορεί να είναι μειωμένης αποτελεσματικότητας εάν η τοξικότητα της τοπικής χημειοθεραπείας δεν περιορισθεί στην υπό έγχυση περιοχή. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού όπου μια

ενδαρτηριακή δόση χημειοθεραπείας δεν αποβάλλεται στην πρώτη εφαρμογή όπως είναι η περίπτωση που ακολουθεί η χορήγηση ηπατικών και παγκρεατικών κυτταροτοξικών. Επομένως υπάρχει πάντοτε το ενδεχόμενο υψηλής συστηματικής τοξικότητας και μικρής ανοχής του ασθενούς στη θεραπεία.

1.4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΠΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με ηπατικό, μαστικό, παγκρεατικό και γαστρικό καρκίνο παραμένει υψηλή και ο βαθμός ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή είναι πτωχός. Επομένως η έρευνα για τη θεραπεία αυτών των καρκίνων είναι σημαντική και επινοούνται συνεχώς νέες προσεγγίσεις του προβλήματος. Τοπικές χημειοθεραπευτικές στρατηγικές είναι μια από τις προσεγγίσεις που αξιολογήθηκαν πρόσφατα. Ενώ τα δεδομένα από τη χρήση της τοπικής χημειοθεραπείας στον ηπατικό καρκίνο είναι διαθέσιμα, η εφαρμογή της στον καρκίνο του μαστού και τους ενδοκοιλιακούς καρκίνους είναι ακόμη σχετικά καινούρια.

1.4.1. ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Παρά τις προόδους στις διαγνωστικές και θεραπευτικές τεχνικές, ασθενείς με ηπατικές κακοήθειες (πρωτογενείς όγκους ή ηπατικές μεταστάσεις) έχουν φτωχή πρόγνωση. Πράγματι το προσδόκιμο επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς πλησιάζει μόνον τους 6 μήνες και αν και υπάρχουν ανέκδοτες αναφορές για μακροχρόνια επιβίωση, κατ' ουσίαν όλοι οι ασθενείς με αθεράπευτες κακοήθειες καταλήγουν εντός 2 ετών από τη διάγνωση.

Η χειρουργική εξαίρεση είναι επό του παρόντος η μοναδική θεραπευτική αντιμετώπιση αλλά είναι επιτυχής μόνο στο 10 - 20% των ασθενών. Επιπλέον η συνολική αξία της χειρουργικής είναι περιορισμένη λόγω της μικρής αναλογίας των ασθενών (5 - 30%) που έχουν όγκους για χειρουργική εξαίρεση.

Για παράδειγμα η παρουσία πολλαπλών ή απρόσιτων όγκων, ή η παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων και προσβεβλημένων λεμφαδένων, αποκλείουν αυτήν την θεραπεία εκλογής.

Η συστηματική χημειοθεραπεία προσφέρει μια εναλλακτική προσέγγιση στην θεραπεία του ηπατικού καρκίνου όμως λίγοι ασθενείς (πλησιάζουν το 20%) ανεξαρτήτως του εάν ο όγκος είναι πρωτογενής ή μεταστατικός εμφανίζουν ανταπόκριση αποδεδειγμένη στην θεραπεία.

Πράγματι το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης είναι μόνο 5 - 7 μήνες μετά τη διάγνωση και οι ασθενείς υποφέρουν από τις παρενέργειες που συνοδεύουν την συστηματική χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Είναι προφανές ότι η χορήγηση μόνης της συστηματικής χημειοθεραπείας είναι ανενεργός αποτελεσματική και ακατάλληλη στη θεραπεία ηπατικών όγκων, αφού έχουμε διαθέσιμες άλλες θεραπευτικές λύσεις.

1.4.2. ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η ενδοηπατική αρτηριακή έγχυση κυτταροτοξικών φαρμάκων πλεονεκτεί κατά πολύ της συστηματικής θεραπείας. Τοξικότητα παρατηρείται και με τις δύο μεθόδους. Η τοπική χημειοθεραπεία έχει άλλου τύπου δυσκολίες συγκρινόμενη με τη συστηματική. Τα κυριότερα προβλήματα είναι οι μολύνσεις και η διαρροή φαρμάκου από τους καθετήρες. Αυτά είναι εμφανέστερα σε ασθενείς που δέχονται συνεχή έγχυση μέσω μιας πύλης όπου η έγχυση γίνεται από εξωτερική αντλία, και λιγότερο σε ασθενείς όπου η αντλία εμφυτεύεται πλήρως.

Η αποτελεσματικότητα της τοπικής χημειοθεραπείας ενισχύεται από τη συνοδευτική χρήση εμβολικών και αποφρακτικών παραγόντων και από χημειοδιήθηση. Οι μεταστατικοί ηπατικοί όγκοι τείνουν να έχουν στερεά φύση, συνεπώς αδικούν μεγάλη διάμεση πίεση στα πέριξ περιφερειακά τριχοειδή και έτσι αυξάνουν την ευθραστότητα των τριχοειδών. Λόγω αυτών των αιτιών η ικανότητα των κυτταροτοξικών να διαπεράσουν τον όγκο περιορίζεται, η εκροή του φαρμάκου από τον όγκο στους γύρω από αυτόν ιστούς αυξάνει και

έτσι η αποτελεσματικότητα της τοπικής χημειοθεραπείας ελαττώνεται. Η εφαρμογή χημειο-απόφραξης μαζί με ή και μόνη την αύξηση της δόσης της τοπικής χημειοθεραπείας έχουν προταθεί σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της τοπικής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση στερεών (συμπαγών) όγκων.

1.4.3. ΧΗΜΕΙΟΑΠΟΦΡΑΞΗ

Η χρήση του χημειοεμβολισμού προσφέρει κάποιο θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με ηπατικό καρκίνο, οι μελέτες όμως περιλαμβάνουν ένα μικρό δείγμα ασθενών και δεν είναι συγκριτικές. Αντίθετα τα μικροσφαιρίδια αμύλου έχουν μελετηθεί πλέον επισταμένως και η χρήση τους βελτιώνει τη δράση των κυττοτοξικών σημαντικά.

1.4.4. ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΕΩΣ ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΔΙΗΘΗΣΗ

Η χορήγηση αυξημένης δόσης κυττοτοξικών φαρμάκων στην περιοχή του όγκου προσφέρει τη δυνατότητα για μεγαλύτερη ενδοκυτταρική συγκέντρωση φαρμάκου και έτσι αυξάνει τη νέκρωση του όγκου. Βέβαια αύξηση των επιπέδων των κυττοτοξικών στην κυκλοφορία αυξάνει την έκθεση ολόκληρου του οργανισμού στο φάρμακο, επομένως και την τοξικότητα, με όλες τις παρενέργειες που αυτό συνεπάγεται. Για να περιορισθεί με τη συστηματική έκθεση στα κυτταροτοξικά επινοήθηκε η χημειοδιήθηση. Αυτή συνδυάζει ενδαρτηριακή έγχυση υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και Διήθηση / αιμοδιάλυση.

Σήμερα λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου στην θεραπεία του καρκίνου του ήπατος.

Μελέτη Φιορεντίνι: Σύγκριση έγχυσης μέσω της ηπατικής αρτηρίας υψηλής δόσεως χημειοθεραπείας με χημειοδιήθηση / συγκρινόμενη με έγχυση μέσω της ηπατικής αρτηρίας παρατεινόμενης χαμηλής δόσεως χημειοθεραπείας σε 42 ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο. 20 ασθενείς

έλαβαν ενδαρτηριακή έγχυση μιτομυκίνης C (30 - 50 mg/m² ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος) και επιρουβικίνη (60 - 90 mg/m²) την πρώτη και τελευταία μέρα της θεραπείας. Οι ενδιάμεσες ημέρες περιλάμβαναν συνδυασμό μιτομυκίνης C (6 mg/m²) επιρουβικίνη (29 mg/m²), φθοριουρακίλη (250 mg/m²) εγχεόμενες κάθε 2 εβδομάδες. Για τη χημειοδιήθηση χρησιμοποιήθηκε καθετήρας με διπλό αυλό στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η μελέτη έδειξε ότι η υψηλή δόση ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοδιήθηση προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του ήπατος. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

1.5. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

1.5.1. ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χρησιμοποιείται τοπική χημειοθεραπεία με σκοπό τον περιορισμό ή νέκρωση του όγκου και σε δεύτερη φάση ακολουθείται χειρουργική εξαίρεσή του. Εάν χρησιμοποιηθεί μακροχρόνιος αγγειακός αποκλεισμός με [[Belfoam] σπόγγ ζελατίνης] έχουμε σαν παρενέργειες αγγειίτιδα, θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας. Η απόφραξη με μικροσφαιρίδια αμύλου ελαχιστοποιεί την αγγειακή ζημία.

Σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα όπου αντενδείκνυεται η χειρουργική εξαίρεση, υπάρχει δυνατότητα θεραπείας με καλή πρόγνωση εάν απουσιάζουν οι εξωηπατικές μεταστάσεις μέχρι να ευρεθεί ο κατάλληλος δότης ήπατος. Χρησιμοποιείται τοπική χημειοθεραπεία με χημειοεμβολισμός ή χημειοαπόφραξη.

1.5.2. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά τη χειρουργική εξαίρεση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος η πρόληψη των υποτροπών έχει μεγάλη σημασία. Βέβαια τα ποσοστά υποτροπών είναι μεγάλα ιδιαίτερα σε κίρρωτικό ήπαρ. Επικουρικός χημειοεμβολισμός ή χημειοαπόφραξη μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση μικρομεταστάσεων που διέφυγαν από την εγχείρηση, και γενικά στα πλαίσια επικουρικής θεραπείας οι μέθοδοι αυτοί περιορίζουν τις ενδοκυτταρικές υποτροπές της νόσου που ακολουθούν την χειρουργική εξαίρεση ή την μεταμόσχευση.

1.5.3. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επειδή η τοπική χημειοθεραπεία αντιμετωπίζει τον όγκο τοπικά είναι πιθανή η συστηματική διασπορά του όγκου. Σε περίπτωση εξωηπατικών

μεταστάσεων καταφεύγουμε σε συνδυασμό τοπικής και συστηματικής χημειοθεραπείας.

1.6. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η χειρουργική εξαίρεση, η συστηματική χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και η ακτινοβολία της προσβεβλημένης περιοχής είναι οι συνηθέστεροι τρόποι θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού.

Η θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα είναι αμφισβιατήσιμη λόγω της τοξικότητας που συνεπάγονται, την με την πάροδο του χρόνου ανάπτυξης ανοχής στα φάρμακα και την εν γένει φτωχή πρόγνωση.

Η ακτινοθεραπεία συγκριτικά με τη συστηματική χημειοθεραπεία φαίνεται να προκαλεί υψηλότερους βαθμούς υφέσεων. Η χορήγηση ακτινοθεραπείας που συνοδεύεται από χειρουργική εξαίρεση φαίνεται να περιορίζει τις τοπικές υποτροπές στο 3 - 5%. Εάν όμως παρουσιαστεί τοπική υποτροπή, περαιτέρω δόσεις ακτινοθεραπείας δεν οδηγούν στην επιθυμητή ύφεση. Επιπλέον οι υποβαλλόμενοι σε ακτινοθεραπεία ασθενείς χρειάζονται επικουρική συστηματική χημειοθεραπεία παρά τα πενιχρά αποτελέσματα που έχει αυτός ο θεραπευτικός συνδυασμός, την δυσανεξία και τα πτωχά από αισθητική άποψη παρεπόμενα.

Η έλευση της τοπικής χημειοθεραπείας και τα ικανοποιητικά της αποτελέσματα στον καρκίνο του ήπατος οδήγησε τους ερευνητές στην εφαρμογή της μεθόδου στον πρωτογενή και τοπικά υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού. Αν και αυτή η θεραπεία βρίσκεται ακόμη στα αρχικά στάδια εφαρμογής της οι πρώτες έρευνες δείχνουν τα επιτεύγματά της όταν π.χ. αντιδιαστείλουμε τα φτωχά αποτελέσματα της συστηματικής χημειοθεραπείας ενδαρτηριακών χημειοαποφρακτικών τεχνικών.

Οι εγχύσεις γίνονται μέσω της υποκλειδίου αρτηρίας της έσω μαστικής ή της πλαγίας θωρακικής αρτηρίας με ακτινολογικούς καθετήρες χειρουργικά εμφυτευμένους και οι χημειοθεραπευτικοί χορηγούνται είτε με έγχυση είτε με ενέσιμη μορφή. Η εφαρμογή καθετήρα με μπαλονάκι περιορίζει τη δυνατότητα έγχυσης κυτταροτοξικού φαρμάκου στην σπονδυλική αρτηρία και τα συνοδά νευρολογικά προβλήματα. Η εφαρμογή αιμοσταϊκής ταινίας στον άνω βραχίονα επιτρέπει την περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στην περιοχή στόχο. Με αγγειογραφικό καθετηριασμός μπορούμε να

εμφυτεύσουμε μια αντλία, οπότε χωρίς διακινδύνευση θρόμβωσης διανέμουμε τις δόσεις των χημειοθεραπευτικών για την επιλεγμένη χρονική θεραπευτική περίοδο. Αυτό επιτρέπει την παραμονή του ασθενούς εκτός νοσοκομείου.

Σε 144 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού, η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία διενεργήθη μέσω καθετήρα στην υποκλείδιο αρτηρία. Χορηγήθηκαν εγχύσεις μιτομυκίνης C και 5 - φθοριουρακίλης με ή χωρίς δοξορουβικίνη. Αιμοστατική ταινία στον άνω βραχίονα και καθετήρας με μπαλονάκι είχε τοποθετηθεί σε ορισμένους ασθενείς. Ανφέρθηκε ολοσχερής θεραπευτική ανταπόκριση στο 89% των ασθενών.

Σε μια όμοια σπουδή 46 ασθενών στην φάση III με τοπικά υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού συνεχείς εγχύσεις μιτοξανθρόνης (14 mg/m²) για 30 λεπτά φυλλικού οξέος (120 mg/m²) και 5 - φθοριοουρακίλης (1,5 mg/m²) για 20 ώρες χορηγήθηκαν μέσω ακτινολογικών καθετήρων στην υποκλείδιο αρτηρία την έσω μαστική ή την πλευρική θωρακική αρτηρία. Εφαρμόστηκε αιμοστατική ταινία στον άνω βραχίονα τα πρώτα 30 λεπτά της έγχυσης και ανάλογα με την προηγηθείσα ακτινοθεραπεία πριν εφαρμοστεί η τοπική χημειοθεραπεία, όλοι οι ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετη τοπική ακτινοβολία. Μετά από 2 - 4 κύκλους θεραπείας αναφέρθηκε ολοσχερής θεραπευτική απόκριση σε ποσοστό 89% ενώ το 6% των ασθενών παρουσίασε ύφεση του όγκου μετά από μέσο επανέλεγχο 10 μηνών.

ΣΕΙΡΑ (ΑΚΟΛΟΥΘΙΑ) ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ:

Πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η τοπική χημειοθεραπεία όταν ακολουθεί τη συστηματική χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία έχει πλήρη ανταπόκριση στο 10 έως 33% των ασθενών. Ενώ αν ξεκινήσουμε με αυτήν τότε το ποσοστό ανέρχεται στο 50%. Αυτό έχει μέγιστη θεραπευτική σημασία. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι εάν της τοπικής χημειοθεραπείας προηγηθεί ακτινοβολία της πάσχουσας περιοχής, η ακτινοβολία προκαλεί σημαντικές βλάβες στα αγγεία της περιοχής, επομένως η ακολουθούσα τοπική

χημειοθεραπεία με έγχυση φαρμάκου σε αυτά τα αγγεία, έχει φτωχότερα αποτελέσματα.

Επομένως είναι σημαντικό να ξεκινήσουμε με τοπική χημειοθεραπεία και να ακολουθήσει στα πλαίσια επαγωγικής θεραπείας η χειρουργική εξαίρεση του όγκου και όχι με συστηματική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Βεβαίως η γενίκευση αυτή αίρεται από το γεγονός ότι ο αριθμός των μελετών είναι ακόμη μικρός και επομένως χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή ασφαλών στατιστικού συμπερασμάτων.

1.7. ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

ΕΝΤΕΡΙΚΟΙ:

Παρά τις προόδους στην θεραπεία των ενδοκοιλιακών κακοηθειών η θεραπευτική επιτυχία είναι γενικά πτωχή και η θεραπεία τους αποτελεί ακόμη άλυτο πρόβλημα. Το 65% των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο αναπτύσσει μεταστάσεις στο ήπαρ που είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας αυτών των ασθενών. Η χειρουργική αφαίρεση φαίνεται να είναι η μόνη θεραπευτική λύση αν και μόνο ένα μικρό ποσοστό μεταστάσεων είναι χειρουργήσιμο. Ακόμη και μετά την χειρουργική εξαίρεση το 30% των ασθενών παρουσιάζει υποτροπή στην πύελο και μόνο ένα 20 - 30% εξ αυτών εμφανίζει μακροχρόνια επιβίωση που ξεπερνά τα 5 έτη. Όπως και με άλλους καρκίνους η συστηματική χημειοθεραπεία συνοδεύεται από ανεπιθύμητη τοξικότητα που περιορίζει την χορήγηση χημειοθεραπευτικών στις κατάλληλες συγκεντρώσεις. Η τοπική χημειοθεραπεία ενεπλάκη στη θεραπεία προχωρημένων ενδοκοιλιακών καρκίνων διότι όπως το ήπαρ και ο μαστός τα καρκινώματα αυτής της περιοχής έχουν γενικά καλή αιμάτωση. Πολλές μορφές τοπικής χημειοθεραπείας έχουν πρόσφατα εφαρμοσθεί σε πλειάδα προχωρημένων ενδοκοιλιακών καρκίνων όπως στο κόλον, στο πάγκρεας, στο ενδοκοιλιακό σάρκωμα, γυναικολογικοί και καρκίνοι του ουροποιητικού, του στομάχου και ηπατοχολικοί καρκίνοι.

Μια τεχνική που έχει ερευνητικό ενδιαφέρον συνίσταται στον συνδυασμό ολικής ενδοκοιλιακής έκχυσης και αρτηριακής διακοπής ροής. Αυτή την τεχνική μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε όταν κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης συναντήσουμε πρωτογενή ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του εντέρου με τάση εξάπλωσης. Η ολική ενδοκοιλιακή έκχυση και η διαδικασία διακοπής ροής ακολουθούν την χειρουργική αφαίρεση του όγκου και την αναγκαία αναστόμωση.

Η υψηλή δόση χημειοθεραπείας συνοδευόμενη από χημειοδιήθηση ευρίσκεται εν χρήσει σε τοπικά προχωρημένους γαστρεντερικούς καρκίνους. Όχι μόνον θεραπευτική ανταπόκριση, αλλά και έλλειψη νεφροτοξικότητας και γαστρεντερολογικών παρενεργειών παρατηρήθη-καν.

