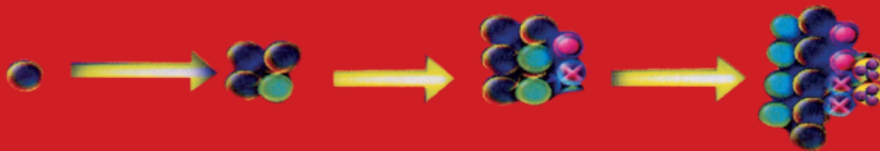


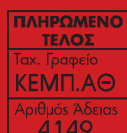
# ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ - Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY - HE.SO.P.O.**



## Ε.Ε.Π.Ο.

- **Απαραίτητες προϋποθέσεις λειτουργίας όποιας ογκολογικής μονάδας**  
Editorial: Π.Β. Γκινόπουλος
- **Κλινικοί πρόοδοι κατά του καρκίνου για το 2011: Ετήσια αναφορά της American Society Of Clinical Oncology**  
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη, Φ. Καρβελάς, Στ. Κοκκινόπουλος, Β. Αλιβιζάτος
- **Πρόληψη και αντιμετώπιση του συνδρόμου βραχέος εντέρου**  
Β. Καλλιακράνης
- **Η ραδιοουκλιδική θεραπεία σε νεοπλασματικές παθήσεις – Μύθοι και πραγματικότητα**  
Γ. Γερασίμου, Κ. Ζαρογουλίδης, Κ. Κοφίνα, Έ. Μυλωνάκη, Κ. Παπαπολυχρονιάδης, Α. Γκοτσαμάνη-Ψαρράκου
- **Η βιταμίνη C: Τι μυστικό κρύβει... Μια εναλλακτική προσέγγιση κατά ασθενειών και καρκίνου...?**  
Ν. Κότσανης, Μ. Λεοτσινίδης, Κ. Κότσανης
- **Κόσμος...Ελλάδα...Δορυφορικά**





# **Cancidas**<sup>®</sup> I.V. caspofungin

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.



**MSD**

**Αθήνα:** Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 98 97 300  
**Θεσ/νίκη:** 9<sup>ο</sup> χλμ., Θεσ/νίκης Θέρμης (Στ. Καζαντζόδη 47) 570 01 Πυλαία,  
Τηλ.: 2310 863634, Fax: 2310 86 36 87, [www.merck.com](http://www.merck.com)

## ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

Επίσημο περιοδικό της  
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής  
Ογκολογίας - Ε.Ε.Π.Ο

### Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο

**Πρόεδρος:** Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος  
**Αντιπρόεδρος:** Παντελής Κοκκινόπουλος  
**Γραμματέας:** Μαρία Ιωσηφίδου  
**Ειδ. Γραμματέας:** Βασίλειος Καλλιακμάνης  
**Ταμίας:** Βάιος Γιαννακόπουλος  
**Μέλη:** Χαράλαμπος Ασβεστόπουλος  
Απόστολος Μπόνας  
Χρήστος Πλευριάς

**Εκδότης:** Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας  
**Διευθυντής Σύνταξης:** Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος  
**Αναπληρωτής:** Γεώργιος Σαμέλης  
**Γενικός Γραμματέας:** Βασίλειος Αλιβιζάτος  
**Σύμβουλος Έκδοσης:** Ανδρέας Μαζαράκης  
**Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή Διαφήμιση  
& Marketing:** Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

### Συντακτική Επιτροπή

Αγγελιάκης Χρήστος  
Ανδρεάδης Χαράλαμπος  
Αποστολόπουλος Νικόλαος  
Ασβεστόπουλος Χαράλαμπος  
Γιαννιός Ιωάννης  
Γκιάφης Αναστάσιος  
Δημητριάδης Κωνσταντίνος  
Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος  
Καλλιακμάνης Βασίλειος  
Καμούτσος Χαράλαμπος  
Λαμπίρης Ηλίας  
Μακρόπουλος Βασίλειος  
Μπαφαλούκος Δημήτριος  
Μπασιάρης Χαράλαμπος  
Μπόνας Απόστολος  
Ξυδάκης Εμμανουήλ  
Παπαπολυχρονιάδης Κων/νος  
Sammarco Giuseppe  
Σαρρής Βασίλειος  
Σουγλιέρη Μαρία  
Σταθόπουλος Γεώργιος  
Teodossiu Giovanni

### Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

**Πρόεδρος:** Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος  
Βαρθαλίτης Ιωάννης  
Γεωργακόπουλος Δημήτριος  
Καρβελιάς Φώτιος  
Κοκκινόπουλος Παντελής  
Σαμέλης Γεώργιος  
Triggiani Edoardo

### Διεύθυνση για αλληλογραφία - Γραμματεία

Ορειβασιού 1& Φλέμινγκ, Πάτρα, Τ.Κ. 26335  
Τηλ. επικοινωνίας / φαξ: 2610 220544, 6977 559518  
e-mail: drginop@otenet.gr  
Site: www.cancerprevention.gr

CANCER PREVENTION  
Official Journal of the  
Hellenic Society of Preventive  
Oncology - HE.SO.P.O.

### Board of HE.SO.P.O

**President:** Panagiotis V. Ginopoulos  
**Vice President:** Pantelis Kokkinopoulos  
**Secretary:** Maria Iosifidou  
**Special Secretary:** Vasileios Kalliakmanis  
**Treasurer:** Vaios Giannakopoulos  
**Members:** Charalambos Asvestopoulos  
Apostolos Bonas  
Christos Plevrias

**Publisher:** Hellenic Society of Preventive Oncology  
**Editor in Chief:** Panagiotis V. Ginopoulos  
**Associate Editor:** George Samelis  
**Secretary:** Vasileios Alivizatos  
**Editor Consultant:** Andreas Mazarakis  
**Art Director, Secretary of Advertisement  
& Marketing:** Marina Panagiotopoulou


### Editorial Board

Agelakis Christos  
Andreadis Charalambos  
Apostolopoulos Nikolaos  
Asvestopoulos Charalambos  
Giannios Ioannis  
Giafis Anastasios  
Dimitriadis Konstantinos  
Dimopoulos Meletios - Athanasios  
Kalliakmanis Vasileios  
Kamoutsis Charalambos  
Lambiris Helias  
Makropoulos Vasileios  
Bafaloukos Dimitrios  
Basiaris Charalambos  
Bonas Apostolos  
Xidakis Emanouil  
Papapolychroniadis Konstantinos  
Sammarco Giuseppe  
Sarris Vasileios  
Sougleri Maria  
Stathopoulos Georgios  
Teodossiu Giovanni

### Scientific - Consultative Committee

**President:** Papapolychroniadis Konstantinos  
Varthalitis Ioannis  
Georgakopoulos Dimitrios  
Karvelas Fotios  
Kokkinopoulos Pantelis  
Samelis Georgios  
Triggiani Edoardo

### Διαχείριση καταχωρήσεων:

  
**E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.**  
Ελ. Βενιζέλου 154, 171 22 Ν. Σμύρνη,  
Τηλ.: 210 98 800 32, Fax: 210 98 81 303  
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr, Website: www.events.gr  
**Επιμέλεια έκδοσης: artiostamp ΕΠΕ**  
Τηλ.: 210 9707 800, e-mail: artiostamp@otenet.gr

## Περιεχόμενο

4

### Editorial

**Απαραίτητες προϋποθέσεις  
λειτουργίας όποιου ογκολογικής μονάδας**  
Π.Β. Γκινόπουλος

9

### Κόσμος... Ελλάδα... Πορφυροικά

### Άρθρα - Ανασκοπήσεις

15

**Κλινικοί πρόοδοι κατά του καρκίνου  
για το 2011: Ετήσια αναφορά της  
American Society Of Clinical  
Oncology**  
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη,  
Φ. Καρβελάς, Στ. Κοκκινόπουλος,  
Β. Αλιβιζάτος

37

**Πρόληψη και αντιμετώπιση του  
συνδρόμου βραχείου εντέρου**  
Β. Καλλιδιακμάνης



53

**Η ραδιοουκλιδική θεραπεία σε  
νεοπλασματικές παθήσεις - Μύθοι και  
πραγματικότητα**  
Γ. Γερασίμου, Κ. Ζαρογουλίδης,  
Κ. Κοφίνα, Έ. Μυλωνάκη,  
Κ. Παπαπολυχρονιάδης,  
Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου

63

**Η βιταμίνη C: Τι μυστικό κρύβει...  
Μια εναλλακτική προσέγγιση κατά  
ασθενειών και καρκίνου...?**  
Ν. Κότσανης, Μ. Λεοτινίδης,  
Κ. Κότσανης

75

### Το νέο της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας

79

### Οδηγίες για τους συγγραφείς

# Contents

4

## Editorial

### Essential operating prerequisites for any oncology setting

P.V. Ginopoulos

9

## World...Greece...Satellite

## Articles - Reviews

15

### Clinical cancer advances 2011: Annual report from the American Society of Clinical Oncology

P. Ginopoulos, M. Sougleri, F. Karvelas,  
S. Kokkinopoulos, V. Alivizatos

37

### Short bowel syndrome prevention and treatment

V. Kalliakmanis

53

### Radionuclide treatment in cancer - Facts and fictions

G. Gerasimou, K. Zarogoulidis,  
K. Kofina, E. Mylonaki,  
C. Papapolychroniadis,  
A. Gotzamani - Psarrakou

63

### Vitamin C: Mysteries hidden... An alternative approach against diseases and cancer...?

N. Kotsanis, M. Leotsinidis, K. Kotsanis

75

## News from the Hellenic Society of Preventive Oncology

79

## Instructions to authors



# Editorial

## Απαραίτητες προϋποθέσεις λειτουργίας όποιου ογκολογικού μονάδας

## Essential operating prerequisites for any oncology setting

**Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD**  
*Clinical Oncologist*  
*Chairman of Clinical Oncology Department*  
*General Hospital of St Andreas, Patras*  
*President of the Hellenic Society of Preventive Oncology*

**H** Commission on Cancer (CoC) είναι μια κοινοπραξία 48 επαγγελματιών επιστημονικών οργανισμών με στόχο την βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών μέσω πρόληψης, έρευνας, εκπαίδευσης, παρακολούθησης της ποιότητας των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών, και θέτοντας πρότυπα κριτήρια για την ορθή εφαρμογή αυτών των ενεργειών. Ιδρύθηκε το 1922, από το American College of Surgeons (ACoS), στην προσπάθεια του να βελτιώσει την αντικαρκινική φροντίδα, η οποία τότε περιοριζόταν στην χειρουργική αντιμετώπιση. Στη συνέχεια, η CoC ξέφυγε από την αρχική επικέντρωση στην χειρουργική αντιμετώπιση και συμπε-

ριέλαβε όλα τα αντικείμενα της αντικαρκινικής φροντίδας.

Αρχικά η CoC ενεργοποιήθηκε στην ίδρυση ογκολογικών κλινικών στα νοσοκομεία έτσι ώστε οι ογκολογικοί ασθενείς να λαμβάνουν ενδεδειγμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές υπηρεσίες, ενώ το 1930 εξέδωσε τα πρώτα κριτήρια αξιολόγησης της απόδοσης των κλινικών τμημάτων βάσει αυτών των κριτηρίων. Σήμερα, τα κριτήρια αυτά, τα οποία εφαρμόζονται στα πλαίσια ολοκληρωμένου αντικαρκινικού προγράμματος (από την πρόληψη έως την τελική φάση), ακολουθούνται από το 30% των νοσοκομείων στις ΗΠΑ, στα οποία αντιμετωπίζεται το 70% των νέων ογκολογικών περιστατικών κατ' έτος.

Στα πλαίσια πραγματοποίησης του προγράμματος, η Commission on Cancer:

- *Θεσμοθετεί πρότυπα κριτήρια για να εξασφαλίσει την ποιότητα, τη διεπιστημονικότητα και την ολοκληρωμένη παροχή ογκολογικών υπηρεσιών σε διάφορες δομές παροχής ιατρικών υπηρεσιών.*
- *Πραγματοποιεί επιθεωρήσεις για να αξιολογήσει τη συμβατότητα με αυτά τα κριτήρια.*
- *Συλλέγει προτυποποιημένα, υψηλής ποιότητας, δεδομένα από τα διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα, τα οποία είναι πιστοποιημένα από την CoC και τα χρησιμοποιεί για να αξιολογήσει την ποιότητα των ογκολογικών υπηρεσιών και να παρακολουθεί τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και τα αποτελέσματά τους*
- *Υποστηρίζει και ενισχύει ενέργειες για τον έλεγχο του καρκίνου*
- *Εποπτεύει τις ενέργειες κλινικής επιτήρησης των ασθενών (follow up)*
- *Αναπτύσσει αποτελεσματικές εκπαιδευτικές παρεμβάσεις προς βελτίωση της πρόληψης και πρώιμης ανίχνευσης του καρκίνου, της παροχής φροντίδας και των κλινικών αποτελεσμάτων στις διάφορες νοσηλευτικές δομές*

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το πρόγραμμα είναι προαιρετικό. Το κάθε δε ίδρυμα που ζητά πιστοποίηση από την CoC, θα πρέπει να παρέχει σε όλους τους ασθενείς πλήρη γκάμα διαγνωστικών, θεραπευτικών και υποστηρικτικών υπηρεσιών. Συγκεκριμένα οι προϋποθέσεις καταλληλότητας για να ζητηθεί πιστοποίηση είναι:

- *Πιστοποίηση του ιδρύματος*
- *Λειτουργία Ογκολογικής Επιτροπής*
- *Λειτουργία Ογκολογικού Συμβουλίου*
- *Ανάληψη υπευθυνότητας νοσηλευτικής φροντίδας από εξειδικευμένο στέλεχος στη νοσηλευτική ογκολογικών παθήσεων*
- *Λειτουργία Αρχείου Νεοπλασιών*