Βέβαια ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και χρειάζεται επιφυλακτικότητα σε πρόσκαιρα ενθουσιώδη συμπεράσματα.

1.8. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Μόνον το 4% των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα του παγκρέατος εμφανίζει 2ετή επιβίωση. Μόνο το 15% των ασθενών είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση όταν γίνεται η διάγνωση και η πενταετής επιβίωση μετά από εγχείρηση φθάνει μόνο το 7%. Παρηγορητική χειρουργική δεν επιμηκύνει την επιβίωση που κυμαίνεται κατά μέσο όρο 3, 4 μήνες. Αυτά τα γεγονότα υπογραμμίζουν την ανάγκη να εξευρεθούν νέοι τρόποι θεραπείας για όλους τους τύπους των ανεγχείρητων παγκρεατικών καρκινωμάτων. Η δυνατότητα της τοπικής χημειοθεραπείας στον παγκρεατικό καρκίνο έχει αξιολογηθεί και διεπιστωθεί ότι έχει δοσο-εξαρτώμενη ευαισθησία σε αυτήν. Η έγχυση γίνεται μέσω της κοιλιακής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποφρακτικοί και εμβολικοί παράγοντες κατά τη χορήγηση των κυτταροτοξικών. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες αλλά τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Παρενέργειες έχουμε διάρροια και ενδοκοιλιακή δυσανεξία αλλά δεν παρατηρήθη καταστολή του μυελού των οστών και άλγος.

Πίνακας III.

MMC: μιτιμυκίνη C, CDDP: σισπλατίνη 5 - Fu φθοριουρακίλη

DSM: μικροσφαιρίδια αμύλου, CAI: έγχυση μέσω κοιλιακής αρτηρίας

Total/evaluated Response clinical/Histological Survival επιβίωση

C μήνες

Σύνολον/ αξιολογημένοι Απόκριση κλινική/ιστολογική

1.9. ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΡΕΧΟΥΣΑΣ ΣΥΖΗΤΗΣΗΣ

Ακολουθία θεραπευτικών ενεργειών

Μέχρι τώρα η τοπική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σαν μέσον τελευταίας καταφυγής όταν αποτύγχανε η συμβατική θεραπεία. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι έχει σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα όταν χορηγηθεί σε υποτροπιάζοντες ασθενείς και σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και πρωτογενή καρκίνο του μαστού και ενδοκοιλιακούς καρκίνους.

Επί του παρόντος η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική αφαίρεση ενός όγκου αποτελούσαν θεραπεία ρουτίνας για καρκίνους του μαστού, ορθοκολικό, παγκρεατικό και ηπατικό. Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία και χημειοδιήθηση ακολουθούσαν την ακτινοθεραπεία σε περιπτώσεις τοπικής υποτροπής. Η έρευνα έδειξε ότι αν η τοπική χημειοθεραπεία έπεται της ακτινοθεραπείας η αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένη, επομένως θα πρέπει να αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής. Επειδή μικρές δόσεις ακτινοθεραπείας θα πρέπει να χορηγείται σαν υποβοηθητική θεραπεία προς ενίσχυση της τοπικής χημειοθεραπείας.

Εν όψει αυτών των ευρημάτων η τοπική χημειοθεραπεία πρέπει να προηγείται της ακτινοθεραπείας ακόμη και τη χειρουργικής αφαίρεσης σε τοπικά υποτροπιάζοντα καρκινώματα. Η νέκρωση ενός όγκου από την τοπική χημειοθεραπεία τον καθιστά ευκολότερα χειρουργίσιμο και ενισχύει τα αποτελέσματα της ακολουθούσας ακτινοθεραπείας σε όγκους του ήπατος, ενδοκοιλιακούς και παγκρεατικούς.

1.10. ΕΠΕΚΤΑΣΗ (ΔΙΑΣΠΟΡΑ) ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Προκειμένου να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών με παγκρεατικό και γαστρικό καρκίνο είναι ουσιώδες η τοπική χημειοθεραπεία να συμπεριλάβει όλες τις πτυχές του όγκου και τους συνοδούς λεμφαδένες. Η διασπορά του όγκου στην κοιλότητα της κοιλίας είναι ενδημική, επομένως όλες οι πλευρές της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να δρουν θεραπευτικά στο σύνολο της κοιλιακής κοιλότητας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αν στην χορήγηση κυτταροτοξικών προστεθούν η αορτική διακοπή ροής και η υποξιακή έγχυση μέσω της κοιλιακής αρτηρίας, ενισχύεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Βελτίωση προκαλεί επίσης η χρήση μικροεμβολισμού με μικροσφαιρίδια αμύλου.

Πρέπει να υπομνηθεί ότι ο μεγαλύτερος βαθμός ύφεσης του όγκου και επομένως θεραπευτικής αποτελεσματικότητας επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων εφαρμογής της τοπικής χημειοθεραπείας. Οι επόμενοι κύκλοι παρέχουν μικρό επιπρόσθετο όφελος γεγονός που καθιστά προβληματική και αμφίβολη τη διεξαγωγή τους.

Είναι γνωστό ότι μια αντινεοπλασματική θεραπεία κρίνεται ως επιτυχής εάν επιμηκύνει την επιβίωση των ασθενών. Εκτός αυτής της παραμέτρου θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι με την τοπική χημειοθεραπεία σημειούται σημαντικότερη υποχώρηση του άλγους (σημαντικό πρόβλημα παγκρεατικών καρκινωμάτων) ενώ σε πολλές περιπτώσεις η θεραπεία των ασθενών γίνεται και εκτός νοσοκομείου γεγονός με μεγάλη οικονομική σημασία. Αξιοσημείωτη επίσης είναι η μειωμένη τοξικότητα της τοπικής χημειοθεραπείας συγκρινόμενη με τη συστηματική.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες που συμβάλλουν σημαντικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν κατά την επιλογή μιας θεραπευτικής αγωγής.

2.ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ: **ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ.**

Η ενδαρτηριακή έγχυση περιλαμβάνει μια ποικιλία από επικρατούσες τυπικές θεραπείες επικεντρωμένες επιλεκτικά στην χημειοευαισθησία και την αγγειοβρίθεια των όγκων. Η ανταπόκριση που εμφανίζουν οι διάφοροι όγκοι στα περισσότερα φάρμακα, εξαρτάται από την συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχή του όγκου, γεγονός που απαιτεί βελτιωμένους τρόπους χορήγησης των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Στην θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων που προέρχονται από ορθοκολικό καρκίνο και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ο περιορισμός της ροής του αίματος μέσω μικροεμβολών με μικροσφαιρίδια αμύλου επέφερε σημαντικό πλεονέκτημα σε ότι αφορά την θεραπευτική απόκριση.

Εγχυση φαρμάκου μέσω καθετήρα στον οποίο ήταν προσηρτημένο μπαλονάκι με το οποίο προκαλείται stopflow διακοπή ροής συνδυαζόμενη με μικροεμβολή, προκάλεσε σε ποσοστό 83% πλήρη ύφεση σε μια μελέτη που περιελάμβανε 100 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού.

Η κλιμακούμενη με σύνεση αύξηση της τοπικής έκθεσης του όγκου στο φάρμακο, απέδειξε ότι η θεραπευτική απόκριση είναι εξαρτημένη από την συγκέντρωση του φαρμάκου.

Η έγχυση φαρμάκου με διακοπή ροής της κοιλιακής αρτηρίας συνδυαζόμενη με μικροσφαιρίδια αμύλου που προκαλούν προσωρινή εμβολή, σε προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος [στάδιο III και IV] προκάλεσε ύφεση της τάξεως του 96% (σε ομάδα 24 ασθενών) με μέσο προσδόκιμο επιβιώσεως τους 10 μήνες. Αυτό απεδείχθη και σε μια σειρά συνεχώς μελετών που περιελάμβαναν 242 ασθενείς. Η ποιότητα ζωής ήταν σημαντικά βελτιωμένη σε όλους τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία.

Πλήρης ανταπόκριση στο άλγος ήταν της τάξεως του 80%.

(ολοσχερής εξάλειψη)

Μια διερευνητική δοκιμασία “τυχαίας διανομής” σε αυτήν την ομάδα ασθενών με σκοπό τη σύγκριση μεταξύ συστηματικής προς την τοπική χημειοθεραπεία με την μορφή της ενδαρτηριακής έγχυσης, εκτιμώντας τις

συγκεντρώσεις του φαρμάκου που επικεντρώθηκε στον όγκο, διεκόπη στην αρχική φάση εξαιτίας του γεγονότος ότι στην ομάδα που υπεβλήθη σε τοπική χημειοθεραπεία με ενδαρτηριακή έγχυση παρατηρήθη αξιοσημείωτη επιμήκυνση του μέσου προσδόκιμου επιβιώσεως ($P= 0,001$).

*: Τιμή $P \approx 0,001$ σημαίνει: στατιστικώς λίαν σημαντική.

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδαρτηριακή έγχυση θεωρούμε ότι πλεονεκτεί από τις άλλες μορφές χορήγησης χημειοθεραπείας, γιατί προκαλεί υψηλότερες τοπικές συγκεντρώσεις φαρμάκου στην μεμβράνη του νεοπλασματικού κυττάρου αυξάνοντας έτσι την κυτταρική πρόσληψη του φαρμάκου. Η έκθεση ενός νεοπλασματικού όγκου σε κάποιο φάρμακο αρχίζει την χρονική στιγμή κατά την οποία το φάρμακο περνά μέσα στο νεοπλασματικό κύτταρο διά μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Γενικώς αντινεοπλασματικές επιδράσεις δεν επιτυγχάνονται από την παρουσία και μόνο των χημειοθεραπευτικών, στην αιματική κυκλοφορία γύρω από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Αφού η πρόσληψη εξαρτάται άμεσα από την συγκέντρωση του φαρμάκου, ο κύριος σκοπός είναι να επιτύχουμε την βέλτιστη δυνατή υψηλή τοπική συγκέντρωση φαρμάκου μέσω της αρτηριακής πύλης (ή αρτηριακής τοπικής κυκλοφορίας). Έχει γίνει ξεκάθαρο ότι η ευαισθησία των όγκων σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου είναι ανεξάρτητη από το είδος των κυττάρων που απαρτίζουν τον όγκο - αυτό έχει αποδειχθεί όταν εφαρμόστηκε ο τρόπος της έγχυσης του φαρμάκου σε μεμονωμένο όγκο όπως το μελάνωμα και το σάρκωμα όπου η νέκρωση του όγκου σημειώθηκε εντός ολίγων ημερών μετά τη θεραπεία.

Οπωσδήποτε όμως δεν ανταποκρίνονται όλοι οι όγκοι εξίσου καλά στην ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία όπως και στην χημειοθεραπεία γενικά, συμπεριλαμβανομένης και της συστηματικής [κυρίως ενδοφλέβιας] ή γενικά υψηλής δοσολογίας θεραπευτικής εφαρμογής.

Υπάρχει μια διαβάθμιση σε διάφορους νεοπλασματικούς κυτταρικούς τύπους, και απαιτείται διαφορετική κάθε φορά τοπική συγκέντρωση φαρμάκου προκειμένου να καμθεί η αντίσταση του όγκου στο φάρμακο και να επέλθει η εξόντωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Επομένως είναι αναγκαίο να

τροποποιούμε τις στρατηγικές της ενδαρτηριακής χορήγησης αναλόγως με την εκάστοτε παρουσιαζόμενη περίπτωση.

2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Ξεκινώντας από τις αρχές της δεκαετίας του '60, η ενδαρτηριακή έγχυση χρησιμοποιήθηκε κατά το μάλλον ή ήττον αποκλειστικά και μόνο για τη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων προερχομένων από όγκους στο κόλον ή στο όρθον.

Πράγματι, ανεξάρτητα από το είδος του χρησιμοποιημένου φαρμάκου οι ρυθμοί ολικής ύφεσης εκυμαίνοντο σταθερά μεταξύ 50 - 80% κατά μέσο όρι, ενώ η αναλογία πλήρους ύφεσης / προς μερική ύφεση ήταν ομοιόμορφα πολύ χαμηλή. Αυτό δεν οφείλετο στην «έλλειψη καλύτερων φαρμάκων» αλλά κυρίως στην μικρή χημειοευαισθησία και την πτωχή αιμάτωση του όγκου.

Γενικά οι ηπατικές μεταστάσεις των πρωτογενών ορθο - κολικών όγκων έχουν πτωχή αγγείωση.

Από την άλλη πλευρά οι ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού, γαστρικό ή καρκίνο του παγκρέατος χρωματίζονται πολύ καλύτερα εάν ενεθεί ενδαρτηριακά κυανούν του μεθυλενίου και ως εκ τούτου φαίνεται ότι προσλαμβάνουν καλύτερα τα χορηγούμενα φάρμακα. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι έχουν ανάγκη καλύτερης οξυγονώσεως και ως εκ τούτου είναι περισσότερο ευαίσθητες στην υποξία. Λαμβάνοντας υπ' όψιν την χημειοευαισθησία και την αγγειοβρίθεια ταξινομούμε χονδρικά τους όγκους σε τρεις υποομάδες ανάλογα με την αναμενόμενη ανταπόκρισή τους στη χημειοθεραπεία. Η πρώτη υποομάδα των όγκων που παρουσιάζει καλή ανταπόκριση μετά από ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών είναι οι όγκοι του μαστού, γαστρικό, ουροδόχου κύστεως και παγκρέατος όπως και το χολαγγειοκυτταρικό καρκίνωμα.

Ενδιάμεση ανταπόκριση εάν χρησιμοποιηθεί αποκλειστά και μόνο ενδαρτηριακά εγχεόμενη χημειοθεραπεία, με λίγες πλήρεις υφέσεις αλλά συγκριτικά υψηλή αναλογία μερικής ύφεσης αναμένεται στον ηπατοκυτταρικό, ορθοκολικό, τραχηλικό και ωοθηκικό καρκίνο όπως επίσης και στο μελάνωμα

και στο σάρκωμα μαλακών ιστών. Καμία απόκριση ή πτωχή απόκριση (καμία εμφανής επίδραση στην επιβίωση) παρατηρείται στις πλείστες των περιπτώσεων όπου ο καρκίνος της χοληδόχου κύστεως ή του χοληδόχου πόρου ή περιτοναϊκή καρκινωμάτωση μεθισταμένη από ορθοκολικό καρκίνο επιχειρήθηκε να θεραπευτούν με ενδαρτηριακώνς εγγερόμενη χημειοθεραπεία.

Τα πτώχα αποτελέσματα στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση απότοκο πρωτογενούς ορθοκολικού καρκίνου δεν οφείλονται στην μικρότερη χημειοευαισθησία των μεταστάσεων που εντοπίζονται στο περιτόναιο σε σύγκριση με τις ηπατικές μεταστάσεις που προκαλούνται από τον ίδιο καρκίνο - απλώς αποδεικνύουν τη δυσκολία να επιτύχουμε εξ ίσου επαρκώς υψηλές συγκεντρώσεις χημειοθεραπευτικών στις διάφορες περιοχές του σώματος, κάτι το οποίο εξαρτάται από την αγγειοβρίθεια των εκάστοτε περιοχών. Το μοντέλο (παράδειγμα) της αορτικής έγχυσης δείχνει ότι αν και όλα τα σπλαγγικά αρτηριακά δίκτυα δέχονται την έγχυση στον ίδιο χρόνο (με υψηλά επίπεδα αορτικής αιματορροής) τα φάρμακα αραιώνονται γρήγορα και αποβάλλονται ταχύτατα. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτό το μειονέκτημα εφαρμόστηκε η διαδικασία της λεγόμενης διακεκομένης ροής (stop flow). Το θεωρητικό υπόβαθρο αυτής της διαδικασίας προήλθε από τον χημειοεμβολισμό των ηπατικών βλαβών, όπου η προσωρινή παρεμπόδιση της αρτηριακής εκροής εμποδίζει τα χημειοθεραπευτικά από το να δραπέτεύσουν ταχύτατα από την περιοχή δια μέσου της κυκλοφορίας και επιτυγχάνοντας έκθεση των πασχουσών περιοχών σε υψηλή συγκέντρωση φαρμάκου για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί ο αρτηριακός αποκλεισμός.

2.3. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ

Ιστορικά, η ηπατική αρτηριακή έγχυση ήταν η θεραπεία εκλογής των ηπατικών μεταστάσεων του ορθοκολικού καρκίνου. Η χορήγηση των φαρμάκων γινόταν είτε μέσω καθετήρων με τους οποίους εκτελείτο αγγειογραφία, χρησιμοποιώντας την τεχνική του Σέλντινγκερ, είτε με εμφυτευόμενος καθετήρες που διαπερνούσαν το κοιλιακό τοίχωμα είτε αργότερα μέσω καθετήρων κατάλληλων για κάθε πύλη εισόδου. Η χρήση ολικά εμφυτευμένων αντλιών για συνεχή μακροχρόνια έγχυση φλοξουριδίνης φαινόταν να είναι ένα επιπλέον θεραπευτικό βήμα προς τα εμπρός, αλλά τελικά απέτυχε εξαιτίας της τοπικής τοξικότητας, που προκάλούσε χημική ηπατίτιδα και σκληρωτική χολαγγειίτιδα. Υπεύθυνο γι' αυτές τις παρενέργειες θεωρείται το γεγονός ότι η φλοξουριδίνη προσελαμβάνετο σε εξαιρετικά υψηλό ποσοστό από τον ηπατικό ιστό με αποτέλεσμα την τοξίκωσή του ενώ δεν παρατηρείτο τοξίκωση σε άλλα συστήματα.

Εκπονήθηκαν διερευνητικές δοκιμασίες «τυχαίας διανομής για να συγκριθούν τα αποτελέσματα της ηπατικής αρτηριακής έγχυσης 5 - φθοριοουρακίλης (5 - Fu) ή φλοξουριδίνης (FUDR) ως προς τα αποτελέσματα που είχαν τα ίδια φάρμακα χορηγούμενα με τη μορφή συστηματικής χημειοθεραπείας [ενδοφλέβια χορήγηση]. Αν και παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη ανταπόκριση των όγκων στην ομάδα που δέχθηκε τη θεραπεία ενδαρτηριακά ως προς την ομάδα των ασθενών που έλαβε τη θεραπεία ενδοφλεβίως (συστηματική θεραπεία) το πλεονέκτημα της επιβίωσης που κερδήθηκε στην πρώτη ομάδα συμποσούται σε λίγους επιπλέον μήνες.

Σε ορισμένες μελέτες ορθή ανάλυση ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης δεν κατέστη δυνατή εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών. Βασισόμενη στη γνώση ότι μόνον ένας βελτιωμένος τοπικός έλεγχος του όγκου θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση, ήταν προφανές ότι η βελτίωση στις στρατηγικές της ενδαρτηριακής έγχυσης των φαρμάκων καθίστατο επιτακτική.