Επίσης, θα πρέπει να υπάρχουν οι παρακάτω υπηρεσίες, είτε στο ίδιο το νοσηλευτικό ίδρυμα ή με παραπομπή σε άλλο νοσοκομείο, κέντρο, ιατρείο, κτλ, ιδιωτικό ή δημόσιο (βάσει προϋπάρχουσας σύμβασης):

- *Απεικονιστική διαγνωστική*
- *Ακτινοθεραπεία*
- *Παροχή συστηματικών θεραπειών*

- *Πληροφορίες για κλινικές μελέτες*
- *Ψυχοκοινωνικές υποστηρικτικές υπηρεσίες*
- *Υπηρεσίες αποκατάστασης*
- *Διατροφικές υπηρεσίες*

Είναι έκδηλο, πιστεύω, ότι η Commission on Cancer μόνο με τις προϋποθέσεις που θέτει για να λάβει υπόψη της μια αίτηση πιστοποίησης, θέτει ουσιαστικές βάσεις για ολοκληρωμένη φροντίδα του ογκολογικού ασθενούς. Τα δε στοιχεία που αναγνωρίζει ως καίρια για την επιτυχία του προγράμματος είναι τα εξής:

1. Οι **κλινικές υπηρεσίες**, μέσω των οποίων παρέχεται η πιο εξελιγμένη γνώση για την αξιολόγηση, σταδιοποίηση θεραπεία, και κλινική παρακολούθηση σε ογκολογικούς ασθενείς (νεοδιαγνωσθείσα, υποτροπιάζουσα, τελικού σταδίου νόσος)
2. Η **Ογκολογική Επιτροπή**, η οποία καθοδηγεί το πρόγραμμα θέτοντας στόχους, επιβλέποντας την πορεία του προγράμματος και αξιολογώντας τα κλινικά αποτελέσματα και βελτιώνοντας την παρεχόμενη φροντίδα.
3. Τα **Ογκολογικά Συμβούλια**, τα οποία παρέχουν το βήμα για συμβουλευτική και συμβάλουν στην επιμόρφωση των ιατρών.
4. Το **πρόγραμμα βελτίωσης της ποιότητας**, ο μηχανισμός δηλαδή για την αξιολόγηση και βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών.
5. Το **αρχείο νεοπλασιών και η βάση δεδομένων** του, που αποτελούν τη βάση για τον συνεχόμενο έλεγχο και επιτήρηση της ποσότητας και της ποιότητας ζωής.

Όλα τα παραπάνω πραγματώνονται μέσα από μια σειρά στάνταρντ, τα οποία θα πρέπει να εφαρμόζονται πιστά.

Ο ακρογωνιαίος λίθος του προγράμματος είναι η **Ογκολογική Επιτροπή**, η οποία έχει την διοίκηση και την ευθύνη εφαρμογής του. Θέτει τους στόχους του προγράμματος σε όλες τις εκφάνσεις του, και αξιολογεί και βελτιώνει την ποιότητα της παρεχόμενης ογκολογικής φροντίδας. Η σύνθεσή της είναι διεπιστημονική, με αντιπροσώπευση των ιατρικών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην διάγνωση και θεραπεία αλλά και μη ιατρικών, από τις διοικητικές και υποστηρικτικές υπηρεσίες.

Η Ογκολογική Επιτροπή επιτηρεί την δραστηριότητα

του Ογκολογικού Συμβουλίου και το αξιολογεί βάσει δεδομένων κριτηρίων όπως συχνότητα, σταδιοποίηση με συνυπολογισμό προγνωστικών δεικτών, συμβατότητα με αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες, καθοδήγηση για γενετικό έλεγχο, κ.ά.

Στα πλαίσια του προγράμματος θα πρέπει να εφαρμόζονται προγράμματα πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης βάσει των αναγκών της κοινωνίας και των κατευθυντήριων οδηγιών με σκοπό την μείωση της επίπτωσης και του αριθμού των περιστατικών με προχωρημένο στάδιο, και να διοργανώνονται εκπαιδευτικές δραστηριότητες σχετικές με τον καρκίνο (πέραν του Ογκολογικού Συμβουλίου) για ιατρούς, νοσηλευτές και άλλα παραϊατρικά επαγγέλματα, όπως και για τον Καταγραφέα Καρκίνου. Τα παραπάνω σχεδιάζει και υλοποιεί η Ογκολογική Επιτροπή.

Με στόχο πάντα την ολοκληρωμένη και άρτια αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς, τίθενται και τα σχετικά στάνταρντ για τις κλινικές υπηρεσίες. Μεταξύ αυτών είναι και τα εξής:

- Χρήση δεδομένων πρωτοκόλλων για τις παθολογοανατομικές εκθέσεις των ογκολογικών περιστατικών
- Παροχή νοσηλευτικής φροντίδας από νοσηλευτές με εξειδικευμένη εμπειρία και ικανότητες
- Παροχή υπηρεσιών αξιολόγησης του ρίσκου, γενετικής συμβουλευτικής αλληλά και υπηρεσίες πραγματοποίησης των γονιδιακών εξετάσεων
- Υπηρεσίες screening ψυχοκοινωνικού στρες
- Παροχή παρηγορητικών υπηρεσιών.

Για τα παραπάνω μεριμνά η Ογκολογική Επιτροπή, όπως μεριμνά και για την ύπαρξη υπηρεσίας καθοδήγησης του ασθενούς, της οικογένειάς του και του ιατρού για την αντιμετώπιση των κωλυμάτων του συστήματος υγείας με σκοπό την διευκόλυνση της έγκαιρης πρόσβασης σε ποιοτικές ιατρικές και ψυχοκοινωνικές υπηρεσίες σε όλη την διάρκεια της νόσου, καθώς και για την εφαρμογή δεδομένης διαδικασίας κοινοποίησης του σχεδιασμού για την ολοκληρωμένη φροντίδα του ασθενούς και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του (continuum of care).

Από το πρόγραμμα βέβαια δεν θα μπορούσε να απουσιάζει η διασφάλιση της ποιότητας, γι' αυτό και πραγματοποιούνται μελέτες αξιολόγησης της

ποιότητας φροντίδας των ογκολογικών ασθενών και των κλινικών αποτελεσμάτων τους, και διασφαλίζονται και εφαρμόζονται μέτρα βελτίωσης της ποιότητας, τα οποία βασίζονται σε ορθές πρακτικές. Η ίδια μέριμνα δίδεται και στην αξιολόγηση της ποιότητας των δεδομένων του αρχείου νεοπλασιών του ιδρύματος και των δράσεων του. Απόλυτα λογικό διότι τα υψηλής ποιότητας δεδομένα καταγραφής είναι απαραίτητα για την ακριβή αξιολόγηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων των ογκολογικών ασθενών.

Είναι προφανές ότι τα οφέλη των ασθενών που προκύπτουν από την εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων είναι πολλά και γι' αυτό πολλά ιδρύματα στοχεύουν στην εφαρμογή του, παρότι είναι προαιρετικό, και βέβαια δεν είναι τυχαίο, ότι, αντίστοιχα, και οι ασθενείς επιλέγουν πιστοποιημένα, από την CoC, νοσοκομεία για να λάβουν την θεραπευτική τους προσέγγιση (το 70% των νέων ογκολογικών περιστατικών κατ' έτος, στις ΗΠΑ, αντιμετωπίζεται σε πιστοποιημένα από την CoC νοσηλευτικά ιδρύματα). Ενδεικτικά, σχετικά με τα οφέλη των ασθενών, αναφέρω τα εξής:

- Ποιότητα υπηρεσιών κοντά στο σπίτι τους
- Ολοκληρωμένη φροντίδα με τις καλύτερες υπηρεσίες και μηχανήματα.
- Διεπιστημονική προσέγγιση για τον συντονισμό των καλύτερων διαθέσιμων θεραπευτικών προσεγγίσεων.
- Πρόσβαση σε πληροφορίες και εκπαίδευση αναφορικά με τον καρκίνο.
- Πρόσβαση σε υπηρεσίες με επίκεντρο τον ασθενή όπως αξιολόγηση και αντιμετώπιση ψυχοκοινωνικών θεμάτων
- Πρόσβαση σε υπηρεσίες γενετικής αξιολόγησης και συμβουλευτικής και σε παρηγορητικές – ανακουφιστικές υπηρεσίες
- Συνεχής εποπτεία και βελτίωση των υπηρεσιών φροντίδας
- Αξιολόγηση του θεραπευτικού σχεδιασμού βάσει των εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών
- Ενημέρωση για κλινικές μελέτες και νέες θεραπευτικές επιλογές.
- Κλινική παρακολούθηση (FU) και πρόγραμμα φροντίδας μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Λειτουργία αρχείου καταγραφής νεοπλασιών, το

*οποίο συλλέγει δεδομένα για τους τύπους του καρκίνου, το στάδιο και τα θεραπευτικά αποτελέσματα και το οποίο υποστηρίζει την παρακολούθηση του ασθενούς (FU) εφόρου ζωής του.*

Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί ότι τα στάνταρτ του προγράμματος ανανεώνονται κατ' έτος ακολουθώντας τις συνεχείς εξελίξεις στην Ογκολογία και τις συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες των ογκολογικών ασθενών αλλά και της κοινωνίας γενικότερα.

Δυστυχώς, στη χώρα μας δεν υπάρχει αυτή η οργανωμένη δομή της ολοκληρωμένης προσέγγισης του ογκολογικού ασθενούς με σοβαρές συνέπειες στην ποιότητα αλλά και στην ποσότητα της ζωής του. Στη χώρα μας, η αναβάθμιση των ογκολογικών υπηρεσιών και σε επίπεδο πρόληψης – πρώιμης διάγνωσης αλλά και σε επίπεδο παροχών στον ογκολογικό ασθενή παραμένουν μόνο στα χαρτιά και ποτέ δεν υλοποιούνται.

Τα τελευταία χρόνια εκπονήθηκαν δύο Εθνικά Σχέδια Δράσης για τον Καρκίνο (2008-2012, 2011-2015) και ουσιαστικά κανένα δεν εφαρμόστηκε στην πράξη. Αναφέρονται σε μια σειρά δράσεων για εφαρμογή Εθνικών Προγραμμάτων screening, δημιουργία Κέντρων Έγκαιρης Διάγνωσης, ενέργειες για την μείωση της επίπτωσης του καρκίνου που σχετίζεται με παράγοντες μοντέλου ζωής π.χ. κάπνισμα, αλκοόλη, διατροφή, πιστοποίηση ογκολογικών υπηρεσιών, κριτήρια εξειδίκευσης προσωπικού, αναβάθμιση ογκολογικών κλινικών και ακτινοδιαγνωστικών/ ακτινοθεραπευτικών τμημάτων, δημιουργία ξενώνων, ιατρικών πόνου, υπηρεσιών κατ' οίκον νοσηλείας, ξενώνων για τελικού σταδίου ασθενείς (hospice), κ.ά. Όλα αυτά είναι σωστά, πράγματι, όμως πότε θα υλοποιηθούν και πως; Θα είναι μια ολοκληρωμένη, καθολικά εφαρμοζόμενη, συνεχής διεργασία με μόνιμες δομές και υπηρεσίες ή θα είναι κάτι ευκαιριακό όπως δυστυχώς συνήθίζεται;

Είδαμε τη σημασία και τη βαρύτητα της Ογκολογικής Επιτροπής στο πρόγραμμα της CoC, η οποία εν μέρει αποτυπώνεται και στην ελληνική νομοθεσία. Όμως, χρόνια πλέον μετά την θέσπισή της, δεν λειτουργεί διότι δεν έχει εσωτερικό κανονισμό και παρακάμπτεται. Επίσης, το Ογκολογικό Συμ-

βούλιο, το οποίο θεσπίστηκε νομοθετικά πριν ένα χρόνο, δεν έχει ακόμα συγκροτηθεί στα νοσοκομεία.

Δυστυχώς, είμαστε ακόμα πολύ πίσω από τις εξελίξεις. Εδώ, θα ήθελα να αναφέρω και το εξής: Προ πολλού, εκφράστηκαν ανησυχίες, ότι πολλοί ασθενείς δεν λαμβάνουν τα οφέλη της εξελιγμένης και υψηλής ποιότητας αντικαρκινικής φροντίδας με δυσμενείς συνέπειες για τους ίδιους. Το θέμα αυτό έθεσε επίσημα το Institute of Medicine (ΗΠΑ) και δημοσίευσε έκθεση με τίτλο «Διασφαλίζοντας την ποιότητα στην αντικαρκινική φροντίδα» (1999), στην οποία δίδονται βασικές συστάσεις έτσι ώστε «όλοι οι Αμερικανοί να λαμβάνουν υψηλής ποιότητας φροντίδα», τις οποίες και σας παραθέτω:

- Διατήρηση ενός συστήματος καταμέτρησης και παρακολούθησης της ποιότητας φροντίδας χρησιμοποιώντας ένα βασικό σύνολο μέτρων ποιότητας και παροχή δεικτών ποιότητας για χρήση από τα υγειονομικά συστήματα
- Διασφάλιση ότι τα βασικά στοιχεία ποιοτικής φροντίδας παρέχονται σε κάθε ογκολογικό ασθενή:
  - Θεραπευτική προσέγγιση από έμπειρους ιατρούς
  - Οι ασθενείς να συμφωνούν με το θεραπευτικό πλάνο που τους παρέχεται
  - Πρόσβαση σε όλους τους πόρους για την εφαρμογή του θεραπευτικού πλάνου
  - Πρόσβαση σε κλινικές μελέτες
  - Πολιτικές διασφάλισης πλήρους ενημέρωσης για τις θεραπευτικές επιλογές
  - Μηχανισμοί συντονισμού των υπηρεσιών
  - Ψυχοκοινωνική υποστήριξη
- Διασφάλιση ποιότητας φροντίδας στο τελικό στάδιο, φροντίδα για την αντιμετώπιση του πόνου, έγκαιρη παραπομπή για παρηγορητική φροντίδα.