2.4. ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ

Το σχέδιο του ολικού αποκλεισμού ή του περιορισμού της ροής του αίματος είναι ένα χρήσιμο μέσο για να αυξήσουμε την έκθεση της περιοχής του όγκου στην επίδραση του φαρμάκου και επομένως να αυξήσουμε την πρόσληψη του φαρμάκου από την εν λόγω περιοχή. Έχουν γίνει πολυάριθμες δοκιμές προσπαθώντας να επιτύχουμε αυτόν το σκοπό, εγγέροντας εμβολικούς παράγοντες όπως ξελατινώδη αφρό, κολλαγόνο, σκόνη ζελατίνης ή λιπιοδόλη. Εν τούτοις η ανομοιογενής κατανομή των εμβολικών παραγόντων στις ηπατικές μεταστάσεις και στο ηπατικό παρέγχυμα, οφειλόμενη κυρίως στην παρουσία μεγάλων σωματιδίων από αυτούς τους εμβολικούς παράγοντες, είχε σαν αποτέλεσμα αφ' ενός μεν να επέρχεται σε ορισμένες περιοχές ολική νέκρωση του νεοπλασματικού ιστού και του ηπατικού παρεγχύματος, αφ' ετέρου δε να παραμένουν απροσπέλαστες άλλες περιοχές από την επίδραση του φαρμάκου οι οποίες μελλοντικά αποτελούσαν εστίες υποτροπής της νόσου.

Μια αύξηση του συνολικού ποσού των εμβολικών σωματιδίων θα ξεπερνούσε αυτό το μειονέκτημα, αλλά ο προκαλούμενος με αυτόν τον τρόπο μακροχρόνιος ή μόνιμος αγγειακός αποκλεισμός (απόφραξις) οδηγούσε σε ανεπιθύμητη νοσηρότητα, καθιστώντας παρακινδυνευμένη την επανάληψη της αγωγής. Επομένως, σαν προαπαιτούμενο του χημειοεμβολισμού θα πρέπει να έχουμε υπ' όψιν ότι τα εμβολικά σωματίδια που θα χρησιμοποιηθούν να είναι αρκετά μικρά ώστε να κατασκηνώσουν στα προτριχοειδή αγγεία και να διασπείρονται ομοιγενώς σε ολόκληρο το όργανο επιτρέποντας την επανάληψη της αγωγής η οποία βασίζεται σε προβλέψιμα, μικρής χρονικής διάρκειας, απόφραξη των αγγείων χωρίς να προκαλούνται τοπικά ανεπιθύμητες παρενέργειες. Αυτά τα κριτήρια ικανοποιούν τα μικροσκοπικά μικροσφαιρίδια αμύλου. Το εξαιρετικό πλεονέκτημα αυτών των μικροσφαιριδίων φαίνεται να είναι η ύξηση της ροής του αίματος στην περιοχή του όγκου, η οποία φυσιολογικά είναι πενιχρή. Αυτό οφείλεται στο ότι η αρχικά υψηλότερη ροή αίματος που παρατηρείται στο φυσιολογικό παρέγχυμα μπλοκάρεται στα τριχοειδή αγγεία και έτσι εκτρέπεται η ροή προς τον όγκο.

Αυτό έχει σαν συνέπεια, την εκλεκτικά αυξημένη έκθεση των μεταστάσεων, στην επίδραση του φαρμάκου.

Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι με τη χρήση μικροσφαιριδίων αμύλου η συγκέντρωση της σισπλατίνης (cisplatine) στο νεοπλασματικό ιστό αυξήθηκε 4 φορές συγκρινόμενη με την ενδαρτηριακή έγχυση της σισπλατίνης μόνης χωρίς την χρησιμοποίηση μικροσφαιριδίων.

2.5. ΕΓΧΥΣΗ ΜΕ ΔΙΑΚΟΠΗ ΡΟΗΣ (STOPFLOW INFUSION)

Σε μια απόπειρα να αυξήσουμε τη διάρκεια της ισχαιμίας του όγκου και τον χρόνο έκθεσης του όγκου στο φάρμακο, έχοντας υπ' όψιν την ατομική χημειοευαισθησία εκάστου όγκου, εγκαινιάσθηκε η διαδικασία της έγχυσης φαρμάκου σε συνδυασμό με διακοπή ροής (stopflow infusion). Η διακοπή ροής επιτυγχάνεται με ένα μπαλονάκι που αποφράσσει την αρτηρία που χορηγεί αίμα στον όγκο.

Οι καθετήρες συνήθως εισάγονται αγγειογραφικά από την μηριαία αρτηρία. Εάν πρέπει να θεραπευτούν μεγαλύτερης έκτασης περιοχές, η τοποθέτηση του καθετήρα γίνεται χειρουργικά. Τα κύρια πεδία εφαρμογής αυτής της μεθόδου είναι ο καρκίνος του παγκρέατος και του στομάχου, ο υποτροπιάζον καρκίνος του μαστού και του θωρακικού τοιχώματος, οι όγκοι της πυέλου και η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

Στη συστηματική χημειοθεραπεία, επιτυγχάνεται για μικρή χρονική διάρκεια, εκσεσημασμένη αύξηση στο πλάσμα των ισχυρών φαρμάκων μιτομυκίνης και αδριαμυκίνης που φθάνει το 0,7 έως 1,5 $\mu\text{g/ml}$.

Η ενδαρτηριακή μικρής χρονικής διάρκειας έγχυση έχει σαν αποτέλεσμα 3 έως 5 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση φαρμάκου, εξαρτώμενη και από τη ροή του αίματος. Με την έγχυση φαρμάκου σε συνδυασμό με διακοπή ροής η παρεχόμενη συγκέντρωση φαρμάκου μπορεί να προϋπολογισθεί απλώς διαλύοντας την ολική δόση σε προϋπολογισμένο όγκο άλατος. Η παρεχόμενη συγκέντρωση φαρμάκου αυξάνει 10 φορές επάνω (ο χρόνος δράσης του φαρμάκου σχετίζεται στενά με τον χρόνο διάρκειας του αποκλεισμού ροής). Επιπλέον εκμεταλλευόμεθα το γεγονός ότι η προκαλούμενη με την απόφραξη υποξία αυξάνει επιπλέον την κυτταροτοξικότητα της μιτομυκίνης και αδριαμυκίνης. Η έγχυση με διακοπή ροής ορίζεται σαν αρτηριακή απόφραξη της εισροής αίματος. Η θεωρητικά βέλτιστη έκθεση στο φάρμακο περιορίζεται με την ελάττωση της αρχικά διαμορφωμένης συγκέντρωσης φαρμάκου λόγω της απομάκρυνσης του φαρμάκου μέσω του φλεβικού συστήματος, που συνεπάγεται με μη προβλέψιμη υποβάθμιση (ελάττωση) της συγκέντρωσης φαρμάκου στην οποία εκτίθεται ο όγκος. Επομένως για να αποκτήσουμε αποφασιστικό πλεονέκτημα από την χορήγηση φαρμάκου σε συνδυασμό με

τη διακοπή ροής θα πρέπει η μέθοδος αυτή να συνδυασθεί είτε με την χορήγηση μικροσφαιριδίων αμύλου είτε, εάν είναι τεχνικά εφικτό, με αποκλεισμό της φλεβικής εκροής.

2.6. ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ (Υ.Α.Ε.)

Η υποκλείδια αρτηριακή έγχυση (Υ.Α.Ε.) καθιερώθηκε για τη θεραπεία με αυξημένη συγκέντρωση φαρμάκου τόσο των υποτροπών που παρουσιάζονται στο θωρακικό τοίχωμα από καρκίνο του μαστού, όσο και για τη θεραπεία του πρωτογενούς καρκίνου του μαστού.

Οι καθετήρες τοποθετούνται είτε με την τεχνική του Seldinger είτε χειρουργικά.

Παραλλαγές της Υ.Α.Ε. χρησιμοποιήθηκαν σαν πρότυπο προκειμένου να αποδειχθεί η σχέση συγκέντρωση φαρμάκου / θεραπευτική απόκριση στα χημειοθεραπευτικά, σε 100 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα ανεγχείρητο καρκίνο του μαστού.

ΟΜΑΔΑ Ι. 64 ασθενείς: ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ

Ενας καθετήρας "Jet Port" τοποθετήθηκε στην υποκλείδιο αρτηρία αυτών των ασθενών: Η χορηγούμενη αγωγή ήταν:

100 mg 5-Fu [5 φθοριοουρακίλη] για περισσότερα από 45 λεπτά ημερησίως για 4 ημέρες, ακολουθούμενη από τη χορήγηση μιτομυκίνης C [MMC] 14 mg για περισσότερα από 30 λεπτά την 5η ημέρα.

Το σχήμα αυτό δόθηκε 4 διαδοχικές φορές ενώ μεσολαβούσαν μεταξύ της κάθε θεραπείας με την επόμενη διαλείμματα που το καθένα διαρκούσε μια εβδομάδα [4 διαλείμματα]. Σε αυτούς δεν χρησιμοποιήθηκε αιμοστατική ταινία στον άνω βραχίονα.

ΟΜΑΔΑ ΙΙα. 18 ασθενείς. ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΔΙΗΘΗΣΗ

Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε μια αρχική δόση μιτομυκίνης C κατά 50% μεγαλύτερη (25 - 30 mg) για περισσότερα από 30 λεπτά με χημειοδιήθηση για 60 λεπτά. Για την κεντρική φλεβική χημειοδιήθηση χρησιμοποιήθηκε καθετήρας που περιέχει 2 σωληνίσκους (αυλούς) και εισήχθη μέσω της μείζονος σακρηνού φλεβός: (σημείωση: στο επίπεδο της μηριαίας φλεβός). Μετά την αρχική υψηλή δόση μιτομυκίνης C [M.M.C] η υπόλοιπη θεραπευτική αγωγή ήταν ταυτόσημη με αυτήν της ομάδος Ι.

ΟΜΑΔΑ ΙΙβ: 8 ασθενείς. ΕΓΧΥΣΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Μέσω ενός καθετήρα που χρησιμοποιείται για τις αγγειογραφίες και τοποθετημένου στον κεντρικό κλάδο της έσω μαστικής αρτηρίας χορηγείται για 2 ημέρες μια αρχική δόση με υψηλή συγκέντρωση φαρμάκου (λαμβάνοντας υπ' όψιν τη χαμηλή ροή αίματος σε αυτήν την αρτηρία).

Την πρώτη ημέρα: MMC 8 mg για περισσότερα από 30 λεπτά.

Τη δεύτερη ημέρα: 5 - Fu (φθοριοουρακίλη) 1000 mg για περισσότερα από 45 λεπτά.

Την 3η, 4η και 5η ημέρα η μιτομυκίνη C και η 5 - Fu χορηγούνται μέσω της υποκλειδίου αρτηρίας όπως ακριβώς εις τους ασθενείς της ομάδας I.

ΟΜΑΔΑ IIc: 4 ασθενείς. ΕΓΧΥΣΗ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΜΕ ΔΙΑΚΟΠΗ ΡΟΗΣ

Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε καθετήρας με μπαλονάκι και διπλό αυλό. Ο καθετήρας εισήχθη μέσω της μηριαίας αρτηρίας και το μπαλονάκι τοποθετήθηκε στον κεντρικό κλάδο της υποκλειδίου αρτηρίας για να αποφράξει και έτσι να προστατεύσει την σπονδυλική αρτηρία. Καθ' ον χρόνο το μπαλονάκι και η αιμοστατική ταινία φούσκωναν με αέριο 8 mg MMC εγχέοντο για περισσότερα από 10 λεπτά. Αυτή η θεραπεία επανελήφθη και την επόμενη ημέρα.

ΟΜΑΔΑ IId: 6 ασθενείς. ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΥ Η ΤΗΣ ΕΣΩ ΜΑΣΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ.

Ενας καθετήρας με μπαλονάκι και διπλό αυλό εισήχθη με την τεχνική του Seldinger με το άκρο ακριβώς μέσα ή επάνω από την έκφυση [το σημείο που αρχίζει μια αρτηρία λέγεται έκφυση] της έσω μαστικής αρτηρίας. Το μπαλονάκι χρησιμοποιείται για να προστατεύσει την σπονδυλική αρτηρία από την παλινδρόμηση εντός αυτής των εγχεομένων μικροσφαιριδίων αμύλου που χρησιμοποιούνται για τον εμβολισμό. Επί 2 συνεχείς ημέρες 8 mg MMC και 180 mg από μικροσφαιρίδι αμύλου χορηγούνται το κάθε ένα για περισσότερα από 5 λεπτά. Τις ακόλουθες 3 ημέρες οι ασθενείς λαμβάνουν 5 - Fu όπως και οι ασθενείς της ομάδας I. Το σχήμα επανελήφθη μόνον 2 φορές με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων. Επειδή το άλγος αποτελεί χαρακτηριστικό συνοδό επακόλουθο τόσο του χημειοεμβολισμού όσο και της θεραπείας με

διακοπή ροής χορηγείται στους ασθενείς μέσω του καθετήρα 3 - 5 ml
Ξυλοκαΐνης 1%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο συνολικός βαθμός ανταπόκρισης των 100 ασθενών ήταν:

Πλήρης ανταπόκριση σε ποσοστό 20%.

Μερική ανταπόκριση σε ποσοστό 52%.

Οι διαβαθμίσεις ανταπόκρισης στις διάφορες ομάδες ασθενών με αύξηση της τοπικής συγκέντρωσης φαρμάκου έδειξαν μια στατιστική διαβάθμιση «σειρά» ευθέως ανάλογη με την έκθεση στο φάρμακο.

Πίνακας Ι. (Δυστυχώς δυσδιάκριτος - να βγει σε μεγέθυνση)

Η ευθέως ανάλογη σχέση της θεραπευτικής ανταπόκρισης με τη συγκέντρωση του φαρμάκου απεδείχθη στην περίπτωση ασθενούς που υπέφερε από τοπικά εκτεταμένο υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού. Δύο εβδομάδες μετά από ενδαρτηριακή έγχυση μιτομυκίνης C στην έσω μαστική αρτηρία συνοδευόμενη από διακοπή ροής και εμβολισμό με μικροσφαιρίδια αμύλου, ολόκληρη η περιοχή που αρδευόταν από την έσω μαστική αρτηρία παρουσίασε πλήρη ύφεση συγκρινόμενη με τη γειτονική περιοχή του μη εκτεθειμένου στο φάρμακο ιστού.

2.7. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Τοπικά προχωρημένος ανεγχείρητος (μη χειρουργήσιμος) καρκίνος του παγκρέατος [στάδιο III και IV] θεωρείται ότι έχει σαν προσδόκιμο επιβίωσης που κυμαίνεται από λίγες εβδομάδες έως 4 μήνες. Η συστηματική χημειοθεραπεία λόγω της μικρής χημειοευαισθησίας του παγκρεατικού καρκίνου δεν μεταβάλλει την ζοφερή πρόγνωση και συχνότατα προκαλεί τοξικότητα και έκπτωση της ποιότητας ζωής. Ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσω της κοιλιακής αρτηρίας έχει αυξήσει τα ποσοστά υφέσεων με καλή ποιότητα ζωής.

Σε μια δοκιμασία “όχι τυχαίας διανομής” συνεκρίθησαν 20 ασθενείς στα στάδια III και IV. Εκείνοι που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν μέση επιβίωση 7,5 εβδομάδες ενώ όσοι δέχθηκαν χημειοθεραπεία με έγχυση μέσω της κοιλιακής αρτηρίας είχαν μέση επιβίωση 10 μήνες.

Μια διερευνητική μελέτη “τυχαίας διανομής” με την ίδιο θεραπευτικό συνδυασμό (MMC - μιτομυκίνη C) για σύγκριση αμφοτέρων των θεραπευτικών βραχιόνων (τοπική προς συστηματική θεραπεία) διεκόπη στο πρώιμο στάδιο εξαιτίας του σημαντικά αυξημένου μέσου χρόνου επιβίωσης που παρατηρήθη στην “ενδαρτηριακή ομάδα” και της τοξικότητας που παρατηρήθη στην “συστηματική ομάδα” ασθενών.

Μεταγενέστερες μελέτες που περιελάμβαναν τις τεχνικές “διακοπής ροής” και μικρο - εμβολισμού διά μέσου της κοιλιακής αρτηρίας είχαν σαν αποτέλεσμα περαιτέρω βελτίωση στους τομείς της τοπικής θεραπευτικής απόκρισης καθώς και στην επιβίωση.

3. ΓΙΑΤΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕ ΤΗΝ ΤΟΠΙΚΗ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ;

ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Προχωρημένοι ή επιθετικοί αλλά τοπικοί όγκοι που δεν εκκριζώνονται εύκολα με τυποποιημένη θεραπεία μπορούν να περιορισθούν σε μικρότερους και λιγότερο επιθετικούς όγκους θεραπεύοντας αυτούς με χημειοθεραπεία ειδικά εάν αυτή χορηγηθεί με τοπική έγχυση, η οποία επιτρέπει πιο συμπυκνωμένες δόσεις από αυτές που είναι δυνατόν να επιτύχουμε με συμβατικούς τρόπους χορήγησης. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται σαν πρώτη επιλογή ενώ η περιφέρεια του όγκου έχει καλή αγγείωση, επιτρέποντας μεγαλύτερη έκθεση των νεοπλασματικών κυττάρων σε κυκλοφορούντες εντός του αίματος αντικαρκινικούς παράγοντες. Η ακολουθούσα ακτινοθεραπεία ή και η χειρουργική αφαίρεση είναι τότε περισσότερο ικανή να εκκριζώσει τον υπολειπόμενο όγκο.

Η εφαρμογή αυτών των αρχών έχει δώσει τα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα στον χειρισμό καρκίνων της κεφαλής και του αυχένα, μαστού και στομάχου και σε καρκίνους και σε σαρκώματα στην πύελο και τα σκέλη.

Οπωσδήποτε αφού οι μέχρι τώρα κλινικές δοκιμές δεν είναι επαρκείς για να προσδιορίσουν τον καλύτερο συνδυασμό παραγόντων, την καλύτερη χρονική στιγμή εφαρμογής ολοκληρωμένων θεραπευτικών αγωγών, τις πιο δραστικές και ασφαλέστερες δόσεις παραγόντων και τη βέλτιστη περίοδο χορήγησης το να βρούμε εάν τα πλεονεκτήματα που κερδίζονται χορηγώντας τους παράγοντες με ενδαρτηριακή έγχυση δικαιολογούν τη χρήση αυτής της προσέγγισης σαν προτιμώτερης από την πιο απλή συστηματική χορήγηση αυτών των παραγόντων.

3.2. ΙΣΤΟΡΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

Η σύγχρονη χημειοθεραπεία εναντίον του καρκίνου ξεκίνησε με μια τυχαία ανακάλυψη προς το τέλος του 2ου Παγκοσμίου πολέμου, ότι το πολεμικό αέριο, άζωτο μουστάρδας επηρέαζε τη διαίρεση των κυττάρων. Οι αιματολόγοι ήσαν οι πρώτοι που εφάρμοσαν επιτυχώς αυτή τη νέα μορφή θεραπείας στην αγωγή ασθενών. Το 1950 ο Κλόπ και συνεργάτες ανακοίνωσαν ότι μετά από τυχαία ένεση αζώτου μουστάρδας σε μια αρτηρία στο βοθρίο του αντιβραχίου, και όχι σε φλέβα, έγινε μια αντίδραση στη διανομή της αρτηρίας. Ως εκ τούτου συνεπέραναν ότι η αντίδραση (θερ. απόκριση) του όγκου όταν χορηγηθούν αντικαρκινικά φάρμακα άμεσα στην αρτηρία που παρέχει αιμάτωση στην περιοχή του όγκου, θα είναι μεγαλύτερη από την αντίδραση του όγκου όταν τα ίδια φάρμακα και στις ίδιες δόσεις χορηγηθούν μέσω της συστηματικής οδού.

Εκείνη την εποχή, την αγωγή των καρκινοπαθών ανελάμβαναν παραδοσιακά οι χειρουργοί και οι ακτινοθεραπευτές. Ορισμένοι χειρουργοί εφάρμοσαν την αρχή του Κλόπ, την ενδαρτηριακή έγχυση αντικαρκινικών παραγόντων για την θεραπεία των πλέον προβληματικών καρκινοπαθών με όγκους περιοχών που αιματούντο από μια μεγάλη αρτηρία. Ασθενείς με μεγάλους καρκίνους της κεφαλής και του αυχένος που δέχονταν αιμάτωση από την έξω καρωτιδική αρτηρία ήταν τα υποκείμενα των πρώτων κλινικών μελετών. Δυστυχώς οι περισσότεροι όγκοι που αντιμετωπίστηκαν με αυτόν τον τρόπο ήσαν στην πραγματικότητα υποτροπές μετά από αποτυχίες των προηγουσών ακτινοθεραπειών και χειρουργικών επεμβάσεων.

Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους υποτροπιάζοντες καρκίνους της κεφαλής της περιοχής του αυχένος ήταν ξεκάθαρα απογοητευτικά, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η ανταπόκριση του όγκου ήταν ελάχιστη και προσωρινή, και ότι στα προβλήματα των ασθενών προσετέθη και η τοξικότητα από τους εγχεόμενους αντικαρκινικούς παράγοντες. Η κύρια αιτία για την αποτυχία της θεραπείας ήταν προφανώς ότι σε υποτροπιάζοντες όγκους η ροή του αίματος είναι εξαιρετικά περιορισμένη λόγω της προηγηθείσας ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης και επομένως η έγχυση των αντινεοπλασματικών δεν έφθανε στην επιθυμητή έκταση. Και έτσι

οι χειρουργοί έχασαν το ενδιαφέρον τους για τη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην θεραπεία του καρκίνου.

Ευτυχώς οι αιματολόγοι και κάποιοι εσωτερικοί (δηλαδή νοσοκομειακοί γιατροί) έμαθαν να εφαρμόζουν τη χρήση των νέων μέσων στην αντιμετώπιση συστηματικών ή με ευρεία διασπορά κακόηθων νόσων. Έτσι αναπτύχθηκε η νέα ειδικότητα της ιατρικής ογκολογίας.

Διεπιστώθη ότι η χορήγηση αντικαρκινικών φαρμάκων τοπικά είναι πλέον δραστική όταν η αιμάτωση του όγκου δεν περιορίζεται λόγω προηγηθείσης χειρουργικής επεμβάσεως ή ακτινοθεραπείας. Επίσης τώρα υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός από δραστικά αντινεοπλασματικά μέσα, όπως και βελτιωμένη γνώση των κατάλληλων συνδυασμών των μέσων, βασισμένων σε λογική βιολογική ερμηνεία. Επιπλέον ευκολότερη πρόσβαση των αρτηριών που αιματώνουν τους προχωρημένους αλλά τοπικά αναπτυγμένους όγκους επιτρέπει, με τη βοήθεια επιδέξιων ακτινολόγων που μεσολαβούν, ώστε να εφαρμόζονται οι αρχές της τοπικής χημειοθεραπείας με ενδαρτηριακή έγχυση σε μεγαλύτερο αριθμό καρκίνων σε διάφορες περιοχές του σώματος. Τα αποτελέσματα είναι από τα πλέον ενθαρρυντικά.

3.3. ΑΡΧΕΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο κύριος σκοπός της τοπικής χημειοθεραπείας είναι να χορηγήσουμε στη μέγιστη δυνατή πυκνότητα (συγκέντρωση) και στην υψηλότερη συνολική δόση χημειοθεραπευτικά που θα δράσουν στα καρκινικά κύτταρα, ενώ τα πέριξ φυσιολογικά κύτταρα να δεχθούν την χαμηλότερη δυνατή συγκέντρωση και δόση. Αυτό θα οδηγούσε σε μεγαλύτερη θεραπευτική ανταπόκριση τον όγκο χωρίς αύξηση της δοσολογίας και συνεπώς χωρίς μεγαλύτερη συστηματική τοξικότητα. Υπάρχει βέβαια ο κίνδυνος τοπικής βλάβης των φυσιολογικών κυττάρων της περιοχής όπως ακριβώς των καρκινικών κυττάρων στους ιστούς, που η αρτηρία όπου εγχέονται τα χημειοθεραπευτικά, αρδεύει (αιματώνει). Στην περίπτωση της ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας στο ήπαρ, όπως επίσης και στο νεφρό θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ο επιπρόσθετος παράγων της αφαίρεσης (απομάκρυνσης) ενός σημαντικού ποσού του αντινεοπλασματικού φαρμάκου κατά την πρώτη του διέλευση διά μέσου του οργάνου - στόχου που συνεπάγεται μείωση της ροής στους συστηματικούς ιστούς με προφανώς μειωμένο κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας. Και πάλι ελλοχεύει ο κίνδυνος της αυξημένης τοπικής τοξικότητας για τα φυσιολογικά κύτταρα, όπως επίσης, ως είναι αναμενόμενο αυξημένη καταστροφή των κακώθων κυττάρων.

3.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ενδαρτηριακή έγχυση είναι η ευρύτερα αναγνωρισμένη μορφή τοπικής χημειοθεραπείας. Οπωσδήποτε υπάρχει και αριθμός άλλων τεχνικών που προκαλούν μια συγκεντρωμένη τοπικά απελευθέρωση φαρμάκου. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

ΕΚΧΥΣΗ ΚΛΕΙΣΤΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ

Αυτή επιτρέπει υψηλές δόσεις αντικαρκινικών μέσων να κυκλοφορήσουν στην περιοχή του όγκου αλλά η έκθεση γίνεται για περιορισμένη χρονική περίοδο κυμαινόμενη μεταξύ (60 - 90 min). Συνδυασμός με υπερθερμία τοπικά μπορεί να επιτύχει περαιτέρω ενίσχυση της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η τεχνική απαιτεί επιδέξια χειρουργική. Η περιοχή του όγκου είναι επίσης ένας περιοριστικός παράγων. Η έκχυση κλειστού κυκλώματος έχει ιδιαίτερη εφαρμογή στα σκέλη, αλλά και η μεμονωμένη έκχυση του ήπατος έχει επίσης επιτευχθεί.

ΕΝΔΟΕΛΥΤΡΙΚΗ (ΕΝΔΟΘΗΚΙΚΗ) ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χρησιμοποιείται ειδικά στη θεραπεία νεοπλασμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος, όντας περισσότερο κατάλληλη για παράγοντες φαρμακευτικούς που δεν διαπερνούν εύκολα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

ΕΝΤΟΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΟΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αυτή επιτρέπει τη συγκέντρωση ενός παράγοντα (θεραπευτικού μέσου) σε μια κοιλότητα του σώματος με αποτέλεσμα τα καρκινικά κύτταρα που υπάρχουν σε αυτήν την κοιλότητα να υφίστανται την επίδραση του φαρμάκου. Κυρίως οι κοιλότητες είναι η περιτοναϊκή, η πλευρική και της ουροδόχου κύστεως. Στην περίπτωση της περιτοναϊκής κοιλότητας, ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ωοθηκικής καρκινωμάτωσης, ενώ αυτή η κοιλότητα επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πύλη εισόδου για συγκεντρωτική χημειοθεραπεία του ήπατος μέσω της πυλαίας φλέβας.

ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΠΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η 5 - Fu (5φθοριοουρακίλη) έχουν ενσωματωθεί σε επιφανειακά επειλειφόμενες λοσιόν και αλοιφές, χρησιμοποιούμενες ιδιαίτερος για τη θεραπεία επιπολής καρκινωμάτων (επιφανειακά καρκινώματα) και προ-καρκινικών δερματικών βλαβών.

ΤΟΠΙΚΗ ΕΝΕΣΗ

Ορισμένοι αντικαρκινικοί παράγοντες έχουν ενεθεί άμεσα μέσα σε προχωρημένους όγκους σε μια προσπάθεια να επιτευχθεί υψηλή τοπική συγκέντρωση φαρμάκου και τοπικός έλεγχος του καρκίνου. Ιδιος ο παράγων που έχει μελετηθεί ευρύτερα από την άποψη αυτή είναι η βλεομυκίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία τοπικά προχωρημένων καρκίνων του δέρματος της κεφαλής και του αυχένος.

ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η μοναδική μορφή τοπικής χημειοθεραπείας που εφαρμόζεται ευτύτατα για περισσότερα από 30 χρόνια είναι η ενδαρτηριακή έγχυση, χρησιμοποιώντας μια σταθερή αντλία εγχύσεως για την αγωγή προχωρημένων καρκίνων της κεφαλής και του αυχένα. Η έξω καρωτιδική αρτηρία είναι το εγχεόμενο αγγείο είτε ετερόπλευρα είτε αμφοτερόπλευρα.

Άλλες αρτηρίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για ενδαρτηριακή τοπική θεραπεία είναι η μηριαία, μασχαλιαία ή οι υποκλείδιες αρτηρίες για όγκους των άκρων, οι έσω λαγόνιες αρτηρίες για όγκους της πυέλου, η υποκλείδια, η μασχαλιαία καθώς και οι έσω θωρακικές αρτηρίες για καρκίνους του μαστού, η ηπατική αρτηρία για πρωτογενείς ή μεταστατι-κούς όγκους στο ήπαρ και η κοιλιακή αρτηρία για γαστρικό καρκίνο.

Εχουν επίσης διεξαχθεί μελέτες για τη χρήση των βρογχικών αρτηριών για πνευμονικούς καρκίνους, των νεφρικών αρτηριών, για νεφρικούς όγκους, της έσω καρωτίδας, για όγκους του εγκεφάλου και της κοιλιακής αρτηρίας, για καρκίνους του παγκρέατος.

Ανάλογα με τη στρατηγική της χρησιμοποιούμενης θεραπευτικής αγωγής και τη διαβατότητα των αρτηριών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε χειρουργική είτε ακτινολογική διασωλήνωση των αρτηριών.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΣΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επιλογή των κατάλληλων μέσων για τοπική χημειοθεραπεία, ακολουθεί βασικά τις ίδιες αρχές που ακολουθεί και η συστηματική χημειοθεραπεία. Προκειμένου να αποκτηθεί πλεονέκτημα με την άμεση ενδαρτηριακή χορήγηση, το φάρμακο θα πρέπει να είναι δραστικό από την πρώτη διέλευσή του, διά μέσου του όγκου. Φαίνεται ότι δεν αποκτάται αυτό το πλεονέκτημα με την έγχυση σε περιφερική αρτηρία ενός αντινεοπλασματικού φαρμάκου το οποίο για να γίνει βιολογικά δραστικό θα πρέπει να τροποποιηθεί, περνώντας διά μέσου του ήπατος.

Ορισμένα φάρμακα όπως η κυκλοφωσφαμίδη δεν καθίστανται πλήρως δραστικά παρά μόνον εάν υποστούν την κατάλληλη τροπο-ποίηση διερχόμενα διά του ήπατος, αν και οι λεπτομέρειες που αφορούν τις διαδικασίες οι οποίες καθιστούν δραστικά αυτά τα φάρμακα μένουν να διευκρινισθούν.

Πρόσφατες παρατηρήσεις θεωρούν ότι ο αριθμός των φαρμάκων, τα οποία είναι απίθανο να καταστούν βιολογικά δραστικά, εκτός αν τροποποιηθούν διερχόμενα διά μέσου του ήπατος ή άλλου οργάνου είναι προφανώς πολύ μικρός και η πρακτική σημασία αυτής της άποψης μάλλον είχε υπερεκτιμηθεί στο παρελθόν.

3.5. ΑΡΧΕΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. Η πρώτη αρχή για την επιλογή ενός παράγοντα, για συνδυασμένη χημειοθεραπεία, είναι ότι ο παράγων αυτός θα πρέπει να είναι γνωστόν ότι είναι δραστικός ενάντιον του είδους του όγκου που επιχειρούμε να θεραπεύσουμε.

Αυτό έχει διαπιστωθεί σε μεγάλη ευρύτητα με τη δοκιμασία “δοκιμή και λάθος” (trial and error) και τα συμπεράσματα κοινοποιούνται ευρέως στις ιατρικές ανακοινώσεις. Προσπάθειες να προσδιορισθεί η ευαισθησία των κακόηθων κυττάρων στους διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μέσω μελετών in vitro (δοκιμαστικών σωλήνων) απέτυχαν στο παρελθόν, αλλά οι προοπτικές για νέα προσέγγιση του ζητήματος όπως ανακοινώθηκε από τον Λίνκ και συνεργάτες του είναι ενθαρρυντικές.

2. Ευτυχώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί, παράγοντες που δεν έχουν τις ίδιες παρενέργειες, επιτυγχάνοντας έτσι ένα συνδυαστικό δραστικό αποτέλεσμα εναντίον των κακοήθων κυττάρων χωρίς αυτό να συνδυάζεται από άθροιση των ανεπιθύμητων παρενεργειών.

3. Είναι λογικό να συνδυάζουμε παράγοντες που επιδρούν στη διαίρεση των νεοπλασματικών κυττάρων σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου, παρά να χρησιμοποιούμε παράγοντες που έχουν πανομοιότυπη επίδραση επί του ίδιου σταδίου της διαίρεσης των κυττάρων.

Ελπίζουμε με τον τρόπο αυτό ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα θα επηρεασθούν από την επίδραση των φαρμάκων ανεξάρτητα από το στάδιο του κύκλου της κυτταρικής διαίρεσης στο οποίο ευρίσκονται.

4. Όταν προσφεύγουμε σε χημειοθεραπεία σταθεράς εγχύσεως για μια χρονική περίοδο η οποία υπερβαίνει τις 4 - 5 εβδομάδες και κατά την οποία χρησιμοποιούμε τους ίδιους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε επαναλαμβανόμενους κύκλους, έχει πολλή μεγάλο ενδιαφέρον να αποφύγουμε τη χρήση παραγόντων που έχουν αργοπορημένες παρενέργειες. Με άλλα λόγια, έχει μεγάλη σημασία να μην επαναλάβουμε τη χορήγηση μιας “δυνάμει” τοξικής δόσεως ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα που έχει γνωστές αργοπορημένες παρενέργειες, παρά μόνον τότε όταν ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των παρενεργειών έχει παρέλθει. Τέτοιοι παράγοντες όπως

η σισπλατίνη και η BCNu (Καρμουστίνη) είναι καταλληλότερο να χορηγούνται σε διαλείποντες χημειοθεραπευτικούς κύκλους, ίσως κάθε 3 - 4 weeks (αφού δηλαδή έχει παρέλθει η περίοδος των πιθανών τοξικών εκδηλώσεων).

3.6. ΠΟΤΕ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ Η ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ;

Ο αντικειμενικός σκοπός της ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας, σαν μέρος μιας συνδυασμένης αγωγής για ευμεγέθεις ή επιθετικούς τοπικούς όγκους, είναι να περιορίσει σε τέτοιο βαθμό τους κακοήθεις όγκους ώστε η κανονική (τυποποιημένη) ακτινοθεραπεία, η χειρουργική αντιμετώπιση ή ο συνδυασμός τους να μπορούν να συμβάλλουν βελτιωτικά στην ολική εκκρίζωση του όγκου (στην περίπτωση της έγχυσης μέσω της ηπατικής αρτηρίας για αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων, ο αντικειμενικός σκοπός είναι η μακροχρόνια καταπράυνση.

Τα καλύτερα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας σε τοπικά προχωρημένους όγκους έχουν επιτευχθεί όταν η χημειοθεραπεία χορηγείται πριν από την ακτινοθεραπεία και πριν από τη χειρουργική επέμβαση, όταν δηλαδή η τροφοδοσί με αίμα στην περιοχή δεν έχει περιορισθεί.

Υπ' αυτές τις συνθήκες, το τμήμα του όγκου που φέρει τον υψηλότερο βαθμό αγγειώσεως, η περιφέρεια, υφίσταται τη μέγιστη επίδραση του φαρμάκου. Αυτό ακριβώς το τμήμα που διατρέχει τον κίνδυνο να μην εξαιρεθεί πλήρως από τη χειρουργική απόπειρα για ολική εκτομή. Με βάση αυτό το τεκμήριο, η ακτινοθεραπεία η οποία χορηγείται μετά την χημειοθεραπεία και πριν από την χειρουργική επέμβαση είναι περισσότερο πιθανόν να ασκήσει τη μέγιστη επίδρασή της στα καλά οξυγονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα που βρίσκονται στην καλύτερα αγγειωμένη (αγγειοβριθέστερη) περιφέρεια του όγκου. Εν τούτοις η ακτινοθεραπεία που προηγείται της χειρουργικής επέμβασης, εμπεριέχει το μειονέκτημα του να καταστήσει την ακολουθούσα αυτήν χειρουργική επέμβαση δυσκολότερη και είναι δυνατόν να επιβραδύνει τη μετεγχειρητική επούλωση της πληγής.

Πάντως, για προχωρημένους αλλά τοπικούς κακοήθεις όγκους για τους οποίους δεν τρέφουμε μεγάλες προσδοκίες ότι η ολική εκκρίζωση του όγκου, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή με τη χειρουργική επέμβαση μόνον μπορεί να επιτευχθεί η χορήγηση κατ' αρχάς προπάντων τοπικής χημειοθεραπείας μπορεί να επιφέρει ιδανικά πλεονεκτήματα και μπορεί να ακολουθήσει η ακτινοθεραπεία και μετά η χειρουργική αφαίρεση κάθε υπολειπόμενης μάζας του όγκου, η οποία λόγω της προηγηθείσας αγωγής είναι ευτυχώς μικρότερη και με μειωμένη την πιθανότητα να περιέχει βιώσιμα νεοπλασματικά κύτταρα, ιδιαίτερα στην περιφέρεια.

3.7. ΠΟΣΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΔΟΘΕΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ;

Ο αντικειμενικός σκοπός της τοπικής χημειοθεραπείας είναι να περιορίσει το μέγεθος και την έκταση του όγκου, το περισσότερο δυνατόν πριν να ακολουθήσει η αγωγή με την ακτινοθεραπεία ή και την χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Είναι επομένως σημαντικό να διανεμηθεί στην περιοχή του όγκου με τη μέθοδο της τοπικής χημειοθεραπείας όσον το δυνατόν μεγαλύτερη ποσότητα χημειοθεραπευτικών φαρμάκων γίνεται ανεκτή από τον ασθενή προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η μείωση του όγκου.