Οι συστάσεις αυτές δε υιοθετήθηκαν πλήρως και άμεσα από την Commission on Cancer.

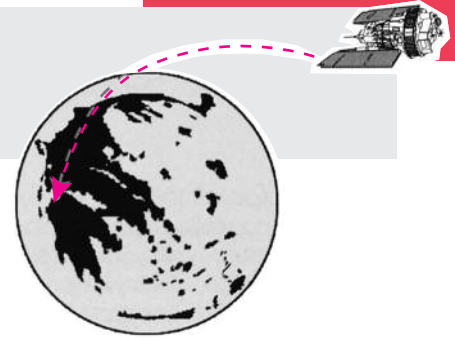
Κλείνοντας, λοιπόν, θα θέσω μόνον τα εύλογα ερωτήματα:

Πότε θα αποφασιστεί η εφαρμογή ουσιαστικών ενεργειών για τον έλεγχο του καρκίνου μέσω πρόληψης – πρώιμης διάγνωσης;

Πότε θα «διασφαλιστεί η ποιότητα στην αντικαρκινική θεραπεία» ώστε «όλοι οι Έλληνες να λαμβάνουν υψηλής ποιότητας φροντίδα»;

**REFERENCES**

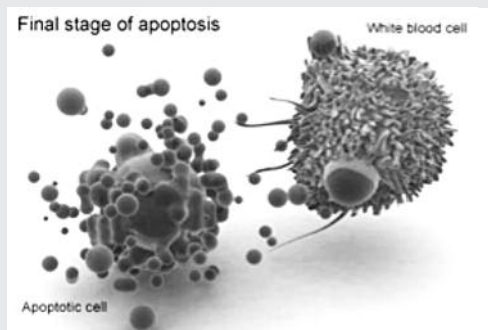
1. Commission on Cancer, <http://www.facs.org/cancer/>
2. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο για το 2008-2012, [http://www.ygeianet.gov.gr/HealthMapUploads/Files/karkinos\\_teliko.pdf](http://www.ygeianet.gov.gr/HealthMapUploads/Files/karkinos_teliko.pdf)
3. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο για το 2011-2015, [http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDraasis\\_24selido.pdf](http://www.anticancer.gov.gr/catalogue/SxedioDraasis_24selido.pdf)



Μ. Σουγλήρη, Μ. Ιωσηφίδου, Α. Γκιάφης, Χ. Αγγελάκης, Β. Καθλιακμάνης,  
Β. Γιαννακόπουλος, Σ. Κοκκινόπουλος, Τ. Κοκκινόπουλος, Π. Γκινόπουλος

Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»  
Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

## Η ανακάλυψη νέου τρόπου πρόκλησης απόπτωσης μπορεί να οδηγήσει σε νέες αντικαρκινικές θεραπείες



Η απόπτωση είναι ένας ουσιώδης αμυντικός μηχανισμός ενάντια στην εξάπλωση μη φυσιολογικών κυττάρων όπως ο καρκίνος. Τα καρκινικά κύτταρα συνήθως διαφεύγουν της διαδικασίας της απόπτωσης λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν τις σχετικές πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα αυτά να επιβιώνουν.

Η δεδομένη μελέτη, διερεύνησε την αλληλεπίδραση μεταξύ δύο σημαντικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον κυτταρικό θάνατο: την mitochondrial carrier homologue 2 (MTCH2) και την truncated BID (tBID). Σε αυτές τις πρωτεΐνες, οι υπεύθυνοι της μελέτης ανακάλυψαν τις περιοχές που είναι υπεύθυνες για την μεταξύ των πρόσδεση - μια βασική διαδικασία για την έναρξη της απόπτωσης. Στη συνέχεια, δημιούργησαν βραχεία συνθετικά πρωτεϊνικά θραύσματα (ή πεπτίδια), τα οποία μιμούνταν τις περιοχές των πρωτεϊνών στις οποίες προσδένονται μεταξύ τους, και, έτσι, ανέστειλαν την πρόσδεση. Στα εργαστηριακά πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε κυτταρικές καλλιέργειες, η διαδικασία αυτή επέφερε τον θάνατο σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από το Hebrew University της Ιερουσαλήμ και το Weizmann Institute of Science, και δημοσιεύθηκε στο Journal of Biological Chemistry. Σχετικά με την μελέτη τους οι ερευνητές σχολιάζουν: «Αυτά τα πρωτεϊνικά θραύσματα μπορεί να αποτελέσουν την βάση για μελλοδικές αντικαρκινικές θεραπείες, για τις περιπτώσεις όπου ο φυσικός μηχανισμός κυτταρικού θανάτου δεν λειτουργεί σωστά... Μόλις αρχίσουμε ν' ανακαλύπτουμε την υποκρυπτόμενη προοπτική που βρίσκεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των πρωτεϊνών. Αυτή, αποτελεί σημαντικό δυνητικό στόχο για την ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων, τα οποία θα διεγείρουν την απόπτωση αφού θα εμπλέκονται στην ρύθμισή της».

Biology/Cancer/Oncology News, 19/7/2012

## Η βιταμίνη Ε μπορεί να μειώσει το ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος



Το 85% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του ήπατος επισυμβαίνει σε αναπτυσσόμενες χώρες, με το 54% να παρατηρείται μόνο στην Κίνα. Η συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης Ε και του καρκίνου του ήπατος έχει αποτελέσει αντικείμενο κάποιων επιδημιολογικών μελετών, δυστυχώς όμως με αντιφατικά αποτελέσματα.

Για να προσδιορίσουν καλύτερα αυτή την συσχέτιση, ερευνητές από το Shanghai Cancer Institute,

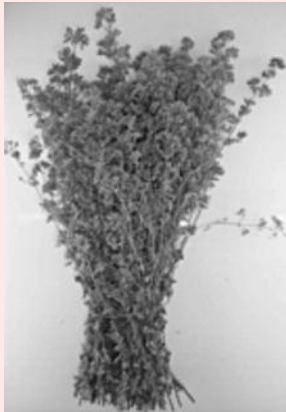
το Renji Hospital και την Shanghai Jiaotong University School of Medicine, ανέλυσαν δεδομένα από 132.837 άτομα στην Κίνα, τα οποία συμμετείχαν στις πληθυσμιακές μελέτες Shanghai Women's Health Study (SWHS) από το 1997 έως το 2000 και Shanghai Men's Health Study (SMHS), κατά το χρονικό διάστημα 2002-2006. Χρησιμοποιώντας επικυρωμένα ερωτηματολόγια για τη συχνότητα διατροφής, οι ερευνητές διενήργησαν συνεντεύξεις για τη συλλογή δεδομένων αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων με σκοπό την σύγκριση του ρίσκου για καρκίνο του ήπατος μεταξύ των ατόμων με υψηλή πρόσληψη βιταμίνης Ε και αυτών με χαμηλή.

Διακόσια εξήντα επτά άτομα (118 γυναίκες και 149 άνδρες) εμφάνισαν καρκίνο του ήπατος σε χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο (εξαιρώντας τα δύο πρώτα χρόνια παρακολούθησης) 10.9 (SWHS) ή 5.5 (SMHS) έτη παρακολούθησης. Η πρόσληψη βιταμίνης Ε μέσω διατροφής αλλά και μέσω χρήσης συμπληρωμάτων συσχετίστηκε με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του ήπατος. Αυτή η συσχέτιση ήταν σταθερή σε συμμετέχοντες με ή χωρίς προσωπικό ιστορικό ηπατικής νόσου ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του ήπατος. Επίσης, η χρήση βιταμίνης C και πολυβιταμινούχων συσχετίστηκαν με αυξημένο ρίσκο σε άτομα με προσωπικό ιστορικό ηπατικής νόσου ή οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του ήπατος, ενώ η πρόσληψη βιταμίνης C και άλλων βιταμινών από διατροφικές πηγές δεν συσχετίστηκε με ρίσκο για καρκίνο του ήπατος. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο Journal of the National Cancer Institute.

*«Παρατηρήσαμε μια ξεκάθαρη αντίστροφη συσχέτιση δοσολογίας - ανταπόκρισης μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης Ε και ρίσκου για καρκίνο του ήπατος... Συνοπτικά, η ουσία είναι ότι η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης Ε είτε από τη διατροφή είτε από συμπληρώματα, συσχετίστηκε με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του ήπατος σε άτομα μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας, στη Κίνα».*

*Nutrition/Diet/Cancer/Oncology News, 18/7/2012*

## Εξουδετέρωση καρκινικών κυττάρων προστάτου από τη ... ρίγανη



Ενώ είναι γνωστό, επί μακρόν, ότι η ρίγανη έχει ευεργετικές ιδιότητες για την υγεία, μια μελέτη έρχεται να προσθέσει και άλλα, νεότερα δεδομένα, υποδεικνύοντας ότι ένα συστατικό της ρίγανης μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. Ερευνητές από το Long Island University, μελετούν την καρβακρόλη, ένα συστατικό της ρίγανης, σε καρκινικά κύτταρα προστάτου και τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτό το συστατικό προκαλεί απόπτωση σε αυτά τα κύτταρα. Η ομάδα, προς το παρόν, προσπαθεί να προσδιορίσει τα μονοπάτια σηματοδότησης που χρησιμοποιεί το συστατικό ώστε να προκαλεί απόπτωση.

Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάστηκαν στο Experimental Biology Conference 2012, San Diego, στις 24 Απριλίου. Παρόλο που η μελέτη είναι σε αρχικό στάδιο, οι υπεύθυνοι πιστεύουν ότι τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν τεράστιες δυνατότητες για τη χρήση της καρβακρόλης ως αντικαρκινικό παράγοντα και σχολιάζουν: «Γνωρίζουμε ότι η ρίγανη έχει αντιβακτηριδιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αλλά η επίδρασή της στα καρκινικά κύτταρα πραγματικά ξευψώνει αυτό το βότανο στην υπέρτατη βαθμίδα. Εάν η μελέτη συνεχίσει ν' αποφέρει θεικά αποτελέσματα, η ρίγανη θα μπορεί να αντιπροσωπεύσει μια πολύ υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη».

*Prostate Cancer/Nutrition News, 26/4/2012*

## Μελέτη υποδεικνύει τα βέλτιστα χρονικά διαστήματα πραγματοποίησης screening για καρκίνο του στομάχου



Δημοσιευμένη στο περιοδικό CANCER, μια νέα μελέτη προσδιορίζει τη συχνότητα πραγματοποίησης screening για γαστρικό καρκίνο σε άτομα που διαμένουν σε περιοχές υψηλού ρίσκου όπως είναι η Κορέα, η Ιαπωνία και η Κίνα. Η δεδομένη μελέτη πραγματοποιήθηκε στο National Cancer Center στην Κορέα.

Ο υπεύθυνοι μελέτησαν 2.485 ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με γαστρικό καρκίνο στο δεδομένο Κέντρο. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στις ακόλουθες επτά ομάδες, βάσει των χρονικών διαστημάτων μεταξύ της ενδοσκόπησης κατά την οποία ανιχνεύθηκε ο γαστρικός καρκίνος και της αμέσως προηγούμενης ενδοσκόπησης: 1 έτος, 2 έτη, 3 έτη, 4 έτη, 5 έτη, άνω των 5

ετών και σε άτομα που δεν υποβλήθηκαν ποτέ σε screening. Στην Κορέα, προτείνεται η πραγματοποίηση screening κάθε 2 έτη για άτομα των 40 ετών και άνω.

Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι τα στάδια του γαστρικού καρκίνου κατά την διάγνωση ήταν παρόμοια για τα χρονικά διαστήματα πραγματοποίησης screening μεταξύ του 1 και 3 ετών. Πάντως, το στάδιο της νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερο για τα χρονικά διαστήματα πραγματοποίησης screening ανά 4 έτη και άνω.

Σύμφωνα με τον υπεύθυνο της μελέτης: «*Η βέλτιστη στρατηγική screening φαίνεται να είναι κάθε 3 χρόνια. Είναι πιθανό, η νόσος να είναι πιο προχωρημένη κατά την διάγνωση, όταν πραγματοποιείται screening που ξεπερνά τα 3 έτη, όμως η συχνότερη πραγματοποίηση screening – νωρίτερα από 3 έτη - δεν φαίνεται να είναι περισσότερο ωφέλιμη. Στην περίπτωση όμως που υπάρχει στην οικογένεια άτομο με γαστρικό καρκίνο, μπορεί να χρειάζεται screening πιο συχνά, σε λιγότερο από 3 έτη. Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του στομάχου, είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν πιο προχωρημένο στάδιο κατά την διάγνωση, εάν πραγματοποιούσαν το screening κάθε 3 έτη σε σύγκριση με την πραγματοποίηση screening ανά έτος».*

*Gastroenterology/Cancer/Oncology News, 16/7/2012*

### Βλάβες του DNA σε άνδρες καπνιστές κληρονομούνται στους απογόνους τους



Νέα έρευνα που δημοσιεύτηκε online στο περιοδικό FASEB και η οποία χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση, αναφέρει ότι τα παιδιά μπορούν να κληρονομήσουν DNA που έχει υποστεί βλάβες εάν οι πατεράδες τους κάπνιζαν το χρονικό διάστημα που έγινε η σύλληψη, αυξάνοντας το ρίσκο τους ν' αναπτύξουν νόσους όπως ο καρκίνος. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το University of Bradford's Division of Medical Sciences, παρατήρησε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αλλαγών DNA στο σπέρμα των πατεράδων που κάπνιζαν και αλλαγών DNA στα νεογέννητα τέκνα τους, υποδεικνύοντας ότι τα παιδιά μπορεί να είναι σε αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης γονιδιακών νόσων εάν κληρονομήσουν αυτές τις γονιδιακές αλλαγές.

Αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα αναφέρουν ότι οι απόγονοι μπορούν να κληρονομήσουν αλλαγές του DNA ως αποτέλε-

σμα της έκθεσης του πατέρα σε κάπνισμα, αυτή όμως είναι η πρώτη μελέτη που διερευνά αυτή την επίδραση του καπνίσματος σε ανθρώπους. Σε μελέτες με ανθρώπους, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να προσδιοριστεί εάν οι κληρονομούμενες γονιδιακές αλλαγές έχουν προκληθεί από την έκθεση στο τσιγάρο της μητέρας ή του πατέρα. Μια άλλη πρόκληση είναι να προσδιοριστεί εάν αυτές οι αλλαγές επηρεάζονται από άλλους παράγοντες όπως το περιβάλλον, τη διατροφή ή το αλκοόλ.

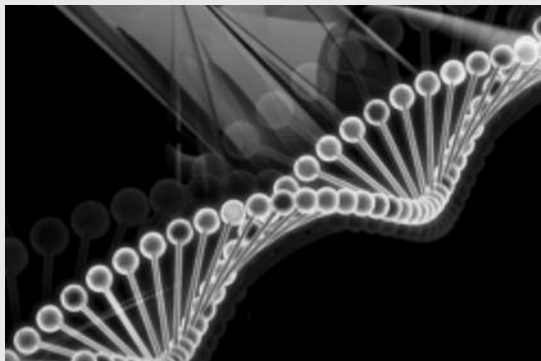
Στην μελέτη εντάχθηκαν οικογένειες από το Bradford (Β. Αγγλία) και από το Ηράκλειο, Κρήτης. Μέσω των ερωτηματολογίων, οι ερευνητές κατέγραψαν πληροφορίες για το μοντέλο ζωής και εργασίας, και τις περιβαλλοντολογικές εκθέσεις αυτών των οικογενειών – όλοι, παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το DNA. Δύο ευαίσθητοι βιοδείκτες χρησιμοποιήθηκαν για να μετρήσουν ρήγματα μονής και διπλής έλικας του DNA στο αίμα και στο σπέρμα του πατέρα το χρονικό διάστημα κοντά στην σύλληψη, και της μητέρας, καθώς και στο αίμα του ομφάλιου λώρου από τη γέννα.

Οι ερευνητές πραγματοποίησαν συνδυασμένη ανάλυση των εκθέσεων και των βιοδεικτών DNA ώστε να διαχωρίσουν τον ρόλο των διαφόρων εκθέσεων πριν και μετά την σύλληψη, οι οποίες θα μπορούσαν να επιφέρουν γονιδιακές μεταλλάξεις.

Σχολιάζοντας την μελέτη τους, οι υπεύθυνοι αναφέρουν: «Αιφνιδιαστήκαμε από την συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος από τον πατέρα κοντά στην σύλληψη και τις βλάβες του DNA που ανευρέθησαν στα νεογέννητα... Για να είμαστε ξεκάθαροι, αυτή η μελέτη δεν δείχνει άμεση αιτιατή συσχέτιση με καμία νόσο, αλλά είναι έκδηλο ότι το μοντέλο ζωής των ανδρών, πριν την προσπάθεια σύλληψης, μπορεί να επηρεάσει άμεσα τις γονιδιακές πληροφορίες των παιδιών τους... Συνήθως οι αντικαπνιστικές εκστρατείες στοχεύουν τις εγκύους, όμως τα ζευγάρια που προγραμματίζουν να δημιουργήσουν οικογένεια, αλλά και οι υπεύθυνοι της Δημόσιας Υγείας, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι ο πατέρας θα πρέπει να σταματήσει το κάπνισμα πριν την σύλληψη ώστε να αποφύγει να ρισκάρει την υγεία του μωρού... Επίσης, είναι σημαντικό να γνωρίζουν ότι ένα γόνιμο κύτταρο σπέρματος χρειάζεται συνήθως τρεις μήνες για ν' αναπτυχθεί, επομένως οι άνδρες θα πρέπει να διακόπτουν το κάπνισμα εκ των προτέρων, αρκετά πριν την προσπάθεια σύλληψης».

*Smoking/Fertility/Genetics News, 26/6/2012*

### Γονιδιακό τεστ προβλέπει τα θεραπευτικά αποτελέσματα του χειρουργείου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος



Μια ανάλυση που αξιολογεί την δράση 14 γονιδίων σε καρκίνου του πνεύμονος, μπορεί επακριβώς να προβλέψει ποιος ασθενής θα ανταποκριθεί καλά στο χειρουργείο και ποιος πιθανά θα αποβιώσει κατά την επόμενη 5ετία. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από το University of California, San Francisco, και δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Lancet.

Η εξέταση πραγματοποιείται μετά το χειρουργείο, στο παθολογοανατομικό εργαστήριο, όπου αναλύονται οι δομές γονιδιακής δράσης και ο παθο-

λογοανατόμος κατηγοριοποιεί το ρίσκο του ασθενούς σε χαμηλό, μεσαίο και υψηλό. Η ανάλυση αυτή, έχει διερευνηθεί εκτεταμένα σε δύο ανεξάρτητες μεγάλες τυφλές μελέτες, οι οποίες και θα δημοσιευτούν στο ίδιο περιοδικό. Η μία μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Β. Καλιφόρνια και επικύρωσε την ανάλυση των 14 γονιδίων, η οποία στη συνέχεια, επιβεβαιώθηκε περαιτέρω με την πραγματοποίηση της δεύτερης μελέτης, στην Κίνα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης στην Β. Καλιφόρνια αναφέρουν ότι το 71% των ασθενών αξιολογήθηκε ως χαμηλού ρίσκου (θανάτου πριν την 5ετία, μετά το χειρουργείο). Παρόμοια αποτελέσματα (71%) ανέφερε και η μελέτη στην Κίνα.

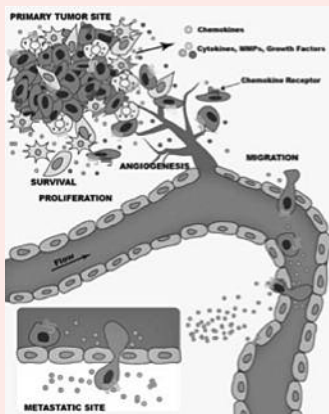
Σχολιάζοντας οι υπεύθυνοι αναφέρουν: «Η μοριακή ανάλυση ήταν ο ισχυρότερος δείκτης πρόγνωσης της θνησιμότητας στην 5ετία σε σύγκριση με τα καθιερωμένα κριτήρια όπως το φύλο, η ηλικία, κάπνισμα, μέγεθος όγκου, ακόμα και το στάδιο της νόσου, και αποδοτικότερη σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση ασθενών με νόσο σταδίου I, υψηλού ρίσκου. Η ανάλυση παρέχει προγνωστική διαφοροποίηση των ασθενών με νόσο

*πρώιμου σταδίου και μπορεί να είναι χρήσιμη στον προσδιορισμό της πιο ορθής εφαρμογής των θεραπευτικών κατευθυντήριων οδηγιών με σκοπό τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων».*

Η ίδια ομάδα ερευνητών προετοιμάζει μια προοπτική μελέτη, στην οποία θα συμμετέχουν τα άτομα που αναγνωρίστηκαν ως υψηλού ρίσκου μέσω του δεδομένου γονιδιακού τεστ. Στην μελέτη, τα άτομα αυτά θα τυχαιοποιηθούν σε δύο ομάδες – χημειοθεραπείας ή παρακολούθησης.

*Lung Cancer/Genetics News, 27/1/2012*

### Ποια σήματα χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα παχέως εντέρου για να εξαπλωθούν πέρα από την πρωτοπαθή εστία



Η μελέτη αυτή έρχεται για να ρίξει φως σε ένα σημαντικό ερώτημα: πως τα καρκινικά κύτταρα δημιουργούν μονοπάτια σηματοδότησης για να μεταναστεύουν από την πρωτοπαθή εστία και να κάνουν μεταστάσεις σε άλλα μέρη του σώματος. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Cancer Cell και πραγματοποιήθηκε από το Technische Universitat Munchen's Klinikum και το Helmholtz Zentrum Munchen της Γερμανίας.

Στη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν καρκινικές κυτταρικές σειρές και ιστός παχέως εντέρου από πειραματόζωα (ποντίκια) και ανθρώπους, παρατηρήθηκε ότι τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα παχέως εντέρου απελευθερώνουν μια χημειοκίνη που λέγεται CCL2.

*«Η CCL2 δρα περίπου σαν την ηλεκτρονική κάρτα που χρησιμοποιούμε για να εισέλθουμε στο δωμάτιο ενός ξενοδοχείου, εκτός του ότι χρησιμοποιεί χημικά σήματα. Όταν η CCL2 προσδέσει στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, στέλνει ένα σήμα στον αντίστοιχο υποδοχέα (CCR2). Αυτός 'ανοίγει την πόρτα' αφού καθιστά τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαπερατά: δημιουργεί ένα μονοπάτι για να ταξιδέψουν τα καρκινικά κύτταρα διαμέσω των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων προς τον παρακείμενο ιστό»,* σχολιάζουν οι υπεύθυνοι της μελέτης.

Το γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν χημειοκίνες δεν είναι καινούργιο. Μέχρι όμως την παρούσα μελέτη, οι ερευνητές εστιάζονταν κυρίως στο πως τα μακροφάγα του ανοσοποιητικού συστήματος τις χρησιμοποιούν για να εντοπίζουν και να καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα. *«Ανακαλύπτοντας αυτόν το νέο ρόλο των χημειοκινών, πιθανά να έχουμε ανακαλύψει μια νέα θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου. Παραδείγματος χάριν η μέτρηση των επιπέδων των χημειοκινών του όγκου θα μπορούσε να αποτελέσει έναν δείκτη για τις πιθανότητες ή για το πόσο γρήγορα ένας πρωτοπαθής όγκος μπορεί να εξαπλωθεί σε άλλα όργανα. Επιπλέον, η δυνατότητα να μπλοκάρεται ο υποδοχέας της χημειοκίνης CCR2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μας δίνει έναν νέο τρόπο αποτροπής της μετάστασης πριν και μετά το χειρουργείο».*

Προς το παρόν, οι υπεύθυνοι μελετούν τα ευρήματά τους πιο διεξοδικά ενώ στην συνέχεια θα διερευνήσουν εάν αυτά ισχύουν και για άλλους τύπους καρκίνου.

*Biology/Biochemistry/Colorectal Cancer News, 11/7/2012*

## ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΡΟΣΟΔΙ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟ 2011: ΕΤΗΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΗΣ AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

<sup>1</sup>Π. Γκινόπουλος, <sup>1</sup>Μ. Σουγλήρη,  
<sup>2</sup>Φ. Καρβελάς, <sup>3</sup>Στ. Κοκκινόπουλος,  
<sup>2</sup>Β. Αλιβιζάτος

<sup>1</sup>Μ.ΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών  
<sup>2</sup>Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών  
<sup>3</sup>Ακτινολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Άργους

## CLINICAL CANCER ADVANCES 2011: ANNUAL REPORT FROM THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

<sup>1</sup>P. Ginopoulos, <sup>1</sup>M. Sougleri,  
<sup>2</sup>F. Karvelas, <sup>3</sup>S. Kokkinopoulos,  
<sup>2</sup>V. Alivizatos

<sup>1</sup>Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras  
<sup>2</sup>Surgery Clinic, General Hospital of Patras  
<sup>3</sup>Dept of Radiology, General Hospital of Argos

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κάθε χρόνο η American Society of Clinical Oncology (ASCO) πραγματοποιεί μια ανεξάρτητη επισκόπηση των εξελίξεων στην κλινική έρευνα του καρκίνου για να αναγνωρίσει εκείνες τις εξελίξεις που έχουν την μεγαλύτερη δυναμική επίδραση στις ζωές των ασθενών. Για το 2011 αναγνωρίστηκαν 54 σημαντικές μελέτες εκ των οποίων οι 12 θεωρούνται κύρια επιτεύγματα.

Οι μελέτες αφορούν εξελίξεις στην πρόληψη και το screening του καρκίνου, με αναφορά στη μελέτη ορόσημο για το screening του καρκίνου του πνεύμονος, στην αντιμετώπιση δύσκολων καρκίνων, όπως το μελάνωμα και το νευροβλάστωμα, στην πρόληψη των υποτροπών σε διάφορους τύπους καρκίνου όπως στο γαστρεντερικό, λευχαιμία και στον καρκίνο του μαστού, στην έγκριση νέων φαρμάκων για το μελάνωμα, τον καρκίνο του πνεύμονος και του προστάτη, και άλλα θέματα.

Επίσης, γίνεται αναφορά σε ειδική έκθεση της Επιτροπής Πρόληψης των ΗΠΑ, η οποία τοποθετείται ενάντια του τακτικού screening με PSA για τον καρκίνο του προστάτη.

### ABSTRACT

Each year, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) conducts an independent review of advances in clinical cancer research to identify those that have the greatest potential impact on patient's lives. For 2011, 54 significant studies were featured including 12 that are considered major advances.

Studies concern advances in cancer prevention and screening, including a landmark study about lung cancer screening, hard-to-treat cancers, i.e. melanoma and neuroblastoma, recurrence prevention in several cancer types, i.e. gastrointestinal cancer, leukemia and breast cancer, new drug approval for melanoma, lung cancer and prostate cancer, and other issues.

A special report where a US panel recommends against routine use of PSA in prostate cancer screening is also included.

## ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

**Κ**ατά το 2011, εγκρίθηκε από τον FDA ένας συνδυασμός αντισώματος – φαρμάκου μετά την ανταπόκριση που καταγράφηκε σε αρκετές μελέτες για την πλειοψηφία των ασθενών με λέμφωμα. Σε μια άλλη μελέτη, επιτεύχθηκε ανταπόκριση σε ασθενείς με μυελοϊνωση μέσω ενός φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας της JAK.

### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Μελέτες συνδυασμού ενός αντισώματος – φαρμάκου επιδεικνύουν μείωση του όγκου σε ασθενείς με λέμφωμα.** Παρότι το λέμφωμα Hodgkin's και το αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα, είναι οι πιο συνήθεις τύποι καρκίνου που εκφράζουν το πρωτεϊνικό αντιγόνο CD30, προηγούμενες προσπάθειες στόχευσης αυτής της πρωτεΐνης έχουν αποτύχει.

Νεότερα δεδομένα από τρεις μελέτες έδειξαν ότι ένας συνδυασμός αντισώματος - φαρμάκου (brentuximab vedotin) έναντι του CD30, αύξησε την ανταπόκριση σε ασθενείς με τους δύο προαναφερόμενους τύπους καρκίνου, που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα στις κλασικές θεραπείες. Το brentuximab αποτελείται από ένα αντίσωμα το οποίο κατευθύνεται έναντι της πρωτεΐνης CD30, και το οποίο συνδέεται, σε χημικό επίπεδο, με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο monomethyl auristatin E, το οποίο ως μονοθεραπεία είναι ιδιαίτερα τοξικό. Ο συνδυασμός αυτός, σχεδιάστηκε έτσι ώστε να προσδένεται απευθείας στα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν την πρωτεΐνη CD30, χωρίς να επηρεάζει τα φυσιολογικά.

Το brentuximab vedotin, εγκρίθηκε το 2011, βάσει αποτελεσμάτων μελετών φάσεως II, για ασθενείς με ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin's και αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα<sup>1</sup>. Συνοπτικά τα αποτελέσματα των μελετών είναι τα κάτωθι:

- Σε πολυκεντρική μελέτη φάσεως I, το brentuximab χορηγήθηκε σε 45 ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς αιματολογικούς καρκίνους, θετικούς για CD30 - κυρίως με λέμφωμα Hodgkin's και αναπλαστικό μεγαλοκυττα-

ρικό λέμφωμα. Παρατηρήθηκε μείωση του όγκου στους 36 (86%) από τους 42 αξιολογησίμους ασθενείς<sup>2</sup>.

- Στη μια εκ των δύο μελετών φάσεως II, χορηγήθηκε brentuximab σε 102 ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό λέμφωμα Hodgkin's. Το 75% των ασθενών παρουσίασε μείωση των όγκων τουλάχιστον κατά το ήμισυ του αρχικού τους μεγέθους<sup>3</sup>.
- Στην δεύτερη μελέτη φάσεως II, στην οποία συμμετείχαν 58 ασθενείς με αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα, το 87% αυτών παρουσίασε μείωση των όγκων τους τουλάχιστον κατά το ήμισυ του αρχικού τους μεγέθους, ενώ το 57% των ασθενών παρουσίασε ολική ανταπόκριση<sup>4</sup>. Οι πιο συνήθεις παρενέργειες του συνδυασμού ήταν διάρροια, καταβολή, ναυτία και περιφερική νευροπάθεια.

**Αναστολέας της JAK βελτιώνει τα ποσοστά ανταπόκρισης ασθενών με υψηλού ρίσκου μυελοϊνωση.** Η μυελοϊνωση προκαλεί αναιμία και άλλα συμπτώματα όπως κόπωση, απώλεια βάρους, διόγκωση σπλήνας, ενώ άνω του 25% των ασθενών θα παρουσιάσει οξεία μυελοειδή λευχαιμία και ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Παρόλο που η μεταμόσχευση μυελού των οστών παραμένει η μοναδική δυνητική θεραπεία, ελάχιστοι ασθενείς είναι επιλέξιμοι. Άλλες θεραπείες όπως η υδροξουρία, μειώνουν τα συμπτώματα, δεν οδηγούν όμως σε ίαση.

Τα αποτελέσματα δύο τυχαίοποιημένων μελετών φάσεως III αναφέρουν ότι ο αναστολέας της κινάσης Janus (JAK), η ρουξολιτινίμη (ruxolitinib) βελτιώνει τα ποσοστά ανταπόκρισης και τα συμπτώματα της νόσου σε τρεις μορφές μυελοϊνωσης. Οι μελέτες COMFORT I και COMFORT II (Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment) αποτελούν τις πρώτες, εξ όσον γνωρίζουμε, τυχαίοποιημένες μελέτες για την μυελοϊνωση, και τα αποτελέσματα τους υπόσχονται να αλληλάξουν την καθιερωμένη αντιμετώπιση της νόσου. Ενώ η μέση ολική επιβίωση μπορεί να υπερβεί την 5ετία, ασθενείς με τύπους υψηλού ρίσκου μυελοϊνωσης επιβιώνουν κατά μέσο όρο 2-4 χρόνια μετά την διάγνωση. Οι μισοί περίπου ασθενείς φέρουν μια μετάλλαξη στο γονίδιο JAK2,

αν και πολλοί περισσότεροι μπορεί να έχουν ένα ενεργό μονοπάτι σηματοδότησης του JAK. Η ρουξολιτινίμη αναστέλλει αμφότερα τα JAK 1 και 2. Η μελέτη COMFORT II συνέκρινε τη ρουξολιτινίμη έναντι της βέλτιστης διαθέσιμης θεραπείας, σε ενήλικες με πρωτοπαθή μυελοϊνώση και μυελοϊνώση μετά από ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία ή ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία. Στη μελέτη εντάχθηκαν 219 ασθενείς μεσαίου ή υψηλού ρίσκου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ρουξολιτινίμη (n=146) ή βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία (n=73). Η ανταπόκριση μετρήθηκε βάσει της μείωσης του μεγέθους της σπλήνας κατά 35%. Σαράντα οκτώ εβδομάδες αργότερα, παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους της σπλήνας στο 28.5% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο σε σύγκριση με το 0% των ασθενών που δεν έλαβαν το φάρμακο<sup>5</sup>.

Στην μελέτη COMFORT I, η ρουξολιτινίμη συγκρίθηκε με placebo σε 309 ασθενείς με τους ίδιους τρεις τύπους μυελοϊνώσης. Σε μια μέση παρακολούθηση των 32 εβδομάδων, το 42% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο επέδειξε μια μείωση του μεγέθους της σπλήνας κατά 35% μετά από 24 εβδομάδες σε σύγκριση με το 1% των ασθενών που έλαβαν placebo. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων (κόπωση, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, οστικά άλγη)<sup>6</sup> στην πλειοψηφία των ασθενών που έλαβε ρουξολιτινίμη.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σημαντικές εξελίξεις προέρχονται από μια μελέτη, η οποία υποδεικνύει έναν νέο δυνητικό ρόλο των αναστολέων αρωματάσης στη μείωση του ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, και από μια μελέτη που υποδεικνύει το όφελος της εκτεταμένης ακτινοθεραπείας στους λεμφαδένες μετά από ογκοεκτομή. Δύο άλλες μελέτες επέδειξαν την αξία του συνδυασμού στοχευμένων φαρμάκων με χημειοθεραπεία σε γυναίκες με νόσο σταδίου II και III και θετικό HER2. Επίσης, μια τυχαιοποιημένη μελέτη για έναν αναστολέα πολυμεράσης, επέδειξε την αναποτελεσματικότητα του στον μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, παρά τα πρώιμα θετικά αποτελέσματα.

## Κύρια επιτεύγματα

**Η εξεμεστάνη (exemestane) μειώνει σημαντικά το ρίσκο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού ρίσκου.** Μολονότι η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη, έχουν εγκριθεί για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού ρίσκου, μόνο το 4% - από τα σχεδόν 2 εκατομμύρια γυναικών στις ΗΠΑ που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από αυτά-, λαμβάνει όποιο από τα δύο φάρμακα λόγω ανησυχιών για το αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου και θρόμβων.

Κατά το 2011, μια μελέτη φάσεως III επέδειξε ότι ο αναστολέας αρωματάσης εξεμεστάνη (aromasin), μειώνει σημαντικά το ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού ρίσκου<sup>7</sup>. Οι αναστολείς αρωματάσης, οι οποίοι δρουν διαφορετικά από την ταμοξιφαίνη αποτρέποντας τη σύνθεση οιστρογόνων, έχουν αποδειχθεί ανώτεροι της ταμοξιφαίνης στην πρόληψη υποτροπών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Η μελέτη MAP.3 (Mammary Prevention Trial.3), συμπεριέλαβε 4.560 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ηλικίας 60 ετών και άνω. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 3 ετών, στην ομάδα που λάμβανε εξεμεστάνη παρατηρήθηκε μείωση των διηθητικών καρκίνων της τάξεως του 65% και μείωση των διηθητικών καρκίνων του μαστού και των πορογενών καρκινωμάτων in situ κατά 60%, καθώς και λιγότερες προκαρκινικές καταστάσεις.

**Η προσθήκη ακτινοβολίας στους περιοχικούς λεμφαδένες μειώνει τις υποτροπές σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου.** Η συνήθης αντιμετώπιση γυναικών με καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες περιλαμβάνει χειρουργείο διατήρησης του μαστού μαζί με αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων, ακολουθούμενο από ακτινοβολία σε όλο τον μαστό για μείωση των πιθανοτήτων υποτροπής. Εάν δε, η ασθενής θεωρείται υψηλού ρίσκου για υποτροπή (π.χ. μετάσταση σε άνω των τριών μασχαλιαίων λεμφαδένων) λαμβάνει ακτινοβολία σε όλη την περιοχή (ακτινοβολία στους περιοχικούς λεμφαδένες). Αντίθετα, στην περίπτωση

των γυναικών με 1-3 θετικούς λεμφαδένες, το όφελος από την προσθήκη ακτινοβολίας στους περιοχικούς λεμφαδένες δεν έχει διευκρινιστεί.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III έδειξε ότι η συμπληρωματική ακτινοβολία στους περιοχικούς λεμφαδένες μειώνει τις υποτροπές<sup>8</sup> σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου με 1-3 θετικούς λεμφαδένες (ή υψηλού ρίσκου με αρνητικούς λεμφαδένες). Στη μελέτη συμμετείχαν 1.832 γυναίκες, από τις οποίες, οι περισσότερες (85%) είχαν 1-3 θετικούς λεμφαδένες ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (10%) ήταν υψηλού ρίσκου με αρνητικούς λεμφαδένες. Όλες οι γυναίκες είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο διατήρησης μαστού και επικουρική χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία. Οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ακτινοθεραπεία μόνο στο μαστό, ή ακτινοθεραπεία στο μαστό και τους περιοχικούς λεμφαδένες.

Μετά την πάροδο 5ετίας, το 90% των γυναικών που έλαβε ακτινοβολία στους περιοχικούς λεμφαδένες δεν παρουσίασε υποτροπή σε σύγκριση με το 84% που είχε λάβει ακτινοβολία μόνο στον μαστό. Επίσης, στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ακτινοβολία στους περιοχικούς λεμφαδένες, παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών κοντά στην εστία (3% έναντι 6%) και σε άλλα μέρη του σώματος (8% στην 5ετία σε σύγκριση με το 13% της άλλης ομάδας). Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους Ακτινοθεραπευτές να συζητούν με τους ασθενείς τους για ένα πιο διευρυμένο πεδίο ακτινοβολίας με σκοπό τη μείωση του ρίσκου υποτροπής.

### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Η στόχευση του HER2 με συνδυασμό φαρμάκων είναι πιο αποτελεσματική από την στόχευση με μονοθεραπεία.** Παρότι το μονοκλωνικό αντίσωμα τραστοζουμάμπη (trastuzumab) είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση πολλών ασθενών με καρκίνο του μαστού, θετικό στην πρωτεΐνη HER2, ένας σημαντικός αριθμός περιπτώσεων είτε δεν ανταποκρίνεται ή κάποια στιγμή θα παρουσιάσει ανθεκτικότητα. Στην προσπάθεια, λοιπόν, βελτίωσης ή παράτασης της ανταπόκρισης, διεξήχθησαν μελέτες για την διερεύνηση της διπλής στόχευσης

του HER2, προσθέτοντας στην τραστοζουμάμπη ένα ή περισσότερα φάρμακα που στοχεύουν το HER2. Αυτή η στρατηγική φάνηκε αποτελεσματική σε δύο μελέτες (2011), και έτσι, άλλες μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και διάρκεια (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation [ALTTO] and Neo-ALTTO), βρίσκονται σε εξέλιξη για να αξιολογήσουν εάν αυτή η προσέγγιση παρατείνει την επιβίωση όταν δίδεται επικουρικά.

**Στη μελέτη CHER-LOB<sup>9</sup> (Herceptin and Lapatinib in Operable Breast Cancer) φάσεως II, παρατηρήθηκε ότι γυναίκες με καρκίνο του μαστού σταδίου II ή III, οι οποίες υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ανταποκρίθηκαν καλύτερα σε θεραπεία με συνδυασμό τραστοζουμάμπης και λαπατινίμπης (lapatinib), ενός αναστολέα τυροσινικής κινάσης, σε σύγκριση με θεραπεία με λαπατινίμπη ή τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Ολική ανταπόκριση (μαστός και μασχαλιαίοι λεμφαδένες) παρατηρήθηκε στις 121 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Επίσης, παρατηρήθηκαν τα εξής ποσοστά ολικής ανταπόκρισης σε παθολογοανατομικό επίπεδο: 28% για την ομάδα που έλαβε τραστοζουμάμπη, 32% για την ομάδα με την λαπατινίμπη και 48% για την ομάδα που έλαβε και τα δύο φάρμακα.**

Μια δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II, η Neosphere<sup>10</sup> (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation), έδειξε ότι ο συνδυασμός δοσεταξέλης και των μονοκλωνικών αντισωμάτων περτουζουμάμπη (pertuzumab) και τραστοζουμάμπη είναι πιο αποτελεσματικός στον καρκίνο του μαστού, με θετικό HER2 σε σύγκριση με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και ενός εκ των δύο αυτών αντισωμάτων. Στην μελέτη, 417 γυναίκες, με καρκίνο του μαστού, σταδίου II ή III και θετικό HER2, τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες, για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των δύο αντισωμάτων HER2 με ή χωρίς δοσεταξέλη πριν το χειρουργείο. Η μελέτη αναφέρει ότι η θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη επέφερε ολική παθολογοανατομική ανταπόκριση της τάξεως του 46% σε σύγκριση με το 24%

του συνδυασμού περτουζουμάμπης- δοσεταξέλης, το 29% του συνδυασμού τραστουζουμάμπης – δοσεταξέλης (σάνταρντ θεραπεία) και το 18% της τραστουζουμάμπης με την περτουζουμάμπη.