3.7.1. ΠΟΙΑ ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΥΠΑΡΧΕΙ ΟΤΙ Η ΤΟΠΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΗ;

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επιστημονικά τεκμηριωμένες, καλώς επεξεργασμένες “τυχαίας διανομής συγκριτικές μελέτες” με ενσωματωμένες της προαναφερθείσες αρχές, οι οποίες να δείχνουν εάν η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία είναι δραστικότερη της συστηματικής χημειοθεραπείας, στην επίτευξη επιθυμητών κλινικών αποτελεσμάτων, χρησιμοποιώντας τις ίδιες δόσεις. Οι πλέον ικανοποιητικές μελέτες είναι ενθαρρυντικές για την τοπική

χημειοθεραπεία αλλά εξαρτώνται όλες ανεξαιρέτως από τις συγκρίσεις με ιστορικά ελέγξιμα δεδομένα.

Εν τούτοις, υπάρχει μεγάλος αριθμός αποδείξεων που καταδεικνύουν ότι η απελευθέρωση χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσω της ενδαρτηριακής έγχυσης έχει διαφορετικές τοπικές επιδράσεις από την απελευθέρωση των ιδίων δόσεων των ιδίων χημειοθεραπευτικών παραγόντων χορηγούμενων μέσω της συστηματικής ή της ενδοφλεβίου οδού.

Μερικές από αυτές τις επιδράσεις είναι οι ακόλουθες:

1) Με την έγχυση των χημειοθεραπευτικών στην έξω καρωτιδική αρτηρία υπάρχει κατά κανόνα περισσότερη βλεννογονίτης και γλωσσίτις στην πλευρά της εγχύσεως παρά στην αντίθετη πλευρά (εάν αυτή έχει δεχθεί συστηματική χημειοθεραπεία που δεν έχει άμεσες επιπτώσεις στην τοπική κυκλοφορία του αίματος).

2) Με την έγχυση στην έξω καρωτιδική κυκλοφορία υπάρχει κατά κανόνα μεγαλύτερου βαθμού τριχόπτωση στην εγχεόμενη πλευρά, συγκριτικά με την αντίθετή της.

3) Όπως ο Κλόπ (Klorp) αρχικά ανακοίνωσε και άλλοι ακολούθως παρατήρησαν όταν εγχυθούν χημειοθεραπευτικοί παράγοντες στην μασχαλιαία ή μηριαία αρτηρία, υπάρχει μεγαλύτερη δερματική αντίδραση της χειρός ή του ποδός της εγχεόμενης πλευράς παρά στο αντίθετο άκρο, στο οποίο την αρτηρία δεν είχε εγχυθεί ο χημειοθεραπευτικός παράγων.

4) Εάν ένας σωληνίσκος εισαχθεί σε μια αρτηρία για τον σκοπό της ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας και η κορυφή του παραμείνει στην αρτηρία ενός μικρού αρτηριακού δικτύου, ή υπάρχει ουσιώδης αύξηση της ροής του αίματος σε μια τέτοια αρτηρία υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να έχουμε σημαντικά μεγαλύτερη ζημία στο δέρμα και σε άλλους ιστούς που δέχονται αιμάτωση κατά μήκος αυτού του αρτηριακού δικτύου παρά οπουδήποτε αλλού.

5) Εάν ο σωληνίσκος εισαχθεί με τέτοιο τρόπο ώστε ορισμένοι κλάδοι της αρτηρίας όπου έχει εγχυθεί το φάρμακο να μην το προσλαμβάνουν, τότε η διανομή του φαρμάκου είναι ανισομερής και οι περιοχές του όγκου που δέχονται αιμάτωση από κλάδους του αρτηριακού δικτύου στους οποίους κυκλοφορεί το φάρμακο εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο βαθμό θεραπευτικής ανταπόκρισης, συγκρινόμενες με τις περιοχές του όγκου οι οποίες

αιματώνονται από κλάδους της ίδιας αρτηρίας στους οποίους όμως δεν κατέστη δυνατή η διείσδυση του φαρμάκου.

6) Πειραματικές μελέτες σε Αυστραλιανό πρόβατο, όπου ανεπτύχθησαν αυτόματα πλακώδη καρκινώματα στο πρόσωπο και στη μύτη (ρύγχος) κατ' ουσίαν ταυτόσημα με αυτά που αναπτύσσονται στις δερματικές επιφάνειες του ανθρώπου που εκτίθενται στον ήλιο, έδειξαν ότι η ενδαρτηριακή έγχυση κάποιων παραγόντων έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση των όγκων ενώ οι ίδιες δόσεις των ιδίων παραγόντων χορηγούμενες για την ίδια χρονική περίοδο μέσω της συστηματικής οδού εμφάνισαν να έχουν πολύ μικρή ή καμία επίδραση στους όγκους.

3.8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τοπική χημειοθεραπεία είναι μια λογική και δραστική μέθοδος για χορήγηση μεγαλύτερων και πυκνότερης συγκέντρωσης δόσεων από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ενάντια σε έναν όγκο ο οποίος καθ' ολοκληρίαν ευρίσκεται σε ένα πεδίο το οποίο αρδεύεται από μια τοπική αρτηρία. Οι αρχές της τοπικής χημειοθεραπείας έχουν τώρα καθιερωθεί και φαίνεται ότι η δραστική εφαρμογή αυτών των αρχών μπορεί να περιορίσει, προχωρημένους ή επιθετικούς αλλά εντοπισμένους (τοπικούς) όγκους, οι οποίοι δεν είναι εύκολο να εκκριζωθούν με συμβατικά (τυποποιημένα) μέσα, σε μικρότερους και λιγότερο επιθετικούς όγκους οι οποίοι ευελπιστούμε να θεραπευτούν εάν την τοπική χημειοθεραπεία ακολουθήσει ακτινοθεραπεία ή και χειρουργική εκτομή. Η πείρα από την εφαρμογή αυτών των αρχών είναι ενθαρρυντική σε πολλούς τομείς.

Εν τούτοις καλά οργανωμένες κλινικές μελέτες θα πρέπει να εκπονηθούν για να προσδιορισθεί εάν με την ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία μπορούν να επιτευχθούν βελτιωμένα αποτελέσματα έναντι της συστηματικής χημειοθεραπείας, και εάν έχουν έτσι τα πράγματα, εάν η προσδοκώμενη βελτίωση δικαιολογεί τον επιπρόσθετο χρόνο, τα έξοδα και τον εν δυνάμει κίνδυνο ορισμένων τοπικών επιπλοκών που συνεπάγεται η εφαρμογή της.

Κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξαχθούν για να προσδιορισθούν οι καλύτεροι συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών μέσων, η καλύτερη ρύθμιση του χρόνου εφαρμογής ολοκληρωμένων θεραπευτικών αγωγών, οι πλέον ασφαλείς και δραστικές δόσεις, η χρονική περίοδος για την οποία μπορούν να χορηγούνται και πάνω απ' όλα να καθιερωθεί το πλαίσιο αυτής της μορφής της αγωγής στη θεραπεία διαφορετικών ειδών καρκίνων σε διαφορετικά στάδια, σε διαφορετικές περιοχές του σώματος και σε διαφορετικούς ασθενείς.

Μεγάλη σημασία θα πρέπει να δοθεί στον επιπρόσθετο χρόνο το κόστος και τον τραυματισμό, τόσο φυσικό όσο και ψυχολογικό, που επιβαρύνει ήδη ανήσυχους και αγχωμένους ασθενείς.

2.8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο παρελθόν ο όρος “ενδαρτηριακή έγχυση” χρησιμοποιήθηκε ευρέως, ανεξάρτητα εάν ο προς θεραπεία όγκος της χημειοευαισθησίας ή όχι είτε είχε επαρκές αγγειακό δίκτυο ώστε να αποτελεί θεραπευτικό στόχο. Επιπλέον ταυτιζόταν ο χρόνος έγχυσης του φαρμάκου με τον χρόνο έκθεσης του όγκου στο φάρμακο.

Επειδή το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι συνάρτηση της χημειοευαισθησίας και της αγγείωσης του όγκου, άλλοι όγκοι ανταποκρίνονται στη θεραπεία και άλλοι όχι. Το κλειδί για καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι να βελτιώσουμε μάλλον τους τρόπους χορήγησης των ήδη υπαρχόντων αντισυμβατικών φαρμάκων παρά να ανακαλύψουμε νέα. Στις αιματολογικές παθήσεις (ογκολογικές) η συστηματική χημειοθεραπεία παραμένει ασφαλώς ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ, φυσικά μη υπάρχοντος καλύτερου τρόπου να σημαδεύσουμε τα νεοπλασματικά κύτταρα παρά μέσω της χορήγησης φαρμάκων μέσα στη ροή του αίματος. Επίσης λόγω της συγκριτικά καλής αιμάτωσης και χημειοευαισθησίας τους τόσο ο γαστρικός καρκίνος όπως και ο καρκίνος του μαστού ανταποκρίνονται επίσης στην συστηματική χημειοθεραπεία. Όταν αυτοί οι όγκοι υποβάλλονται σε τοπική χημειοθεραπεία η θεραπευτική ανταπόκριση του οργάνου στόχου εξαρτάται από τη συγκέντρωση του δρώντος φαρμάκου.

Προσφάτως διαθέσιμο δεδομένα για τον καρκίνο του παγκρέατος δείχνουν μια εμφανής ροπή προς καλύτερα αποτελέσματα με την έγχυση μέσω της κοιλιακής αρτηρίας, τον μικρο - εμβολισμό και τη διακοπή ροής. Επιπλέον παρατηρείται αξιοσημείωτη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, παράγων εξαιρετικά σημαντικός αφ’ εαυτού, ακόμη και εάν δεν παρατηρείται επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών.

Η ανταπόκριση στον πόνο αγγίζει τα επίπεδα του 80% αρχομένη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συγκρινόμενη με τα ιστορικά δεδομένα άλλων μεθόδων, η αρτηριακή χημειοθεραπεία εμφανίζεται να υπερέχει όλων. Αυτό παρατηρήθη και στη δική μας μελέτη “τυχαίας διανομής” αν και διεκόπη στα αρχικά στάδια για ηθικούς λόγους χωρίς όμως να αναμένονται αλλαγές στα αποτελέσματα, ενώ αμφότερα τα θεραπευτικά σκέλη (ενδαρτηριακό -

συστηματικό) ευρίσκοντο σε στενή συσχέτιση με ότι ήταν γνωστό από τα ιστορικά δεδομένα καθώς και προηγούμενες μελέτες πάνω στον παγκρεατικό καρκίνο.

Ακόμη θα πρέπει να τονίσουμε ότι ειδικά με τους οριακής χημειοευαισθησίας όγκους όπως οι καρκίνοι του παγκρέατος, ουσιώδη αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν μόνον με την υψηλή περιεκτικότητας φαρμάκου έκθεση του όγκου κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιας έγχυσης είτε μόνης είτε σε συνδυασμό με διακοπή ροής και χημειοεμβολισμό.

Μακράς διάρκειας έγχυση είναι ριψοκίνδυνη όσον αφορά την προκυτταρική συγκέντρωση και πρόσληψη από το κύτταρο, του φαρμάκου και συνεπώς έχει μικρότερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Εάν θα πρέπει να εφαρμοστεί μακροχρόνια έγχυση, τότε θα πρέπει να αυξηθεί η συνολική δόση.

Μακροχρόνια έγχυση δεν συνεπάγεται αναγκαστικά μακροχρόνια έκθεση του όγκου στο φάρμακο αλλά μόνον αραίωση των φαρμάκων λόγω της ροής του αίματος που έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη. Αυτό παρατηρείται κατ' εξοχήν σε χημειοανθεκτικούς όγκους όπως ο ορθοκολικός καρκίνος. Εφ' όσον η θεραπευτική ανταπόκριση εξαρτάται από την ανατομική θέση του όγκου και από την ροή του αίματος, τα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά στην εκάστοτε περίπτωση.

Εάν επιχειρήσουμε να χορηγήσουμε φάρμακα για τη θεραπεία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης σαν μετάστασις από πρωτογενή όγκο της περιοχής του ορθού ή του κόλον μέσω αορτικού καθετήρα, γνωστής αίσης της αιμάτωσης που χορηγεί η αορτή σε όλους τους σπλαγχνικούς κλάδους, η ανταπόκριση είναι σχεδόν μηδενική, διότι η ταχεία ροή του αίματος στα δίκτυα αυτά, έχει σαν αποτέλεσμα την αραίωση και την ελάττωση της συγκέντρωσης (περιεκτικότητας) του φαρμάκου. Εάν τα φάρμακα εγχυθούν μέσω ενός αγγειακού συστήματος βραδύτερης ροής όπως η ηπατική αρτηρία, αναμένεται καλύτερη θεραπευτική ανταπόκριση. Εχοντας σαν βασικά χαρακτηριστικά την φτωχή αιμάτωση και την μικρή χημειοευαισθησία, ο ορθοκολικός καρκίνος παραμένει ένα πρόβλημα.

Δεν θεωρείται καλός υποψήφιος για να δοκιμάσουμε την τοπική χημειοθεραπεία, εξαιτίας του ότι απαιτούνται εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου και έτσι παραμένει μια πρόκληση. Η χρήση μικροσφαιριδίων αμύλου για μικροεμβολισμό προσφέρει νέες δυνατότητες

διότι αυξάνει την ροή του αίματος στην περιοχή του όγκου αφού προηγουμένως έχει μπλοκαρισθεί η ροή του αίματος στο φυσιολογικό παρέγχυμα. Με αυτή τη στρατηγική θα πρέπει να αναμένονται περαιτέρω βελτιώσεις.

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα από εξειδικευμένες μεθόδους εκλογής, όταν αποφασίζεται η εφαρμογή της αρτηριακής έγχυσης, οι οποίες εξαρτώνται από το είδος του προς αντιμετώπιση όγκου. Το ζήτημα δεν είναι τόσο το τι πρέπει να κάνουμε για να προσπορισθούμε καλύτερα αποτελέσματα, αλλά ΠΩΣ να το κάνουμε.

4. ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΤΟ ΟΤΙ ΤΑ ΥΠΟΞΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από μια ανάλυση 2803 ασθενών με καρκίνωμα του τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, παρατηρήθη σε ποσοστό 62% κάποιος βαθμός θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σε ασθενείς που ευρίσκοντο στο στάδιο IIb και III της νόσου, ποσοστά επιπέδων αιμοσφαιρίνης κατώτερα του 12% κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνοδεύοντο από σαφώς υψηλότερο βαθμό υποτροπών της νόσου στην πύελο, και επίσης από χαμηλότερα επίπεδα θεραπευτικής ανταπόκρισης σε αντιδιαστολή με ασθενείς που είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης 12g% ή υψηλότερα. Μια διερευνητική μελέτη καταδεικνύει ότι η διόρθωση της αναιμίας συνοδεύεται από μείωση του κινδύνου πνευλικών υποτροπών και αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας γεγονός που αποδίδεται στο ότι η υποξία που επικρατεί στην περιοχή του όγκου είναι μεγαλύτερη στους αναιμικούς ασθενείς, έναντι αυτής που παρατηρείται σε όγκους ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Αυτό είναι σύμφωνο και με τη θέση (άποψη) ότι η υποξία ασκεί επίδραση στην δράση της ακτινοβολίας σε τοπικό επίπεδο, προκειμένου για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα του τραχήλου.

Τόσον ο von den Brenk (1968) όσον και οι Henk και Smith (1977) ανέφεραν τα αποτελέσματα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς που εισέπνεαν κατά την διάρκεια της θεραπείας είτε αέρα είτε υπερβαρικό οξυγόνο. Καθώς εφαρμόσθηκαν παρόμοια θεραπευτικά σχήματα και στις δύο μεθόδους θεραπείας, η βελτίωση της τοπικής απορρόφησης της ακτινοβολίας στους ασθενείς που εισέπνευσαν υπερβαρικό οξυγόνο κατεδείκνυε την παρουσία υποξικών κυττάρων. Πάντως δεν ανεδείχθη ολοκληρωτική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών.

Υπάρχει πλήθος αναδρομικών κλινικών μελετών για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του βαθμού τοπικής συγκράτησης της ακτινοβολίας σε καρκινώματα του τραχήλου και του λάρυγγος. Η συναιμία συνοδευόταν από αυξημένο κίνδυνο τοπικής αποτυχίας και η άποψη που προτάθηκε σαν συμπέρασμα ήταν ότι η αναιμία κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας είχε σαν αποτέλεσμα μειωμένη οξυγόνωση του όγκου ο οποίος γινόταν έτσι πιο ανθεκτικός στην ακτινοβολία. Εάν τα πράγματα έχουν έτσι τότε ακόμη και εν γνώσει ότι επανοξυγόνωση μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ενός κύκλου κλασματικής ακτινοθεραπείας η υποξία μπορεί ακόμη να επηρεάσει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Περισσότερες πληροφορίες τόσο από μια αναδρομική ανασκόπηση όσο και από μια διερευνητική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα του τραχήλου και είναι τώρα διαθέσιμες , υποστηρίζουν πειστικά την ανωτέρω θέση.

4.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι 2803 ασθενείς εξετάσθηκαν μεταξύ 1961 και 1973 στο Νοσοκομείο της πριγκήπισσας Μαργαρίτας και έλαβαν ακτινοθεραπεία επανεκτιμήθηκαν και σταδιοποιήθηκαν με τους τρέχοντες κανόνες ταξινόμησης. Ορίστηκαν καμπύλες επιβίωσης από την ημερομηνία διάγνωσης. Τα tests του Wilcoxon για τη σημασία των ευρημάτων χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης, και τα διαξονικής διάταξης στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική δοκιμασία Χ² στους πίνακες ενδεχομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο σχετικός βαθμός επιβίωσης για τους 2803 ασθενείς φαίνεται στην εικόνα I και φαίνεται να γίνεται παράλληλος προς την τετμημένη σχεδόν 8 χρόνια μετά τη διάγνωση. Αυτό υποδηλώνει “θεραπεία” του 62% των ασθενών χρησιμοποιώντας το κριτήριο των Easson και Russell (1963). Υπάρχει ένας αριθμός προγνωστικών παραγόντων του ως γνωστόν εφαρμόζονται σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου. Δύο εξ αυτών είναι το στάδιο της νόσου και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε αυτή την ανασκόπηση 25% ασθενών Σταδίου I, 33% Σταδίου II, αλλά το 45% του Σταδίου III είχαν αιμοσφαιρίνη σε επίπεδα κάτω του 12g%. Συνεπώς η αναιμία φαίνεται να σχετίζεται με το αυξημένο μέγεθος του όγκου. Αυτό είναι προφανές σε πειραματικούς όγκους όπου η πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης συνοδεύεται με αύξηση του μεγέθους του όγκου. Οποσδήποτε σε μια τέτοια πειραματική κατάσταση τουλάχιστον. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μπορούν να επηρεάσουν την θεραπευτική αποτελεσματικότητα όπως επίσης και την προβλεπόμενη πρόγνωση.

Όταν η ανάλυση κινηθεί εκτός των πλαισίων της αιμοσφαιρίνης και της σταδιοποίησης βρίσκεται ότι δεν υπάρχει στατικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση για τα στάδια I και IIa όταν είναι παρούσα αναιμία, αλλά μια ξεκάθαρη διαφορά παρατηρείται σε ασθενείς με πιο προχωρημένη κακοήθεια, στάδια IIb και III.

Όταν αυτοί οι ασθενείς μεταφερθούν στην κατηγορία αυτών που δεν θεραπεύτηκαν “ριζικά” (εντός της σωματικής κοιλότητας μικρότερο ποσό από 3000 rad ράδιο ή καίσιο137, συν μικρότερο ποσό από 3500 rad εξωτερική ακτινοβολία σε 15 - 20 κλάσματα) μια διαφορά σχεδόν 10% υπάρχει ακόμη Πίν.: 2.

Τρία ερωτήματα θα πρέπει να απαντηθούν εν όψει αυτών των αποτελεσμάτων:

1η Η αναιμία συνδέεται τόσο στενά με επιθετική νόσο η οποία χορηγεί μεταστάσεις συχνότερα έτσι ώστε οι ασθενείς να καταλήγουν από προοδευτική εξέλιξη της νόσου εκτός της πυέλου;

Η απάντηση είναι όχι όπως απεικονίζεται στην Εικ. 3, όπου η επιβίωση των ασθενών με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μικρότερα ή μεγαλύτερα του 12% σχεδιάσθηκε μετά την αφαίρεση από τη σύγκριση όλων αυτών που είχαν υπολλειματική νόσο ή πυελική υποτροπή. Η τιμή της $P = 0,698$ υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των καμπυλών για τους συγκρινόμενους 681 ασθενείς.

Ετσι η απόδειξη είναι προς όφελος της άποψης ότι η αναιμία δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο μεταστατικής νόσου πέρα της πύελου.

2η Η αναιμία συνδέεται με πυελική υποτροπή ή την υπολλειματική νόσο που συνοδεύει την ακτινοθεραπεία; Στην εικ. 4 η επιβίωση των ασθενών σχεδιάσθηκε για επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα ή μικρότερα του 12% σε εκείνους τους ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως μη έχοντες προοδευτική εξέλιξη της νόσου. Σε 10 χρόνια υπάρχει μια διαφορά της τάξεως του 10% και οι καμπύλες διαφέρουν σημαντικά με τιμή $P = 0,006$. Επομένως η αναιμία συνδέεται με την αποτυχία να ελεγχθεί η νόσος στην πύελο (καρκίνωμα του τραχήλου) όπως θεραπεύτηκαν στο νοσοκομείο Πριγκήπισσα Μαργαρίτα.

3η Μπορεί η διόρθωση της αναιμίας να οδηγήσει σε μια βελτιωμένη επιβίωση; Το 1964 ο δόκτωρ Τζένκιν οργάνωσε μια διερευνητική μελέτη στο παραπάνω νοσοκομείο διερευνώντας την αξία των μεταγγίσεων στην θεραπεία ασθενών με καρκίνωμα του τραχήλου. Η ομάδα ελέγχου δεν υφίστατο μετάγγιση παρά μόνον εάν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης έπεφταν κάτω από το 10%. Η άλλη ομάδα υφίστατο τις μεταγγίσεις που απαιτούντο προκειμένου να διατηρήσει τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης άνω του 13,5% αν και στην ανάλυση τα μέσα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους ήταν χαμηλότερα αυτής της τιμής αλλά υψηλότερα του 12,5%.

ΠΙΝΑΚΑΣ: Το πρότυπο πυελικής υποτροπής σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκαν για διερευνητική μελέτη, ως προς την ανάγκη να διατηρηθούν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας σε επίπεδο υψηλότερο του 10%. Σε όλους τους ασθενείς παρέμεινε αυτός ο κίνδυνος (πτώσης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης) για 6 χρόνια ή επιπλέον.

ΕΛΕΓΧΟΣ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΘΕΝΤΕΣ

	< 12%	> 12%	> 12%
Πυελική υποτροπή	10	11	11
Σύνολο	20	48	67

Καρκίνωμα τραχήλου - Στάδιο IIb και III

Διερευνητική μελέτη

Καμία διαφορά ως προς την επιβίωση δεν παρατηρήθη σε ασθενείς των σταδίων I και IIa, αλλά η επιβίωση των ασθενών με στάδιο IIb και III βελτιώθηκε στην ομάδα που υποβλήθη σε μετάγγιση αν και όχι στατιστικώς σημαντικά. Από την ανάλυση προκύπτει ότι οι έχοντες επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ 10 - 12% είχαν στατιστικά αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπών της νόσου στην πύελο συγκρινόμενοι με αυτούς που είχαν υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Επομένως φαίνεται, ότι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του τραχήλου, κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας θα πρέπει να θεωρούνται σαν θεραπευτικός παράγων.

4.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά από την ανάλυση των αποτελεσμάτων καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα του τραχήλου (Στάδια IIb και III) έχουν όγκους οι οποίοι είναι εν μέρει ανοξικοί και αυτό επηρεάζει το βαθμό τοπικής πρόσληψης (απορρόφησης) ακτινοβολίας και συνεπώς το βαθμό της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Αυτό είναι προφανές έναντι της πλήρους επανοξυγόνωσης που επιτυγχάνεται με κλάσμα ακτινοβολίας.

Το συμπέρασμα που εξάγεται από τα παρόντα δεδομένα είναι ότι όταν το μέγεθος της υποξίας περιορίζεται περαιτέρω σημαντική βελτίωση στους ρυθμούς θεραπείας επιτυγχάνεται αυξάνοντας το βαθμός τοπικής πρόσληψης ακτινοβολίας. Επιπλέον εάν η υποξία ελαττωθεί σε ένα επίπεδο που επιτρέπει την ελάττωση της δόσεως της ακτινοβολίας αλλά που είναι απορροφήσιμη σε υψηλό βαθμό, τότε υπάρχει η πραγματική δυνατότητα να μειωθούν τα περιθώρια θεραπευτικών αποτυχιών αυξάνοντας την τιμή της ακτινοβολίας. Επομένως η διερεύνηση των παραγόντων οι οποίοι, σαν την αναιμία, μπορούν να επηρεάσουν το επίπεδο της υποξίας σε όγκους που παρατηρούνται στον άνθρωπο, θα πρέπει να επιδιωχθεί.

5. ΥΠΟΞΙΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ; ΠΟΙΑ Η ΕΜΠΛΟΚΗ ΤΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ;

5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σκοπός της επωφελούς χημειοθεραπείας είναι η πλήρης καταστροφή του όγκου χωρίς τοξικές παρενέργειες για τον ασθενή. Αυτό εξαρτάται από την κατανόηση των διαφορών του ξενιστή και του όγκου. Εξαιτίας των τοξικών παρενεργειών στον μυελό των οστών ή άλλα όργανα, η συντριπτική πλειοψηφία των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους ώστε να επιτευχθεί η εκκρίζωση όλων των νεοπλασματικών κυττάρων, ένα προαπαιτούμενο της θεραπευτικής αγωγής. Έχουν δοκιμαστεί πολυπαραγοντικές χημειοθεραπείες και θεραπείες υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών με ταυτόχρονη διάσωση του μυελού των οστών προκειμένου να ξεπερασθεί η φυσιολογική τοξικότητα του ιστού και να μειωθεί η ανάπτυξη αντίστασης στο φάρμακο. Μια άλλη δυνατότητα για να σχεδιάσουμε χημειοθεραπευτικά σχήματα είναι να μελετήσουμε τις διάφορες υποομάδες καρκινικών κυττάρων που είναι παρόντα στους ανθρώπινους συμπαγείς καρκίνους: βλαστικά, προερχόμενα από κλώνο, μη προερχόμενα από κλώνο [κύτταρα μονογονικώς προερχόμενα από ένα αρχικό καλούντα κλώνο] ήρεμα κύτταρα, καλώς οξυγονωμένα, μετρίως και έντονα υποξικό κυτταρικό υποπληθυσμό. Αυτοί οι επιμέρους πληθυσμοί (υπο - πληθυσμοί) μεταβάλλονται. Για παράδειγμα ένα ήσυχο κύτταρο μπορεί να μετατραπεί σε βλαστικό κύτταρο κάτω υπό συνθήκες επαξυγόνωσης. Τα αποτελέσματα του τοπικού κυτταρικού περιβάλλοντος πάνω στην ευαισθησία των νεοπλασματικών κυττάρων για την χημειοθεραπεία δεν είναι οπωσδήποτε πλήρως προβλέψιμα ή καλώς κατανοητά. Ένας από τους πλέον ενδιαφέροντες παράγοντες που σχετίζονται με την έκβαση της χημειοθεραπείας είναι η τοπική οξυγόνωση.

5.2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΨΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ

Υποξικά νεοπλασματικά κύτταρα απαντώνται σε περιοχές όγκων με σπάνια αιμάτωση (έκχυση αίματος) ή σε κάθε περιοχή όπου επισυμβαίνει παροδική διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος. Σε διάφορους αυτόχθονες ή μεταστατικούς όγκους παρατηρείται η παρουσία υποξικών κυττάρων σε ποσοστό 20% επί του συνολικού πληθυσμού των ζώντων νεοπλασματικών κυττάρων. Στους περισσότερους όγκους για τους οποίους υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα το κλάσμα των υποξικών κυττάρων αυξάνει αναλόγως του μεγέθους του όγκου. Αλληλοδιάδοχα μοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων έδειξαν να έχουν ένα σημαντικό κλάσμα του συνολικού πληθυσμού σε υποξικά κύτταρα (ποσοστό από 7,5 - 85%). Προσφάτως ανακοινώθηκε ότι η Μισονιδαζόλη ευρέθη συνδεδεμένη με την υποξική πλευρά των ανθρωπίνων όγκων μετά από *in vivo* (εν ζωή μελέτη ή καλλιέργεια ζώντος οργανισμού) χορήγηση ραδιοσημασμένου φαρμάκου ενδοφλεβίως.

Τα κακοήγη κύτταρα, εκτεθειμένα για μακρές χρονικές περιόδους σε εχθρικά μικροπεριβάλλοντα αναπτύσσουν διαταραχές που αλλάζουν της συμπεριφορά τους. Εκθεση σε υποξία, χαμηλό pH ή έλλειψη τροφής έχει σαν αποτέλεσμα τα διαιρούμενα κύτταρα να διακόψουν την εξέλιξή τους κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και να παραμείνουν στο στάδιο G1 δηλαδή σε κατάσταση ευαισθησίας.

Γενικά ένα αερόβιο κύτταρο μπορεί να διατηρήσει μια κλίση του pH μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης (διαμεμβρανική απόκλιση) 0,5 μονάδων pH όταν εκτεθεί σε όξινο εξωκυτταρικό περιβάλλον. Ένα κύτταρο σε αυστηρές συνθήκες υποξίας μπορεί να καταστεί ανίκανο να διατηρήσει αυτή τη διαμεμβρανική απόκλιση του pH με αποτέλεσμα το ενδοκυττάριο pH να εξισωθεί με το pH του εξωκυττάρου περιβάλλοντος. Αυτές οι μεταβολές στη φυσιολογία του κυττάρου φαίνεται να μεταβάλλουν την ικανότητα των κυττάρων να μεταφέρουν, ενεργοποιήσουν και μεταβολήσουν πολλά αντινεοπλασματικά φάρμακα.

Η υποξία του εκτεθειμένου ιστού επιφέρει αγγειακή υπερδιαπερατότητα, μειώνει την ωσμωτική πίεση και αυξάνει την απελευθέρωση του φαρμάκου σε εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια χώρους.

5.3. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ

Πολλά διαφορετικά φάρμακα έχουν δείξει αύξηση της τοξικότητας απέναντι σε υποξικά, όξινα ή έχοντα έλλειμα γλυκόζης κύτταρα [(in vitro = μελέτη σε δοκιμαστικό σωλήνα)] διά μέσων ξεχωριστών διαφορετικών μηχανισμών. Οι περιοχές των συμπαγών όγκων με έλλειψη οξυγόνου θεωρούνται περιοχές επιλεκτικής θεραπευτικής επίθεσης από φάρμακα των οποίων οι φυσικές και χημικές ιδιότητες επιτρέπουν μια κατά προτίμηση εκμετάλλευση της κατάστασης υποξίας. Το έλλειμα οξυγόνου αυτών των κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε ένα περιβάλλον που προάγει τις αντιδράσεις περιστολής (μείωσης κυττάρων). Φάρμακα τα οποία χρειάζονται ενεργοποίηση αυτής της περιστολής για να παραγάγουν ηλεκτρονιοφιλικά είδη ικανά για σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού με κυτταρικά μόρια κρίσιμα για την επιβίωση αποκαλούνται “Βιοπερισταλτικοί αλκυλιούντες παράγοντες”. Βασίζοντας την επιχειρηματολογία του στην σχετική ευαισθησία των κυττάρων κάτω από αερόβιες και υποξικές συνθήκες ο Teicher (1981) διαίρεσε τους αντινεοπλασματικούς παράγο-ντες σε τρεις κατηγορίες:

Φάρμακα κατά προτίμηση τοξικά σε συνθήκες οξυγονώσεως.

Φάρμακα κατά προτίμηση τοξικά, για τα κύτταρα κάτω από υποξικές συνθήκες (αυτά περιλαμβάνουν την μιτομυκίνη και αδριαμυκίνη) και φάρμακα που δεν επηρεάζεται η τοξικότητά τους από συνθήκες οξυγονώσεως ή υποξία όπως η συσπλατίνη. Η μιτομυκίνη είναι ο πρώτος “βιοπεριστέλλων αλκυλίου παράγων” που κατενοήθη. Αυτό το αντιβιοτικό εξοντώνει κατά προτίμηση τα υποξικά EMTE μαστικά καρκινικά κύτταρα και άλλες σειρές καλλιέργειών κυττάρων όπως σειρές κυττάρων από το ορθόν και το κόλον, συγκριτικά με τα οξυγονωμένα αερόβια in vitro πανομοιότυπά τους. Η βιοδραστικότητα της μιτομυκίνης σαν ενός εξαιρετικά δραστικού αλκυλιούντος παράγοντα λαμβάνει χώρα σε νεοπλασματικά κύτταρα σε μια αντίδραση που απαιτεί αναερόβιες συνθήκες και σύστημα παραγωγής νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NADPH).

Συνεπώς με αυτά τα ευρήματα, η μιτομυκίνη ευρέθη να είναι σημαντικά τοξικότερη για τα υποξικά κύτταρα. Η διαφορά στην ευαισθησία έφθασε σε ένα μέγιστο περίπου 10πλάσιο με συγκριτικά υψηλές συγκεντρώσεις του

φαρμάκου αδριαμικίνη που μπορεί να δράσει σαν βιοπεριστέλλων αλκυλιών παράγων και ο Teicher έδειξε ότι είναι περισσότερο τοξική για τα υποξικά κύτταρα σε όλες τις συγκεντρώσεις φαρμάκου που δοκιμάστηκαν.

Η καταστροφή που υφίσταντο τα υποξικά κύτταρα ήταν 10 φορές μεγαλύτερη από εκείνη των οξυγονωμένων κυττάρων.

Η υποξία ενός ιστού συνεπάγεται αγγειακή υπερδιαπερατότητα, μειώνει την οσμωτική πίεση και αυξάνει την απελευθέρωση και διανομή του φαρμάκου στους εξωκυτταρικούς και ενδοκυτταρικούς χώρους.

5.4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ

Η μόνη δυνατότητα να προκληθεί σοβαρού βαθμού υποξία στο ανθρώπινο σώμα είναι κατά τη διάρκεια τοπικών επεμβάσεων σε όργανο (ήπαρ - πάγκρεας) ή σε διαμερίσματα του σώματος (σκέλη, πύελος, κοιλία) κατά τις οποίες τα φυσιολογικά κύτταρα είναι αρκούντως ανθεκτικά σε αυτή τη συνθήκη.

Πράγματι η χρήση καθετήρων με μπαλονάκι και διπλό αυλό εισηγμένων χειρουργικά ή ακτινολογικά μέσω μηριαίων αγγείων, επιτρέπει τη διακοπή της ροής του αίματος στην κοιλία (τα μπαλονάκια για την αορτή και την κοίλη φλέβα εμφυτώνται υπεράνω της κοιλιακής αρτηρίας και πριν τη δεξιά καρδιά αντίστοιχα), στην πύελο (τα μπαλονάκια φουσκώνουν αμέσως κάτω από τα νεφρικά αγγεία) και στα κατώτερα σκέλη. Αυτή η διακοπή της κυκλοφορίας προκαλεί οξεία υποξία στο όργανο ή στο διαμέρισμα του σώματος όπου υπάρχει ο όγκος. Ταυτόχρονα είναι δυνατόν να εγχυθεί στο απομονωμένο διαμέρισμα του σώματος το αντινεοπλασματικό φάρμακο.

Ο τελικός σκοπός αυτής της προσέγγισης είναι να επιτύχουμε μια υψηλή τοπική συγκέντρωση φαρμάκου για παρατεταμένο χρόνο, σε συνθήκες υποξίας. Τέτοιες μεταβολικές συνθήκες συνεπάγονται μια πιο σημαντική δραστηριότητα του επιλεγμένου φαρμάκου.

Πράγματι τα πεδία ενδιαφέροντος είναι:

Υποξική έκχυση σε σκέλος

Υποξική έκχυση σε πύελο

Υποξική έκχυση κοιλίας

Τα αρχικά αποτελέσματα αυτών των μελετών στις φάσεις I και II υποδηλώνουν ότι η έκχυση με διακοπή ροής σε συνθήκες υποξίας μπορεί να εκτελεσθεί με ασφάλεια. Οι θεραπευτικές αποκρίσεις που εξήχθησαν φαίνεται να προσανατολίζουν για πρώτη φορά προς την κατεύθυνση της συνεργικής δραστηριότητας της υποξίας και της μιτομυκίνης στους ανθρώπους. Τα αποτελέσματα θεωρούνται ιδιαίτερα ενδιαφέροντα εξαιτίας του γεγονότος ότι η μιτομυκίνη δεν εθεωρείτο συνήθως ως δραστικός παράγων σε μερικούς όγκους που θεραπεύτηκαν όπως το σάρκωμα και το μελάνωμα, και φαίνεται να ενισχύεται σημαντικά η δραστηριότητά της σε συνθήκες υποξίας.