**Αναστολέας του PARP δεν βελτιώνει την επιβίωση στον μεταστατικό, τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού.** Οι αναστολείς του PARP στοχεύουν ένα βασικό ένζυμο που εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA, ιδιαίτερα στα καρκινικά κύτταρα. Μολονότι αναστολείς του PARP έδειξαν θετικά αποτελέσματα στον καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών και σε άλλους καρκίνους, σε πρώιμες μελέτες, κανένας αναστολέας του PARP δεν έχει εγκριθεί ως αντικαρκινική θεραπεία. Σε πρώιμη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως II, η προσθήκη του αναστολέα του PARP, ινιπαρίμπη (iniparib) σε χημειοθεραπευτικό σχήμα με γεμισταβίνη και καρμποπλάτινη, βελτίωσε τα ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου και συνολικής επιβίωσης σε 123 γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, τριπλά αρνητικό (έναν ιδιαίτερα επιθετικό και δύσκολο, θεραπευτικά, καρκίνο, όπου απουσιάζουν υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, και δεν υπερεκφράζεται η πρωτεΐνη HER2). Η συνολική επιβίωση αυξήθηκε από 8 μήνες, με την γεμισταβίνη-καρμποπλάτινη, σε 12 μήνες, με την προσθήκη της ινιπαρίμπης. Παρόλα αυτά, το 2011, μια μεγαλύτερη μελέτη φάσεως III, δεν επιβεβαίωσε αυτά τα αποτελέσματα. Στη μελέτη, 519 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, τριπλά αρνητικό, σταδίου IV, τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν γεμισταβίνη/καρμποπλάτινη ή γεμισταβίνη/καρμποπλάτινη/ινιπαρίμπη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν ότι η προσθήκη της ινιπαρίμπης δεν βελτίωσε την επιβίωση<sup>11</sup>.

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα αυτών των μελετών, υπογραμμίζουν την ανάγκη για διεξαγωγή προσεκτικά ελεγχόμενων μελετών με σκοπό την αποσαφήνιση θετικών αποτελεσμάτων σε μια προκαταρκτική μελέτη. Επίσης, για την καλύτερη κατανόηση της δυναμικής χρήσης των αναστολέων του PARP σε αυτόν τον τύπο καρκίνου του μαστού, και για την αναγνώριση της ομάδας ασθενών που θα ωφεληθεί από τους αναστολείς του PARP, απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

## ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι εξελίξεις για το ΚΝΣ αναφέρονται στη δυναμική χρήση ενός γονιδίου ως προγνωστικού δείκτη και την προληπτική αξία τεσσάρων βιοδεικτών για τα θεραπευτικά αποτελέσματα στο γλοιοβλάστωμα, καθώς και στον ρόλο που φαίνεται να έχει ένα δεδομένο γονίδιο στην ανάπτυξη του γλοιοβλάστωματος. Τέλος, γονιδιακές μεταλλάξεις που αναγνωρίστηκαν στο μυελοβλάστωμα μπορεί να οδηγήσουν σε εξατομικευμένες θεραπείες.

### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Μελέτη υποδεικνύει βιοδείκτη για την πρόγνωση της επιβίωσης στο γλοιοβλάστωμα.** Η πρόγνωση ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα είναι φτωχή, και εις έτι, είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς με γλοιοβλάστωμα θα ανταποκριθούν σε ακτινοβολία και σε επικουρική χημειοθεραπεία με τεμοζολαμίδη (temozolamide). Κάποιες μελέτες έχουν υποδείξει ότι ασθενείς των οποίων το γλοιοβλάστωμα φέρει το σιωπηλό γονίδιο MGMT (methyl guanine methyl transferase) έχουν καλύτερη επιβίωση και ότι εντατική θεραπεία με τεμοζολαμίδη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ενζύμου MGMT (στο γλοιοβλάστωμα, το MGMT είναι σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση ανθεκτικότητας στην χημειοθεραπεία).

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III, η οποία διεξήχθη από το Radiation Therapy Oncology Group του NCI, έδειξε ότι εντατική τεμοζολαμίδη μαζί με σάνταρντ ακτινοθεραπεία, σε σύγκριση με το σχήμα σε σάνταρντ δόσεις, δεν παρέτεινε την επιβίωση σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα<sup>12</sup>. Στην μελέτη όμως παρατηρήθηκε ότι η κατάσταση του γονιδίου MGMT προέβλεψε την ολική επιβίωση, επιβεβαιώνοντας την προγνωστική αξία του. Όταν οι όγκοι αναλύθηκαν για παρουσία MGMT, βρέθηκε ότι οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι ενείχαν σιωπηλό MGMT, είχαν καλύτερη ολική επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν (21 μήνες έναντι 14).

Σε συμπληρωματική μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν τα δείγματα από την προηγούμενη μελέτη, αξιολογήθηκαν αναδρομικά τέσσερις

βιοδείκτες ή ομάδες βιοδεικτών και επέδειξαν την αξία τους στην πρόβλεψη των κλινικών αποτελεσμάτων στο γλιοβλάστωμα<sup>13</sup>. Η χρήση αυτών των βιοδεικτών θα μπορούσε να βελτιώσει τον τρόπο κατηγοριοποίησης των γλιοβλάστωματων κατά ρίσκο και να οδηγήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών.

**Απουσία γονιδίου σχετίζεται με φτωχή επιβίωση στο γλιοβλάστωμα.** Οι μελέτες αναφέρουν ότι όλες σχεδόν οι περιπτώσεις γλιοβλάστωματος φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Εις έτι, η στόχευση αυτού του μονοπατιού δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

Μια νέα μελέτη έδειξε ότι η διαγραφή του NFKBIA, ενός γονιδίου που αναστέλλει το μονοπάτι σηματοδότησης του EGFR, επηρεάζει τον σχηματισμό του όγκου, ενισχύει την ανθεκτικότητα στην χημιοθεραπεία και επιδεινώνει την επιβίωση. Κατ' επέκταση, το δεδομένο γονίδιο μπορεί να αποτελέσει στόχο για θεραπεία<sup>14</sup>. Στη μελέτη αναφέρεται ότι ασθενείς με ανώμαλο EGFR ή NFKBIA είχαν σημαντική βραχύτερη επιβίωση, παρά την θεραπεία, σε σύγκριση με ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν είχαν όποια από αυτές τις γονιδιακές ανωμαλίες. Σε προηγούμενη μελέτη, οι δεδομένοι ερευνητές είχαν παρατηρήσει ότι τα γλιοβλάστωμα με χαμηλή έκφραση NFKBIA ήταν ανθεκτικά στην θεραπεία με τεμοζολαμίδη. Στην παρούσα μελέτη, αναλήθηκαν 790 δείγματα όγκου από ασθενείς με γλιοβλάστωμα, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί μεταξύ των ετών 1989-2009, και συγκρίθηκαν με δείγματα από 570 τρέχοντες ασθενείς με γλιοβλάστωμα. Τα αποτελέσματα αναφέρουν ότι σε υψηλό ποσοστό των δειγμάτων (25%) ανευρέθησαν διαγραφές του NFKBIA. Επίσης, επιβεβαιώθηκαν προηγούμενα ευρήματα για το EGFR, αφού αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις του γονιδίου στο περίπου ένα τρίτο των δειγμάτων. Ανώμαλες εκφράσεις στο NFKBIA έχουν βρεθεί και σε άλλους καρκίνους, όμως αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εμπλέκει την διαγραφή του NFKBIA με την ανάπτυξη γλιοβλάστωματος.

Η ανακάλυψη του ρόλου της διαγραφής του NFKBIA στο γλιοβλάστωμα, και η επίδρασή του στην επιβίωση, θα μπορούσε δυνητικά να βελτιώσει

την ικανότητα καθορισμού της πρόγνωσης των ασθενών και μπορεί, κατ' επέκταση, να κατέχει κάποιο ρόλο στην επιλογή της πιο αποτελεσματικής θεραπείας.

**Μοριακή ανάλυση του μυελοβλάστωματος αποκαλύπτει νέα δομή μετάλλαξης που μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένες θεραπείες.** Οι όγκοι εγκεφάλου αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στην παιδική ηλικία, με το μυελοβλάστωμα να αποτελεί την πιο συνήθη μορφή καρκίνου του εγκεφάλου στα παιδιά (25% των παιδιατρικών καρκίνων εγκεφάλου). Τα δύο τρίτα σχεδόν των ασθενών αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, όμως οι θεραπείες (συμπεριλαμβανομένου της ακτινοθεραπείας) επιδρούν στην μαθησιακή και γνωστική λειτουργία.

Σε μια νέα μελέτη, αναλήθηκαν οι πιο συνήθεις γονιδιακές μεταλλάξεις του μυελοβλάστωματος, καθιστώντας το έτσι, τον πρώτο παιδιατρικό συμπαγές όγκο που έχει αναλυθεί γονιδιακά<sup>15</sup>. Η ανάλυση των σύνθετων ευπαθών γονιδίων του μυελοβλάστωματος και άλλων παιδιατρικών καρκίνων, μπορεί να οδηγήσει σε πιο ορθή μοριακή ταξινόμηση της νόσου και της πρόγνωσης της, όπως επίσης και στην αναγνώριση μοριακών στόχων, οδηγώντας σε πιο εξατομικευμένη θεραπεία. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για τους παιδιατρικούς καρκίνους του εγκεφάλου, για τους οποίους κάποιες θεραπείες, ιδιαίτερα η ακτινοθεραπεία, μπορεί να είναι ιδιαίτερα τοξικές. Στη μελέτη βρέθηκαν μεταλλάξεις σε δύο επικρατούντα γονίδια (MLL2, MLL3), τα οποία πιθανά εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου, και ότι, συνολικά, το μυελοβλάστωμα, είχε λιγότερες μεταλλάξεις από άλλες μορφές συμπαγών όγκων. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών πιθανά οδηγήσουν στην ανάπτυξη φαρμάκων που θα στοχεύουν αυτά τα γονίδια.

#### ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Κατά το 2011, δημοσιεύθηκαν νέα δεδομένα που υποστηρίζουν την παρατεταμένη χρήση φαρμάκου στο GIST, και εγκρίθηκαν, από τον FDA, τρία νέα φάρμακα, τα οποία παρατείνουν την επιβίωση σε καρκίνους του γαστρεντερικού.

**Κύρια επιτεύγματα**

**Η τριετής θεραπεία με ιματινίμη (imatinib) βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με GIST υψηλού ρίσκου υποτροπής.** Η επιβίωση των ασθενών με GIST, έχει βελτιωθεί σημαντικά με την χορήγηση του στοχευμένου αναστολέα κινάσης, ιματινίμη. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγησή του, για 1 έτος, μετεγχειρητικά, μειώνει την πιθανότητα υποτροπής, δεν έχει όμως διευκρινιστεί εάν αυτή είναι και η πιο αποτελεσματική διάρκεια χορήγησης.

Μια μελέτη φάσεως III, έδειξε ότι η 3έτης θεραπείας με ιματινίμη, σε ασθενείς με υψηλού ρίσκου GIST, βελτιώνει σημαντικά την ολική και την ελεύθερη υποτροπής επιβίωση, σε σύγκριση με την θεραπεία διάρκειας 1 έτους<sup>16</sup>. Στη μελέτη, 400 ασθενείς με GIST, υψηλού ρίσκου υποτροπής, τυχαιοποιήθηκαν, μετεγχειρητικά, για να λάβουν ιματινίμη για 1 ή 3 έτη. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 54 μηνών, παρατηρήθηκε ότι η 5ετής επιβίωση ελεύθερης υποτροπής ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε ιματινίμη για 3 χρόνια (66%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ιματινίμη για 1 έτος (48%). Ομοίως, και η 5ετής συνολική επιβίωση με ποσοστά 92% και 82% αντίστοιχα.

**Αξιοσημείωτη έρευνα**

**Έγκρίθηκε η τραστοζουμάμη (trastuzumab) για τον μεταστατικό γαστρικό καρκίνο.** Στα τέλη του 2010, το FDA ενέκρινε την τραστοζουμάμη σε συνδυασμό με την σισπλατίνη και την καπεσιταμίνη ή την φλουουρακίλη, για την θεραπεία ασθενών με γαστρικό καρκίνο, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης HER2<sup>17</sup>. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης, φάσεως III, ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer)<sup>18</sup>, στην οποία 594 ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, και υπερέκφραση του HER2, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν χημειοθεραπεία, μόνη της ή σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη. Οι ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμη και χημειοθεραπεία επιβίωσαν περισσότερο από τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (μέσο: 14 έναντι 11 μήνες). Η ToGA είναι η πρώτη μελέτη που επέφερε

μέση επιβίωση άνω του 1 έτους σε ασθενείς με αυτόν τον τύπο καρκίνου.