Εν πάση περιπτώσει περαιτέρω *in vivo* και *in vitro* μελέτες θα ξεκαθαρίσουν καλύτερα εάν η υποξία είναι ένας παράγων που αναστρέφει την αντίσταση στα φάρμακα της χημειοθεραπείας του καρκίνου. Αυτές οι μελέτες εντέλλονται να γίνουν.

6. ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΝΩ ΣΤΗ ΣΧΕΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΧΗ-
ΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΑΠΟ-ΚΡΙΣΗ ΔΙΕΞΑΓΟΜΕΝΕΣ ΕΝΤΟΣ
ΔΟΚΙΜΑΣΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ, ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΕΣ ΦΑΣΕΩΣ II
ΣΕ ΔΟΚΙΜΑΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ, ΣΑΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΒΑΣΗ
ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΚΡΟ-ΤΗΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

Το θεωρητικό φαρμακολογικό όφελος της τοπικής προς την συστηματική χημειοθεραπεία είναι προσδιορισμένο και η εξαρτώμενη από την συγκέντρωση απαντητική συμπεριφορά των κυτταροστατικών φαρμάκων και ο βέλτιστος χρόνος επίδρασής τους περιγράφονται με ανθρώπινες νεοπλασματικές κυτταρικές σειρές (HT29, NMGG64/84) και σε εναιωρήματα φρέσκων ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων κατά την ανάλυση αποικίας ανθρώπινων νεοπλασματικών κυττάρων (HTCA). Τα θεωρητικά φαρμακολογικά πλεονεκτήματα είναι 5.8 έως 6 για την μιτομυκίνη (ADM), 8 για την σισπλατίνη (CDDP), 6,3 για την επιδοξορουβικήνη (EPI), 22 έως 58 για την 5 - φθοριοουρακίλη (5-Fu), 4,6 για την μιτομυκίνη C (MMC) και 6,3 για την μιτοξανθρόνη (NOV). Τα φάρμακα διέφεραν ως προς την κυτταροτοξική τους ισχύ (στον δοκιμαστικό σωλήνα) και επομένως στην “δυνάμει” επίδρασή τους για την τοπική χημειοθεραπεία, εν τούτοις όλα, εκτός της 5 - φθοριοδεοξουριδίνης (5-FuDR) άσκησαν κυτταροτοξική επίδραση εξαρτώμενη από το χρόνο έκθεσης των καρκινικών κυττάρων στο φάρμακο και την πυκνότητα (συγκέντρωση) του φαρμάκου. Κατά μέσο όρο η ανύψωση των συγκεντρώσεων στις δοκιμές κατά 1 lg διπλασίασε τις θεραπευτικές αποκρίσεις στα εναιωρήματα φρέσκων ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Από αυτά τα αποτελέσματα και τις κλινικές μελέτες προσδιορίστηκαν οι βέλτιστοι χρόνοι για τις στρατηγικές της τοπικής χημειοθεραπείας κατά την έγχυση μέσω της ηπατικής αρτηρίας, ενδοπεριτοναϊκής ενστάλαξης και χημειοεμβολισμού όπως παρουσιάστηκαν στο ίδρυμά μας.

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδαρτηριακή έγχυση, ενδοπεριτοναϊκή ενστάλαξη, απομονωμένη έκχυση και ηπατικός χημειοεμβολισμός έχουν γίνει ενδιαφέρουσες ογκολογικές θεραπευτικές μέθοδοι για τη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης, της ποιότητας ζωής ή αμφοτέρων. Αυτές οι μέθοδοι θα μπορούσαν να βελτιωθούν περαιτέρω με την χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων πάνω σε μια λογική θεωρητική και πειραματική *in vitro* (δοκιμαστικού σωλήνα) βάση.

Επαναπροσδιορίσαμε το θεωρητικό πλεονέκτημα της τοπικής χημειοθεραπείας έναντι της συστηματικής χημειοθεραπείας και μελετήσαμε τη βασική και κύρια απαντητική συμπεριφορά των φαρμάκων συναρτήσει της συγκέντρωσής τους, σε κυτταρικές σειρές χρησιμοποιώ-ντας σαν δοκιμαστικό σύστημα τις χημικές αντιδράσεις μιας αποικίας καλλιεργημένης σε μαλακό άγαρ για θρεπτικό υλικό.

Η εξαρτημένη από την συγκέντρωση απαντητική συμπεριφορά των διαφόρων φαρμάκων απεδείχθη σε εναιωρήματα φρέσκων νεοπλασματικών κυττάρων προερχόμενα από ατομικές βιοψίες ανθρωπίνων όγκων στην ανάλυση των ανθρωπίνων νεοπλασματικών αποικιών.

Το δυνητικό κλινικό όφελος σε συγκεντρώσεις που επετεύχθησαν με τη χρήση τοπικής χημειοθεραπείας εκτιμήθηκε με *in vitro* δοκιμές της αποικίας των ανθρωπίνων καρκινικών κυττάρων στη φάση II. Βασιζόμενοι σε αυτές τις μελέτες, έχουμε εκπονήσει με επιτυχία στο ίδρυμά μας πρωτόκολλα τοπικής χημειοθεραπείας για τη θεραπεία πρωτογενών ή μεταστατικών ηπατικών όγκων και για τη θεραπεία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.

6.2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Θεωρητικές μελέτες

Οι θεωρητικές απόψεις του Κόλλινς (Collins) για τον υπολογισμό του πλεονεκτήματος της τοπικής χημειοθεραπείας με την απόπειρα συ-σχετίσεως των ενδαρτηριακών συγκεντρώσεων με το επίπεδο των συνακόλουθων συστηματικών συγκεντρώσεων κατά τη διάρκεια της τοπικής απελευθέρωσης (διανομής) του φαρμάκου έχουν αναθεωρηθεί.

Το πραγματικό πλεονέκτημα της τοπικής χημειοθεραπείας ανεξαρτήτως μεθόδου εφαρμογής μπορεί να εξαχθεί απλώς με τη σύγκριση της περιοχής κάτωθεν της καμπύλης που έχει σημανθεί χρησιμοποιώντας την εφαρμογή της τοπικής χημειοθεραπείας έναντι της εφαρμογής της βέλτιστης συστηματικής ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας με το ίδιο φάρμακο.

Ανεπτύχθηκε ένας συγκεκριμένος τύπος μελέτης αυτών των ζητημάτων.

6.3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΣΕΙΡΕΣ

Μελέτες πάνω στη σχέση συγκέντρωσης φαρμάκου - θεραπευτικής απόκρισης παρουσιάσθηκαν με τη χρήση κυτταρικών σειρών από ανθρώπινο ορθοκολικό καρκίνωμα όπως περιγράφεται αλλού. Τα υπό δοκιμή φάρμακα αδριαμικίνη (ADM), σισπλατίνη (CDDP), επιδρορου-βικίνη (EPI), 5 φθοριουρακίλη (5-FU), 5 - φθοριοδεοξουριδίνη (5-FUDR), μελφαλάνη (LPAM), μιτομυκίνη C (MMC) και μιτοξανθρόνη (NOV) επώασθηκαν στους 37ο C σε 0,10-3, 5 x 10-2, 10-2 μιτοξανθρόνης και 103 μg/ml για 10, 30, 60, 360 και 1440 λεπτά. Μετά την επώαση τα φάρμακα εκπλύθησαν δύο φορές και τα κύτταρα εμφυτεύθηκαν σε ένα σύστημα καλλιέργειας με διπλό στρώμα από μαλακό άγαρ για θρεπτικό υλικό. Η αναστολή της αύξησης της αποικίας ήταν η παράμετρος της κυτταροτοξικότητας.

Προκειμένου να εκπονηθούν καμπύλες συγκέντρωσης / απόκρισης, μετρήθηκε ο αριθμός των αποικιών, οι ρυθμοί αύξησης των εξεταζόμενων δειγμάτων υπολογίσθηκαν σε ποσοστό επί τοις εκατό των μή υποκείμενων σε έλεγχο και χημική ανάλυση και σχεδιασμό, ως προς τις συγκεντρώσεις

φαρμάκου, σε μια ημολογαριθμική κλίμακα. Προκειμένου να εκτιμηθούν τα ακρότατα της εξαρτώμενης από τη συγκέντρωση απαντητικής συμπεριφοράς ορίστηκαν εφαπτόμενες της καμπύλης στο 50% της αναστολής αύξησης. Αυτό το σημείο ελέγχου τοποθετήθηκε στο ακραίο τμήμα της καμπύλης συγκέντρωσης/απόκρισης. Για να περιγραφεί η στενή σχέση του χρόνου έκθεσης ενός φαρμάκου με την κυτταροτοξική του ισχύ, η συγκέντρωση που αναστέλλει την αύξηση της αποικίας κατά 50% και το γινόμενο της υπολογισθείσας συγκέντρωσης επί τον χρόνο διηρέθη με την εφαπτομένη α. Οι χαμηλότερες τιμές της συγκέντρωσης του φαρμάκου επί τον χρόνο που χρειάζεται να δράσει για να επέλθω αναστολή στην αύξηση της αποικίας κατά 50% προς την εφαπτομένη α υποδηλώνουν τους βέλτιστους χρόνους δράσης ενός φαρμάκου.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΦΑΣΕΩΣ II IN VITRO

Για να εκτιμηθεί η κυτταροτοξικότητα των φαρμάκων έναντι ανθρώπινων συμπαγών όγκων, καμπύλες συγκέντρωσης / απόκρισης παρήχθησαν με φρέσκα εναιωρήματα μεμονωμένου κυττάρου από βιοψίες ατομικών όγκων ως έχει προηγουμένως περιγραφεί. ADM, CDDP, EPI, 5-FU, LPAM, μαφωσφαμίδη (MAF, πειραματικό φάρμακο), MMC, NOV ή βινδεσίνη (VDS) επωάσθησαν σε 0,001, 0,01 έως 1000 $\mu\text{g/ml}$ για 60 λεπτά στους 37°C και εκπλήθησαν μετά. Μετά τα υπό δοκιμήν κύτταρα εμφυτεύονται σε ένα σύστημα καλλιέργειας με άγρω για θρεπτικό υλικό. Ο αριθμός των σημείων δοκιμής (συγκέντρωσεις ανά φάρμακο) εξαρτάται από το διαθέσιμο νεοπλασματικό υλικό. Οπου ήταν δυνατόν εξετάσθησαν 1 και 10 $\mu\text{g/ml}$ (5FU, MAF σε 10 και 100 $\mu\text{g/ml}$). Μετά από επώαση στους 37°C για δύο ή περισσότερες εβδομάδες οι αποικίες καταμετρήθηκαν και η αποδοτικότης κάθε αποικίας υπολογίσθηκε σε ποσοστό επί τοις % των μη υποβεβλημένων εις ελέγχους. Οι καμπύλες συγκέντρωσης / απόκρισης σχεδιάσθησαν σε ημολογαριθμική κλίμακα για διάφορα φάρμακα με εξατομικευμένες νεοπλασίες. Αναστολή αύξησης μεγαλύτερη από το 50% για κάθε ιδιαίτερη συγκέντρωση απεκαλείτο: Απάντηση in vitro. Οι ρυθμοί απάντησης in vitro στο 1 $\mu\text{g/ml}$ (5FU και MAF στα 10 $\mu\text{g/ml}$) και στα 10 $\mu\text{g/ml}$ (5FU, MAF στα 100 $\mu\text{g/ml}$) στις 4 από 92 δοκιμές για τη συγκέντρωση του φαρμάκου και τον τύπο

του όγκου ή την κατηγορία του όγκου (σημείο δοκιμής) υπολογίσθηκαν διαιρώντας τον αριθμό των in vitro αποκρίσεων σε όλες τις δοκιμές που παρουσιάσθηκαν σε κάθε μέσο δοκιμής.

Η χαμηλότερη συγκέντρωση μπορεί να επιτευχθεί με μια 60λεπτη ηπατική αρτηριακή έγχυση ή 10 φορές υψηλότερη συγκέντρωση με απομονωμένη έκχυση, έγχυση - διήθηση, διακοπή ροής, ενδοπεριτοναϊκή ενστάλαξη ή τεχνικές εμβολισμού.

Χρησιμοποιήσαμε τα αποτελέσματα για να επιλέξουμε τα φάρμακα για τα πρωτόκολλα της φάσεως II, στην ηπατική αρτηριακή έγχυση σε ηπατικούς όγκους, ενδοπεριτοναϊκή τοπική χημειοθεραπεία, κακοήθους αφκίτου και χημειοεμβολισμό ηπατικών όγκων.

6.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θεωρητικές απόψεις

Η βέλτιστη ενδαρτηριακή, μέσα στο πλάσμα αίματος συγκέντρωση, επί τον χρόνο επίδρασης, καμπύλη συνίσταται από τις AUC_{ia1} AUC_{ia2} που παράγεται από την αναλογία του φαρμάκου που διέρχεται την περιοχή του όγκου - στόχου και μετά επανακυκλοφορεί μέσω των κεντρικών φλεβικών και αρτηριακών συστημάτων στην όλη περιφέρεια, περιλαμβάνοντας και τον όγκο - στόχο. Το πλεονέκτημα της τοπικής έναντι της συστηματικής χημειοθεραπείας R_d προσδιορίζεται συσχετίζοντας το άθροισμα:

$AUC_{ia1} + AUC_{ia2}$ προς AUC_{iv} (iv = ενδοφλέβια) η οποία προέρχεται από τη βέλτιστη ενδοφλέβια θεραπεία με το ίδιο φάρμακο και με γνωστή από τις μελέτες των φάσεων I και II απελευθέρωση φαρμάκου:

Εξαρτώμενες από την χρησιμοποιούμενη μέθοδο τοπικής χημειοθεραπείας υπάρχουν διάφορες δυνατότητες που αφορούν το συνακόλουθο περιφερειακό επίπεδο φαρμάκου κατά τη διάρκεια της τοπικής χημειοθεραπείας (AUC_{ia2}) και κατά τη διάρκεια του τέλους της έκχυσης, δεν θα προκληθεί σχεδόν καμία διαρροή έτσι ώστε $AUC_{ia2} = 0$. Συνεπώς το θεωρητικό πλεονέκτημα της ia (ενδαρτηριακής) προς την iv (ενδοφλέβια) χορήγηση είναι:

Η έγχυση μέσω της ηπατικής αρτηρίας είναι η πιο συνήθης μέθοδος που χρησιμοποιείται. Ο ρυθμός ηπατικής εξαγωγής της (5FU) είναι σχεδόν 100% έτσι ώστε και πάλι:

Ηπατοτοξικότητα είναι η δόση που ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες της 5-FU. Με άλλα φάρμακα όπως 5 - FU, ADM, EPI, CDDP, MMC και NOV δεν υπάρχει τέτοια υπατική εξαγωγή και τοξικότητα. Οι δόσεις που

χρησιμοποιούνται για ηπατική αρτηριακή έγχυση μπορούν να κλιμακωθούν μέχρι τα μέγιστα ανεκτά σθυνακόλουθα συστηματικά επίπεδα. Εάν αυτή η δοσολογία εφαρμοσθεί με την 5-FU, η συνακόλουθη AUCia2 είναι συγκρίσιμη με την AUC που επιτυγχάνεται με την χορήγηση της 5-FU από την συστηματική οδό (AUCia2 = AUCiv). Σε περίπτωση αυτής της δοσολογικής πολιτικής έχουμε:

Η AUCia1 στην έγχυση της ηπατικής αρτηρίας μπορεί να υπολογισθεί είτε διαιρώντας τη συνολική δόση που διενεμήθη σε μια υποτιθέμενη περιοχή του σώματος με επιφάνεια 2 m² με τον όγκο του αρτηριακού αίματος της ηπατικής αρτηρίας όπου έγινε η έγχυση κατά τη διάρκεια του χρόνου που διήρκεσε η αρτηριακή έγχυση (μέσος χρόνος = 60 λεπτά, μέση ροή αίματος διά της ηπατικής αρτηρίας 250 ml/λεπτό). Το Rd προσδιορίζεται συγκρίνοντας την βέλτιστη έγχυση διά της ηπατικής αρτηρίας προς την ενδοφλέβια θεραπεία και οι τιμές του Rd είναι 5,8 - 6 για ADM, 8 για CDDP, 6,3 για EPI, 22 έως 58 για την 5FU, 4,6 για την MMC, 6,3 για την NOV.

Αξιολογούμε τα επίπεδα των διαφόρων φαρμάκων στο πλάσμα της ηπατικής αρτηρίας εάν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό πρωτόκολλα ηπατικής αρτηριακής έγχυσης: ADM (50 mg/m² = 100 mg εγχεόμενα για 60 λεπτά σε 15 x 10⁴ ml) = 6,7 μg/ml

CDDP (48 mg/m² = 96 mg, 60 λεπτά) 6,4 μg/ml

EPI (50 mg/m² = 100 mg, 30 λεπτά) 13,4 μg/ml

5-FU (480 mg/m² = 960 mg, 120 λεπτά) 30 μg/ml

MMC (7 mg/m² = 14 mg, 30 λεπτά) 1,9 μg/ml

NOV (8 mg/m² = 16 mg, 60 λεπτά) 1,1 μg/ml

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι θεωρητικές μας εκτιμήσεις και οι μελέτες σε δοκιμαστικό σωλήνα με την χρήση 2 κυτταρικών σειρών από ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προερχόμενα από ορθοκολικό καρκίνο και εναιωρήματα κυττάρων που προέρχονταν από βιοψίες φρέσκων ατομικών συμπαγών όγκων μας προσέφεραν μια στέρεα φαρμακολογική βάση για επιτυχημένες τοπικές χημειοθεραπευτικές διεργασίες εάν συντρέχουν οι κατάλληλες ενδείξεις.

Καινούρια φάρμακα θα μπορούσαν να ελεγχθούν ως προς την ισχύ τους μέσω των ελεγκτικών μας συστημάτων για να εφαρμοσθούν με την μέθοδο της τοπικής χημειοθεραπείας.

Από την άλλη πλευρά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη δεύτερη φάση της ανάλυσης των αποικιών ανθρώπινων νεοπλασματικών κυττάρων υποδεικνύουν ότι για τους περισσότερους συμπαγείς όγκους, υψηλή δόση συστηματικής χημειοθεραπείας με την ενίσχυση που προσφέρει η μεταμόσχευση του μυελού των οστών, έχει σαφείς περιορισμούς και παρουσιάζει μάλλον χαμηλά επίπεδα θεραπευτικής απόκρισης.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

7.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο νοσηλευτής συμμετέχει στην επεμβατική-θεραπευτική διαδικασία δημιουργώντας και ακολουθώντας ένα σχέδιο νοσηλευτικής φροντίδας με ειδικές κατευθύνσεις, έτσι ώστε να ικανοποιούν τις φυσικές και ψυχοκοινωνικές ανάγκες του ασθενή.

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να είναι γνώστης της θεραπευτικής πράξης και να μπορεί να προσαρμόζει τις παρεμβάσεις του ανάλογα με την εξέλιξη της θεραπείας. Ενημερώνει τον ασθενή και τους συγγενείς για την επεμβατική πράξη, τα προσδοκούμενα αποτελέσματα και παρουσιάζει ακριβή πληροφόρηση για την θεραπεία και τις παρενέργειες της.