**Η σουνιτινίμη (sunitinib) και το εβερόλιμους (everolimus) εγκρίθηκαν για έναν σπάνιο τύπο παγκρεατικού καρκίνου.** Το 2011, ο FDA ενέκρινε τα κάτωθι φάρμακα για την θεραπεία προχωρημένων ανεγχείρητων ή μεταστατικών παγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων, τα οποία επέδειξαν να διπλασιάζουν τον χρόνο επιβίωσης ελεύθερου υποτροπής σε σύγκριση με το placebo:

- Εβερόλιμους. Η έγκρισή του βασίστηκε σε μια κλινική μελέτη των 410 ασθενών με μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο, οι οποίοι έλαβαν εβερόλιμους ή placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν εβερόλιμους είχαν μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου 11 μήνες σε σύγκριση με 5 μήνες της ομάδας που έλαβε placebo<sup>19</sup>.

- Σουνιτινίμη. Η έγκριση του φαρμάκου βασίστηκε σε δεδομένα από μια τυχαιοποιημένη μελέτη 171 ασθενών με μεταστατικούς ή τοπικά προχωρημένους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους, οι οποίοι έλαβαν σουνιτινίμη ή placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν σουνιτινίμη είχαν μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου 11 μήνες σε σύγκριση με 5 μήνες της ομάδας που έλαβε placebo<sup>20</sup>.

**ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ**

Κάποιες από τις σημαντικότερες εξελίξεις αναφέρονται στο προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και αφορούν την έγκριση δύο νέων φαρμάκων, εκ των οποίων το ένα παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη ενώ το δεύτερο προλαμβάνει ή επιβραδύνει την εμφάνιση οστικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, καθώς και την ανάδειξη νέου υποσχόμενου στοχευμένου παράγοντα για τον μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Τέλος, μελέτη προσδιορίζει την πιο αποτελεσματική θεραπεία 2<sup>ns</sup> γραμμής στο προχωρημένο καρκίνωμα νεφρού.

**Κύρια επιτεύγματα**

**Έγκριση της αμπιρατερόνης (abiraterone acetate) για ασθενείς με προχωρημένο ορμονοάντοχο**

**καρκίνο του προστάτη.** Ο FDA ενέκρινε την χορήγηση αμπιρατερόνης σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη<sup>21</sup>, διευρύνοντας τις ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν, μέχρι σήμερα, γι' αυτούς τους ασθενείς. Η αμπιρατερόνη μπλοκάρει την παραγωγή ανδρικών ορμονών ή ανδρογόνων, τα οποία ενισχύουν την ανάπτυξη καρκίνων του προστάτη.

Η έγκριση του φαρμάκου βασίστηκε σε μια μελέτη με 1.195 ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, κατά την οποία έλαβαν αμπιρατερόνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή placebo με πρεδνιζόνη<sup>22</sup>. Οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό αμπιρατερόνης-πρεδνιζόνης είχαν μια μέση ολική επιβίωση των 15 μηνών σε σύγκριση με 11 μήνες των ασθενών που έλαβαν placebo-πρεδνιζόνη. Η αμπιρατερόνη, η οποία λαμβάνεται από το στόμα, έχει πολύ καλό προφίλ ασφάλειας. Μόνο ένας άλλος παράγοντας, η καμπαζιταξέλη (cabazitaxel), ενδοφλέβιο χημειοθεραπευτικό με υψηλά ποσοστά παρενεργειών, έχει δείξει να παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην δοσεταξέλη.

#### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Ο πολυστοχευμένος παράγοντας καμποζαντινίμη (cabozantinib) δείχνει θετικά αποτελέσματα στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και βελτιώνει τις οστικές μεταστάσεις και άλγη.** Μια μελέτη φάσεως II έδειξε ότι η καμποζαντινίμη, η οποία αναστέλλει τις MET και VEGFR2 (πρωτεϊνικές κινάσες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη), αντίστροφαν ή επιβράδυναν την αύξηση του όγκου σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη<sup>23</sup>. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως τυχαίοποιημένη μελέτη διακοπής, στην οποία οι ασθενείς που παρουσίασαν μερική ανταπόκριση έλαβαν το φάρμακο για 12 εβδομάδες, αυτοί με σταθερή νόσο τυχαίοποιήθηκαν στην καμποζαντινίμη ή placebo, και αυτοί με πρόοδο νόσου αποχώρησαν από τη μελέτη.

Από τους 168 ασθενείς που εισήλθαν στην μελέτη,

οι 100 ήταν αξιολογήσιμοι, σε πρόοδο νόσου, με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Συνολικά, το ποσοστό ελέγχου της νόσου (μερική ανταπόκριση και σταθερή νόσο) στις 12 εβδομάδες ήταν 71% για τους ασθενείς που έλαβαν καμποζαντινίμη. Μείωση του όγκου παρατηρήθηκε στο 84% των ασθενών. Το ποσοστό της αντικειμενικής ανταπόκρισης (μερική και ολική ανταπόκριση), στις 12 εβδομάδες, ήταν 5%. Επίσης, οι 56 (86%) από τους 65 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που έλαβαν καμποζαντινίμη, παρουσίασαν μερική ή ολική εξάλειψη των οστικών μεταστάσεων σύμφωνα με σπινθηρογραφήματα οστών, συνοδευόμενα, συχνά, από μείωση των τιμών σε εξετάσεις αίματος, ενδεικτικών των οστικών βλαβών, και σημαντική ανακούφιση του άλγους. Μεταξύ των 28 ασθενών που λάμβαναν οπιοειδή για σοβαρά οστικά άλγη, κατά την ένταξη στην μελέτη, το 64% ανέφερε βελτίωση του πόνου και το 46% ανέφερε μειωμένη χρήση ή διακοπή των οπιοειδών.

**Πρώιμη μελέτη δείχνει ότι ο νέος πολυστοχευμένος παράγοντας καμποζαντινίμη έχει σημαντικές επιδράσεις στο μελάνωμα και άλλους προχωρημένους καρκίνους.** Μελέτη φάσεως II έδειξε ότι η θεραπεία με καμποζαντινίμη επέφερε μείωση του όγκου ή επιβράδυνση της αύξησης του όγκου σε ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου, προχωρημένου σταδίου<sup>24</sup>. Η καμποζαντινίμη στοχεύει τις MET, VEGFR2, RET, και KIT, μια ομάδα πρωτεϊνικών κινασών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη πολλών καρκίνων. Το φάρμακο είναι ιδιαίτερα δραστικό σε προχωρημένους καρκίνους του προστάτη, ωοθηκών και ήπατος, οι οποίοι παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε διαθέσιμες θεραπείες, καθώς και σε κάποιους τύπους μελανώματος όπως το οφθαλμικό μελάνωμα. Το φάρμακο επίσης κατέστηλε, εξ ολοκλήρου ή μερικώς τις οστικές μεταστάσεις σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και του μαστού καθώς και σε άλλους καρκίνους.

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μελέτη διακοπής, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο για 12 εβδομάδες. Μετά την πάροδο των 12 εβδομάδων αυτοί που παρουσίασαν ανταπόκριση συνέχισαν να

λαμβάνουν καμποζαντινίμπη. Οι ασθενείς με σταθερή νόσο τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν καμποζαντινίμπη ή placebo, και οι ασθενείς με πρόοδο νόσου αποχώρησαν από την μελέτη. Αυτός ο νέος τύπος σχεδιασμού κλινικών μελετών, αξιολογεί πιο γρήγορα την δράση παραγόντων, όπως η καμποζαντινίμπη, αναφορικά με την σταθεροποίηση της νόσου, σε σύγκριση με το παραδοσιακό μοντέλο της τυχαιοποίησης όλων των ασθενών στην πειραματική ομάδα ή στην ομάδα placebo.

**Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε μετά το πέρας της αρχικής θεραπείας των 12 εβδομάδων με καμποζαντινίμπη. Μεταξύ των 398 αξιολογήσιμων ασθενών από τους 483 που εισήλθαν στην μελέτη, με εννέα διαφορετικούς τύπους καρκίνου, το ποσοστό ανταπόκρισης (ποσοστό ασθενών με μετρήσιμη μείωση του όγκου) ήταν 9% (34 ασθενείς εκ των 398). Το ποσοστό ολικού ελέγχου της νόσου ήταν 54% (264 εκ των 483 ασθενών) την 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Τα υψηλότερα ποσοστά ελέγχου της νόσου κατά την 12<sup>η</sup> εβδομάδα ήταν 76% για τον καρκίνο το ήπατος (22 εκ των 29 ασθενών), 71% για τον καρκίνο του προστάτη (71 εκ των 100 ασθενών) και 58% για τον καρκίνο των ωοθηκών (32 εκ των 51 ασθενών). Κατά την δημοσίευση της μελέτης, 11 τουλάχιστον ασθενείς εκ των 60 ασθενών, παρέμεναν στη μελέτη, ευρισκόμενοι σε παρακολούθηση για 25-80 εβδομάδες.**

Από τους 65 αξιολογήσιμους ασθενείς με μελάνωμα την 12<sup>η</sup> εβδομάδα, το 60% είχε κάποια μείωση του όγκου με ποσοστό ελέγχου της νόσου της τάξεως του 47%. Τέτοιες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με οφθαλμικό και δερματικό μελάνωμα. Από τους ασθενείς με μελάνωμα που παρουσίασαν μια μείωση στις οστικές μεταστάσεις, πολλοί ανέφεραν και σημαντική ανακούφιση του άλγους και βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Κατά την ανάλυση, το 17% τουλάχιστον των ασθενών παρέμενε στη μελέτη με σταθερή νόσο, μετά από παρακολούθηση των 25-80 εβδομάδων και συνέχιζαν να λαμβάνουν καμποζαντινίμπη.

Η καμποζαντινίμπη φαίνεται να έχει ουσιαστική δράση στην καταστολή του καρκίνου του προστάτη και άλλων καρκίνων, καθώς και στην αντιμετώπιση του οφθαλμικού μελανώματος. η

καμποζαντινίμπη φαίνεται να είναι δραστική σε διάφορους υποτύπους μελανώματος σε αντίθεση με το στοχευμένο φάρμακο vemurafenib, το οποίο είναι αποτελεσματικό μόνο σε ασθενείς με μελάνωμα που φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου BRAF.

**Μελέτη αναγνωρίζει την πιο αποτελεσματική στοχευμένη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής για τον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού.** Μια νέα μελέτη, η πρώτη μελέτη φάσεως III για 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία στη μεταστατική νόσο-, έδειξε ότι η αξιτινίμπη (axitinib), η οποία αναστέλλει το VEGFR, βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα σε σύγκριση με την σοραφενίμπη (sorafenib)<sup>25</sup>. Στη μελέτη, 723 ασθενείς με μεταστατικό διαιγοκυτταρικό καρκίνο του νεφρού, οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει την αρχική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ως 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία αξιτινίμπη ή σοραφενίμπη. Η μελέτη αναφέρει ότι οι ασθενείς που έλαβαν αξιτινίμπη επιβίωσαν περισσότερο χωρίς πρόοδο νόσου (μέσο, 7 μήνες) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν σοραφενίμπη (μέσο, 5 μήνες). Από τους ασθενείς που έλαβαν την αξιτινίμπη, το 19% είχε κάποια μείωση του όγκου σε σύγκριση με το 9% των ασθενών που έλαβαν σοραφενίμπη.

**Έγκριση της δενοσουμάμπης (denosumab) για την πρόληψη οστικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και άλλους τύπους καρκίνου.** Ο FDA ενέκρινε τη δενοσουμάμπη τον Νοέμβριο του 2010 για την πρόληψη των οστικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, του μαστού, και άλλων τύπων καρκίνου με οστικές μεταστάσεις<sup>26</sup>. Τα οστικά συμβάματα περιλαμβάνουν κατάγματα, συμπίεση σπονδυλικής στήλης και οστικά άλγη που απαιτούν ακτινοθεραπεία. Η δενοσουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην καταστροφή των οστών από καρκίνο, την receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, ο μέσος χρόνος εμφάνισης ενός οστικού συμβάματος ήταν 21 μήνες με την δενοσουμάμπη σε σύγκριση με τους 17 μήνες με το ζολενδρονικό οξύ.

## ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Κατά το 2011, η έρευνα παρείχε δεδομένα για την χρήση δύο στοχευμένων φαρμάκων ως θεραπεία διατήρησης μετά την σπάνταρντ χημειοθεραπεία, καθώς και νέα στοιχεία για τις εσωτερικές διεργασίες των καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών, τα οποία θα καθοδηγήσουν την έρευνα και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων.