7.2. ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΣΤΟ

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

- Μέριμνα για την επάρκεια του εξειδικευμένου και μη υλικού. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να έχει προνοήσει ώστε να υπάρχουν όλα τα απαραίτητα αναλώσιμα υλικά, εισαγωγείς διαφόρων μεγεθών, υδρόφιλοι καθετήρες διαφόρων ειδών, υδρόφιλα οδηγία σύρματα, συσκευές αντλιών και κυτταροστατικά φάρμακα.
- Προετοιμασία του εργαστηρίου με την κατάλληλη θερμοκρασία και υγρασία της αίθουσας ώστε να μην είναι πολλή ψυχρή για τον ασθενή αλλά ούτε θερμή γιατί υπάρχει πιθανότητα διακοπής της λειτουργίας του αγγειογράφου λόγω υπερθέρμανσης.
- Έλεγχος για την καλή λειτουργία των monitors και της παροχής O₂. Το monitoring θα πρέπει να περιλαμβάνει ΗΚΓ, SAT, αναπνοές και αρτηριακή πίεση, αιματηρή και αναίμακτη. Θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα για φορητή φιάλη O₂.
- Έλεγχος της λειτουργίας του απινιδωτή. Ο απινιδωτής επιβάλλεται να είναι φορητός με δύο πλήρως φορτισμένες πηγές ενέργειας. Εξασφάλιση ελεγμένου τροχήλατου

διασωλήνωσης για την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας.

- Επικοινωνία με τους νοσηλευτές της κλινικής για το χρόνο έναρξης της επεμβατικής πράξης, έτσι ώστε να προετοιμαστεί ο ασθενής και να του χορηγηθεί αντιεμετικό σκεύασμα.
- Άσηπτη προετοιμασία του επεμβατικού τραπέζιου και των υλικών που θα χρησιμοποιηθούν για την αποτροπή λοιμώξεων στην είδη επιβεβαρημένη κατάσταση του ασθενή.
- Προετοιμασία φαρμάκων άμεσης και επείγουσας χρήσης (ατροπίνη - κορτιζόνη).

7.3. ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ.

- Ενημέρωση του ασθενή για την επεμβατική πράξη, ώστε να κατανοήσει την διαδικασία της επέμβασης, να μειωθεί το stress που υπάρχει λόγω της σοβαρότητας της υγείας του καθώς και του αγνώστου για την εξέλιξη της.
- Σύντομη λήψη ιστορικού, που κύρια αφορά αλλεργίες, λήψη αναλγητικών και αντιπηκτικών φαρμάκων.
- Μεγάλη προσοχή δίνεται σε εργαστηριακές εξετάσεις αίματος όπως : Ht, αιμοπετάλια, χρόνους πήξης, ουρία και κρεατινίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε γενικευμένη χημειοθεραπεία με αποτέλεσμα να έχει επηρεαστεί η αιμοποιητική (θρομβοκυτταροπενία) και νεφρική τους λειτουργία. Σημαντικό είναι επίσης να έχει γίνει διασταύρωση δύο μονάδων αίματος.
- .Μεταφορά του ασθενή στο ακτινολογικό κρεβάτι σύνδεση με τα monitors και την παροχή O₂. Παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών λειτουργιών. Πτώση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία μπορεί να δηλώνει αιμορραγία. Αρρυθμία, μη ανοχή στο χημειοθεραπευτικό κλπ.
- Επικοινωνία με τον ασθενή σε όλη την διάρκεια της επέμβασης και δημιουργία ατμόσφαιρας εμπιστοσύνης ώστε να νιώσει κατά το δυνατόν άνετα. Τον προτρέπουμε να αναφέρει κάθε πρόβλημα που παρουσιάζεται και επιδιώκουμε τη λύση του. Είναι απαραίτητη η συνεχής ενίσχυση και ενημέρωση για να κατανοήσει ο ασθενής την ουσία της πράξης και να είναι συνεργάσιμος.

- Αξιολόγηση και ανακούφιση του πόνου κατά την διάρκεια της επέμβασης.
- Προετοιμασία και χορήγηση του χημειοθεραπευτικού μέσω αντλίας, όπως προαναφέρθηκε.
- Αυξημένη προσοχή κατά την διάρκεια της έγχυσης του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου. Μεγάλη προσοχή δίνεται στις συνδέσεις του καθετήρα με την αντλία καθώς και στον ρυθμό έγχυσης.
- Ελέγχουμε σε τακτά χρονικά διαστήματα το σημείο εισόδου του εισαγωγέα για αιμορραγία και αιμάτωμα καθώς και ακτινοσκοπικά τη διαφυγή του χημειοθεραπευτικού σε άλλο αρτηριακό σκέλος.
- Γρήγορη και άμεση παρέμβαση σε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες :

1. Αιμορραγία
2. Αλλεργικές αντιδράσεις
3. Ναυτία-εμετός
4. Καρδιακές αρρυθμίες
5. Πόνος

7.4. ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

- Επιμελής πίεση και πιεστική περίδεση του σημείου παρακέντησης της μηριαίας αρτηρίας για αποφυγή αιμορραγίας και αιματώματος.
- Οδηγίες στον ασθενή και τους συνοδούς για το τι θα πρέπει να προσέχει στην παρακεντημένη περιοχή. Δεν θα πρέπει να κινεί για 6 -12 ώρες το άκρο της παρακέντησης και δεν θα πρέπει να ασκεί πίεση στους κοιλιακούς και εν γένει στην κοιλιακή χώρα.
- Προτροπή του ασθενή για εντερική ενυδάτωση με αντιόξινα υγρά, εάν αυτό είναι εφικτό λόγω ναυτίας-εμετού, για την γρηγορότερη αποβολή του σκιαγραφικού μέσω της νεφρικής λειτουργίας. Σε άλλη περίπτωση συνιστάται παρεντερική ενυδάτωση.
- Με την λήξη της επέμβασης, φροντίδα για την ασφαλή μεταφορά του ασθενή στην κλινική που νοσηλεύεται.
- Ενημέρωση στο νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής για τις ιδιαιτερότητες του περιστατικού κατά την διάρκεια της θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιοχική ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία μπορεί να προσφέρει σημαντικό όφελος σε ορισμένα είδη καρκίνου, να αυξήσει το προσδόκιμο, να ανακουφίσει τον πόνο και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής στους πάσχοντες ασθενείς.

Καθώς ο εξοπλισμός μηχανημάτων , φαρμάκων και νέων τεχνολογιών για την περιοχική ενδαρτηριακή θεραπεία του καρκίνου αυξάνουν, η πρόκληση είναι μεγάλη. Θα πρέπει να καθοριστεί μέσα από προσεκτικές έρευνες ο ρόλος των διαδικασιών στην θεραπεία του κάθε τύπου καρκίνου. Θα πρέπει ακόμα να ξεπεραστεί η αντίθεση των παθολόγων ογκολόγων για τις ενδαρτηριακές χημειοθεραπείες. Αντίθεση η οποία στηρίζεται στις αρχικές ιστορικές αποτυχίες της μεθόδου.

Η νοσηλευτική φροντίδα των ασθενών αυτών είναι πολύπλοκη και απαιτεί από τον νοσηλευτή να είναι καλός γνώστης της θεραπείας και των αναγκών του αρρώστου και της οικογένειας του. Η συμβολή του νοσηλευτή κατά την διάρκεια την διαδικασίας και η προσφορά επιδέξιας φροντίδας εξασφαλίζει την ποιότητα νοσηλείας στον ασθενή.

8.1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θνητότητα και θνησιμότητα των ασθενών με όγκους ύπατος , παγκρέατος, μαστού, στομάχου, ωοθηκών και άλλων συμπαγών όγκων παραμένει υψηλή, με τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία χαμηλά.

Ως αποτέλεσμα έχουμε την ευρεία και πολύπλευρη έρευνα για νέες μεθόδους αντιμετώπισης αυτών των ασθενών. Η περιοχική χημειοθεραπεία είναι ακόμα σχετικά νέα μέθοδος που χρήζει περαιτέρω έρευνας και μελέτης, καθώς τα μέχρι τώρα αποτελέσματά της είναι ιδιαιτέρως ελπιδοφόρα για τη βελτίωση, όχι μόνο της θνητότητας και θνησιμότητας των ασθενών με επιθετικούς συμπαγής όγκους, αλλά και της ποιότητας της υπόλοιπης ζωής τους.

Ωστόσο, καθώς οι τεχνικές για αυτού του είδους τις θεραπείες είναι δύσκολες, πολύπλοκες και απαιτητικές, οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με αυτές, σ' όποιο τομέα κι αν εργάζονται, οφείλουν να είναι ενημερωμένοι, εξειδικευμένοι και ικανοί να αντεπεξέλθουν στις απαιτήσεις για σωστή παροχή φροντίδας σ' αυτούς τους ασθενείς.

ΣΚΟΠΟΣ

Στη μελέτη μας προσπαθήσαμε να ανακαλύψουμε τη γνώση και την ενημέρωση του νοσηλευτικού προσωπικού για την περιοχική χημειοθεραπεία καθώς και τα μέτρα προφύλαξης που πρέπει να λαμβάνονται ώστε να επιτυγχάνεται το καλύτερο αποτέλεσμα θεραπείας.

ΥΛΙΚΟ

Η έρευνα διενεργήθηκε στα νοσοκομεία Ηρακλείου (ΠΕΠΙΑΓΝΗ-Βενιζέλειο), Χανίων και Ρεθύμνου με τη συνδρομή του Α.Τ.Ε.Ι Ηρακλείου από τον Απρίλιο ως τον Αύγουστο του 2003. Στη μελέτη μας μία ομάδα ατόμων αποτέλεσαν το Target group. Το νοσηλευτικό προσωπικό του ΠΕΠΙΑΓΝΗ (50 άτομα), του Βενιζελείου νοσοκομείου Ηρακλείου (30 άτομα), των νοσοκομείων Χανίων και Ρεθύμνου (30 άτομα).

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συλλογή των πληροφοριών έγινε με τη μέθοδο προσωπικών συνεντεύξεων.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΗΛΙΚΙΑ:

ΤΜΗΜΑ:

ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΕΣΤΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ:

1. Γνωρίζετε για την περιοχική χημειοθεραπεία;

α) ναι β) όχι γ) καθόλου

2. Αν ναι από που έχετε ενημερωθεί;

α) συναδέλφους β) Η/Υ γ) Μ.Μ.Ε δ) συνέδρια ε) ατομική
πρωτοβουλία

3. Έχετε νοσηλεύσει ασθενείς που λαμβάνουν
περιοχική χημειοθεραπεία;

α) ναι β) όχι

4. Αν ναι, γνωρίζετε τις ενέργειες που λαμβάνουν χώρα
στην περιοχική χημειοθεραπεία;

α) ναι β) όχι γ) περίπου

5. Από την πείρα σας θεωρείτε ότι η περιοχική
χημειοθεραπεία αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο
αντιμετώπισης συγκεκριμένων μορφών καρκίνου;

α) ναι β) όχι γ) εν μέρει δ) δεν γνωρίζω

6. Αν ναι, σε ποιες μορφές καρκίνου;

α)

β).....

γ).....

7. Γνωρίζετε τα πλεονεκτήματα της περιοχικής
χημειοθεραπείας εναντι της συστηματικής
χημειοθεραπείας;

α) ναι β) όχι

8. Γνωρίζετε πότε και γιατί επιλέγεται η μια μέθοδος ή
η άλλη;

α) ναι β) όχι

9. Σε ποια περίπτωση γίνεται η περιοχική
χημειοθεραπεία;

α) τοπικά εκτεταμένη νόσο β) γενικευμένη νόσο

10. Μπορούν να συνδυαστούν οι δυο μέθοδοι;

α) ναι β) όχι

11. Σε ποια περίπτωση οι παρενέργειες είναι μεγαλύτερες;

α) στη συστηματική; β) στην περιοχική;

12. Γνωρίζετε τις παρενέργειες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στους ασθενείς (τοξικότητα) και με ποιο τρόπο αντιμετωπίζονται;

α) ναι β) όχι

13. Γνωρίζετε ποιες πρέπει να είναι οι ενέργειες όταν το χημειοθεραπευτικό φάρμακο έρθει σε επαφή με το δέρμα;

α) ναι β) όχι

14. Νομίζετε ότι χρειάζεται εξειδίκευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού για να μπορεί να εκτελεί περιοχική ή συστηματική χημειοθεραπεία;

α) ναι β) όχι

15. Θεωρείτε ότι επιβάλλεται παρακολούθηση στην Μ.Ε.Θ. των ασθενών που αντιμετωπίζονται με περιοχική χημειοθεραπεία;

α) ναι β) όχι

16. Πιστεύετε ότι η ψυχολογική υποστήριξη στους ογκολογικούς ασθενείς είναι επαρκής;

α) ναι β) όχι

17. Αν όχι θεωρείτε ότι πρέπει να γίνονται ειδικά σεμινάρια για την καλύτερη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών:

α) ναι β) όχι

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία της έρευνας μας προκύπτει ότι το νοσηλευτικό προσωπικό των τεσσαρών νοσοκομείων που έλαβαν μέρος (ΠΕΠΑΓΝΗ, Βενιζέλειο, Ρεθύμνου-Χανιών) δεν έχει την απαραίτητη γνώση και εξειδίκευση στο θέμα της περιοχικής χημειοθεραπείας.

Σημαντική εξαίρεση αποτέλεσε το ΠΕΠΑΓΝΗ όπου λειτουργεί Μονάδα Περιοχικών Θεραπειών από το 1998. Στη μονάδα αυτή εφαρμόζονται όλες οι κατάλληλες τεχνικές και πλέον το νοσηλευτικό προσωπικό έχει αποκτήσει μεγαλύτερη γνώση και εμπειρία σε σχέση με τους νοσηλευτές των υπόλοιπων νοσοκομείων. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί έως ένα βαθμό τα αρνητικά ποσοστά άγνοιας που συγκεντρώνουν τα άλλα νοσοκομειακά συγκροτήματα.

Σ' αυτό που πρέπει να εστιάσουμε είναι τα ποσοστά της ενημέρωσης των νοσηλευτών γιατί εκεί βρίσκεται η ουσία του θέματος. Θετικά ποσοστά προέρχονται από την προσωπική πρωτοβουλία των νοσηλευτών για περαιτέρω γνώση. Αυτό δηλώνει την ανάγκη μεγάλου ποσοστού νοσηλευτών να διευρύνουν τους πνευματικούς τους ορίζοντες.

Εντύπωση προκαλούν τα ποσοστά πληροφόρησης από τα συνέδρια. Στο ΠΕΠΑΓΝΗ 1 στους 2, στο Βενιζέλειο 1 στους 14 και Ρέθυμνο-Χανιά 1 στους 5. Το ΠΕΠΑΓΝΗ κατέχει την πρώτη θέση στην οργάνωση συνεδρίων γεγονός που δηλώνει το ενδιαφέρον του νοσοκομείου για την καλύτερη εξειδίκευση των στελεχών του. Ιδιαίτερα αλγινή εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι η πληροφόρηση μέσω Η/Υ αποτελεί άγνωστο στοιχείο για τη συντριπτική πλειοψηφία των νοσηλευτών.

Στις δύο τελευταίες ερωτήσεις (16, 17) εκδηλώθηκε συντριπτική ομοφωνία όλων των νοσηλευτών που έλαβαν μέρος. Θετικότατο δείγμα υγιούς επίγνωσης για την ανάγκη επιμόρφωσης των νοσηλευτών η οποία ως κατέδειξε και η μελέτη μας σε ορισμένες περιπτώσεις καθίσταται επιτακτική.

Γνωρίζαμε εκ των προτέρων ότι η περιοχική χημειοθεραπεία είναι μια εξειδικευμένη μέθοδος που βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη γι αυτό κι απευθυνθήκαμε κυρίως σε ογκολογικές και χειρουργικές κλινικές. Παρ' όλα αυτά θεωρήσαμε απαραίτητη τη γνώση, έστω τη στοιχειώδη, των νοσηλευτών αυτών των τμημάτων.

Αυτό που προέχει είναι ο ζήλος για την ενημέρωση. Ο νοσηλευτής πρέπει να καλλιεργεί το ενδιαφέρον του για νέες πληροφορίες που αφορούν την καλύτερη εξειδίκευσή του.

Πρέπει να οργανώνονται περισσότερα συνέδρια από τα νοσοκομεία για να συντελούν θετικά στην επιμόρφωση των στελεχών τους. Επιπλέον, είναι απαραίτητο στην εποχή μας, ο κάθε ευσυνείδητος επαγγελματίας να συλλέγει νέες πληροφορίες από το διαδύκτιο.

Οι ιατρικές εξελίξεις τρέχουν με ραγδαίους ρυθμούς, η πρόγνωση γίνεται καλύτερη, η θεραπεία αποδοτικότερη κι ο νοσηλευτής τιμά την υγεία αν δε μένει στάσιμος και αδιάφορος για την πρόοδό της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Κ.Ρ. Άιγνερ:

Τοπική χημειοθεραπεία- 1994

Κ.Ρ. Άιγνερ:

Ενδαρτηριακή έγχυση: Επισκόπηση και νέες προσεγγίσεις: σεμινάρια χειρουργικής ογκολογίας: 1998

Φ.Ο.Στέφενς

Γιατί χρησιμοποιούμε την τοπική χημειοθεραπεία; Αρχές και φαρμακοκινητική. 1998

Καρλ Χαντς Λινκ – Γκερντ Λέντερ

Μελέτες πάνω στη σχέση συγκέντρωσης χημειοθεραπευτικών προς θεραπευτική απόκριση διεξαγόμενες εντός δοκιμαστικού σωλήνα, και δοκιμές φάσεως II σε δοκιμαστικό σωλήνα, σαν πειραματική βάση για τη συγκρότηση τοπικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Σεμινάρια χειρουργικής ογκολογίας 1998.

Κ.Ρ. Άιγνερ – Σ. Γκαιηλχόφερ

Η κοιλιακή έγχυση με διακοπή ροής υπερνικά την αντίσταση στα φάρμακα που είχαν αναπτύξει ασθενείς υποβληθέντες προηγουμένως σε συστηματική θεραπεία για προοδευτικά εξελισσόμενο FIGO 3c καιIV καρκίνο των ωοθηκών.

Γ.Φιορεντίνι, Κ. Ντάτσι, Λ. Αλμπερτάτσι, Μ. Λεόνι, Ν. Τούρσι

Υποξία του όγκου. Ποια η εμπλοκή της στη θεραπεία του καρκίνου. 1995

Ρ.Σ. Μπους, Ρ.Ν.Τ. Τζένκιν, Ο.Ε.Κ. Αλλι, Α. Μπιλ, Η. Μπιν, Α. Ντέμπο και Ι.Φ. Πρινγκλ.

Οριστική απόδειξη για το ότι τα υποξικά κύτταρα επηρεάζουν την πορεία της αγωγής κατά τη θεραπεία του καρκίνου. 1978