### Κύρια επιτεύγματα

*Η μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) επιβραδύνει την πρόοδο νόσου σε υποτροπιάζων καρκίνο των ωοθηκών, περιτοναίου, και σαλπίνγγων. Ο καρκίνος των ωοθηκών διαγιγνώσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, και παρά την αρχική αντιμετώπιση με χειρουργείο και χημειοθεραπεία, συνήθως υποτροπιάζει και χρήζει περαιτέρω αντιμετώπισης.*

Τα αποτελέσματα από μια τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξαν ότι γυναίκες με υποτροπιάζων καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν τον συνδυασμό μπεβασιζουμάμπης και χημειοθεραπείας βασισμένη σε πλάτινα, επιβίωσαν σημαντικά περισσότερο χωρίς πρόοδο νόσου σε σχέση με αυτές που έλαβαν μόνο την σπάνταρντ χημειοθεραπεία με βάση την πλάτινα<sup>27</sup>. Επεκτείνοντας τον χρόνο επιβίωσης των ασθενών χωρίς πρόοδο νόσου και χωρίς περαιτέρω χημειοθεραπεία, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι, ολοένα και περισσότερο, ο καρκίνος των ωοθηκών μπορεί να αντιμετωπιστεί ως μια χρόνια νόσος. Σε αυτή την περίπτωση, η μπεβασιζουμάμπη χρησιμοποιείται ως θεραπεία διατήρησης. Στην πολυκεντρική μελέτη φάσεως III, OCEANS, 484 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία (καρμποπλάτινη και γεμισταβίνη) ή placebo μαζί με το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, η μπεβασιζουμάμπη ή το placebo συνεχίστηκαν έως προόδου νόσου. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 24 μηνών, η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 12 μήνες για ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με 8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία - μια μείωση του ρίσκου προόδου νόσου της τά-

ξεως του 52%. Επίσης, το 79% των γυναικών που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη είχαν σημαντική μείωση του όγκου σε σύγκριση με το 57% των γυναικών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Η διάρκεια αυτού του αποτελέσματος ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με την μπεβασιζουμάμπη (10 έναντι 7 μήνες). Επόμενο βήμα είναι η αξιολόγηση της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην χημειοθεραπεία, και στο συνδυασμό της μπεβασιζουμάμπης με άλλες νέες θεραπείες, όπως οι αναστολείς PARP. *Η μπεβασιζουμάμπη παρατείνει την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου για κάποιους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν καρκίνο των ωοθηκών.* Προκαταρκτικά αποτελέσματα από τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III, υποδεικνύουν ότι η προσθήκη μπεβασιζουμάμπης στην σπάνταρντ χημειοθεραπεία με καρμποπλάτινη και πακλιταξέλη για την αντιμετώπιση νεοδιαγνωσθέντος καρκίνου των ωοθηκών προσφέρει ένα όφελος επιβίωσης συγκριτικά με την χημειοθεραπεία μόνη της, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πιο επιθετική νόσο<sup>28</sup>. Στη μελέτη Seventh International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON7), 1.528 γυναίκες με νεοδιαγνωσθέν, προχωρημένο ή υψηλού ρίσκου επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθές περιτόναιου, ή σαλπίνγγων, τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, ακολουθούμενη από θεραπεία διατήρησης με μπεβασιζουμάμπη σε συνολική διάρκεια των 12 μηνών. Μια προκαταρκτική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, αναφέρει ότι υπήρχαν λιγότεροι θάνατοι στην ομάδα με την μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε σπάνταρντ θεραπεία (178 έναντι 200, αντίστοιχα) - δηλαδή συνολική μείωση του ρίσκου θανάτου κατά 15%, η οποία όμως δεν θεωρήθηκε σημαντική. Συμπληρωματική ανάλυση των αποτελεσμάτων, σε ασθενείς με το υψηλότερο ρίσκο, αναφέρει σημαντικό όφελος για την ομάδα με την μπεβασιζουμάμπη, και συγκεκριμένα, σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών σταδίου III, με μέγεθος όγκου άνω του 1εκ., μετεγχειρητικά, και σε όλες τις ασθενείς με νόσο σταδίου IV: το ρίσκο θανάτου ήταν κατά 36% χαμηλότερο στην ομάδα με την μπεβασιζουμάμπη (79 έναντι 109 θανάτους στην ομάδα με την σπάνταρντ θεραπεία).

### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Το Cancer Genome Atlas παρέχει μοριακές πληροφορίες και δυνητικούς στόχους φαρμάκων για τον καρκίνο των ωοθηκών.** Η χαμηλή συνολική επιβίωση (31%) ασθενών με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, υψηλού grade, ή ορώδες αδενοκαρκίνωμα, καθιστά επιτακτική την ανάγκη ανεύρεσης νέων θεραπευτικών στόχων και βελτιωμένων θεραπειών. Βασικό εμπόδιο στην έρευνα αποτελεί το γεγονός ότι τα γονίδια που εμπλέκονται στους ορώδεις όγκους, υψηλού grade, τείνουν να είναι περισσότερο πολυπλοκά από πολυπλήεις άλληλες μορφές καρκίνου. Το πρόγραμμα Cancer Genome Atlas, με την χρήση δυναμικότερων γενωμικών τεχνολογιών, δημοσίευσε τα αποτελέσματα από την πρώτη εκτενή προσπάθεια να χαρτογραφηθεί το γονιδίωμα του καρκίνου των ωοθηκών, εντοπίζοντας σε αυτό αρκετά συνήθη μοριακά χαρακτηριστικά<sup>29</sup>.

Συγκεκριμένα, αναλύθηκαν 489 δείγματα από ορώδη αδενοκαρκινώματα ωοθηκών, υψηλού grade, και αλληλουχίες DNA σε 316 εξ αυτών των δειγμάτων. Στο 96% των δειγμάτων παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 (βοηθά στην καταστολή των όγκων) καθώς και μεταλλάξεις BRCA στο 22% των δειγμάτων. Επίσης, ανωμαλίες που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA παρατηρήθηκαν στο 50% περίπου των δειγμάτων – φάρμακα που στοχεύουν αυτό το δεδομένο μοριακό χαρακτηριστικό (αναστολείς PARP) αξιολογούνται σε κλινικές μελέτες. Αυτά τα ευρήματα ενδυναμώνουν τις θετικές ενδείξεις με τους αναστολείς PARP και ενισχύουν την ανάπτυξη μελλοντικών φαρμάκων με απώτατο σκοπό την εφαρμογή εξατομικευμένων θεραπειών.

**Τυχαιοποιημένη μελέτη δείχνει ότι η θεραπεία διατήρησης και οι αναστολείς PARP μπορεί να κατέχουν σημαντικούς ρόλους στην αντιμετώπιση των υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών.** Οι αναστολείς PARP είναι μια νέα τάξη στοχευμένων παραγόντων, οι οποίοι αναστέλλουν το ένζυμο PARP, το οποίο εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA. Άνω του 50% των γυναικών με ορώδες καρκίνο των ωοθηκών, υψηλού grade, μπορεί να φέρουν κάποια ανωμαλία στην επιδιόρθωση του

DNA, οπότε και να ωφελούνται από θεραπεία με αναστολείς του PARP.

**Μια τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία διατήρησης με τον αναστολέα του PARP, (olaparib) βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε ασθενείς με υποτροπιάζων καρκίνο των ωοθηκών<sup>30</sup>.** Στην πολυκεντρική, παγκόσμια μελέτη 265 γυναίκες με υποτροπιάζων ορώδες καρκίνο των ωοθηκών, υψηλού grade, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ολαπαρίμπη ή placebo μετά την στάνταρντ χημειοθεραπεία. Η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε ολαπαρίμπη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo (μέσο, 8 έναντι 5 μήνες).

Αρκετοί αναστολείς του PARP διερευνώνται σε κλινικές μελέτες φάσεως I και II, είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιοι ασθενείς με ανώμαλα γονίδια BRCA, είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από την θεραπεία με αναστολείς του PARP. Τέλος, τα ευρήματα της μελέτης, ενισχύουν τα δεδομένα για τις θεραπείες διατήρησης ως μια συμπληρωματική επιλογή για την πρόληψη ή επιβράδυνση των υποτροπιών μετά την στάνταρντ χημειοθεραπεία.

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Αξιόλογες, νέες μελέτες αφορούν κυρίως το screening του καρκίνου του πνεύμονος, νέες εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, και θεραπείες διατήρησης, μακράς διάρκειας, για την βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος.

### Κύρια επιτεύγματα

**Η αξονική χαμηλών δόσεων μειώνει το ποσοστό θανάτων από καρκίνο του πνεύμονος.** Έως σήμερα, οι όποιες πιθανές προσεγγίσεις screening για τον καρκίνο του πνεύμονος είχαν ελάχιστη επίδραση στη μείωση του ρίσκου θανάτου από τη νόσο. **Αποτελέσματα από μια μεγάλη μελέτη screening, στην οποία συμμετείχαν 50.000 τρέχοντες και πρώην, βαριά, καπνιστές, αναφέρουν, ότι ετήσιες αξονικές (AT), χαμηλών δόσεων, μείωσαν το ποσοστό θανάτων από**

**καρκίνο του πνεύμονος κατά 20% σε σύγκριση με τις ετήσιες ακτινογραφίες θώρακος<sup>31</sup>.** Στην μελέτη, 53.454 άτομα, ηλικίας 55-74 ετών σε υψηλό ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος – κάπνιζαν ένα πακέτο τσιγάρα ημερησίως για 30 χρόνια – τυχαίοι ορίστηκαν για να υποβληθούν σε τρία ετήσια τεστ screening με AT χαμηλών δόσεων ή ακτινογραφία θώρακος (μονή λήψη) και παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα των 6.5 ετών. Η μελέτη σταμάτησε 8 έτη μετά όταν πλέον και διαπιστώθηκε ξεκάθαρο όφελος υπέρ της AT.

Το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων ήταν 24% στην ομάδα που υποβλήθηκε σε AT χαμηλών δόσεων και 7% στην ομάδα με την ακτινογραφία θώρακος για τα τρία τεστ screening. **Το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν υψηλό (~95%) και στις δύο ομάδες, το οποίο πιθανά να οφείλεται σε χρόνια φλεγμονή των πνευμόνων που σχετίζεται με το κάπνισμα,** υποδεικνύοντας παράλληλα την ανάγκη της προσεκτικής επιλογής ασθενών για screening. Συνολικά, διαγνώστηκαν 1.060 καρκίνοι στην ομάδα με την AT σε σύγκριση με 941 που διαγνώστηκαν στην ομάδα της ακτινογραφίας, και καταγράφησαν 356 και 443 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονος, αντίστοιχα - η μείωση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονος στην ομάδα με την AT είναι της τάξεως του 20%. Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη, η οποία κατέγραψε μια καθοριστική μείωση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονος μέσω screening.

**Έγκριση στοχευμένης θεραπείας για ένα σπάνιο τύπο προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονος. Ο FDA ενέκρινε το νέο φάρμακο κριζοτινίμη (crizotinib) για ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος (ΜΜΚΠ), που φέρουν δεδομένη μετάλλαξη στο γονίδιο ALK<sup>32</sup>.** Όταν το γονίδιο ALK συνδυάζεται με έναν άλλο δεδομένο γονίδιο, η γονιδιακή μετάλλαξη ενεργοποιεί την πρωτεΐνη ALK, ένα ένζυμο το οποίο προωθεί την ανάπτυξη του καρκίνου. Παρόλο που αυτή η πρωτεΐνη αποτελεί έναν από τους νεότερους στόχους των αναστολέων τυροσινικής κινάσης στον καρκίνο του πνεύμονος, υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται περίπου 11.000 άτομα ετησίως με καρκίνο του πνεύμονος και θετικό ALK.

Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα δύο μελετών, φάσεως II. Στη μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 136 ασθενείς, αναφέρεται ότι το 50% των ασθενών παρουσίασε ολική ή μερική μείωση του όγκου, τα δε αποτελέσματα διήρκησαν για έναν μέσο όρο των 10 μηνών. Η δεύτερη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 119 ασθενείς, αναφέρει αντικειμενική ανταπόκριση της τάξεως του 61%, με μια μέση διάρκεια διατήρησης της των 12 μηνών. **Αυτές οι μελέτες βασίστηκαν σε μια μελέτη φάσεως I, στην οποία το 90% και άνω των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος με θετικό ALK ανταποκρίθηκε στη κριζοτινίμη).** Επίσης, δεδομένα από την παρακολούθηση των ασθενών αναφέρουν ότι από τα άτομα που έλαβαν κριζοτινίμη, το 77% επιβίωσε 1 έτος μετά και το 64% 2 έτη μετά. Μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν κριζοτινίμη, η ολική επιβίωση στα 1 και 2 έτη μετά, ήταν 73% και 33% αντίστοιχα<sup>33</sup>.

#### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Μια νέα κοινοπραξία βελτιώνει τα θεραπευτικά αποτελέσματα συνδυάζοντας μεταλλάξεις με την επιλογή του φαρμάκου.** Η ικανότητα ανίχνευσης μεταλλάξεων και άλλων γονιδιακών εξηλλαγών και η ακόλουθη στόχευση αυτών με δεδομένα φάρμακα (π.χ. EGFR, ALK), έχει αλλάξει την θεραπευτική διαχείριση του καρκίνου του πνεύμονος. Σε μια προοπτική μελέτη, του Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC), σε δείγματα όγκων από ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος, ανιχνεύθηκαν τουλάχιστον μία εκ των 10 αναγνωρισμένων, βασικών γονιδιακών μεταλλάξεων, στα δύο τρίτα των δειγμάτων<sup>34</sup>. **Το πρόγραμμα LCMC είναι ένα σημαντικό μοντέλο αποτύπωσης μοριακού προφίλ, το οποίο δείχνει ότι μπορεί να γίνεται ανάλυση των όγκων κατά την διάγνωση με έναν συστηματικό τρόπο, και οι πληροφορίες να διατίθενται και να καθοδηγούν την επιλογή της θεραπείας.** Στη μελέτη εντάχθηκαν άνω των 1.000 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος (στάδιο IIIB/IV) για να διερευνηθεί εάν φέρουν όποια από τις 10 βασικές μεταλλάξεις: KRAS, EGFR, HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, MEK1, NRAS, αναδιατάξεις του ALK, ενισχύσεις του MET. Για πολλές από αυτές τις γο-

νιδιακές μεταλλάξεις υπάρχουν εγκεκριμένα στοχευμένα φάρμακα, ενώ για άλλες, δυνητικά φάρμακα διερευνώνται σε κλινικές μελέτες.

Στις αρχές του 2011, η ASCO, συνέστησε τη τακτική ανάλυση δειγμάτων για εύρεση μεταλλάξεων του γονιδίου EGFR σε δεδομένους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος, με σκοπό την επιλογή της πιο αποτελεσματικής θεραπείας. Στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα της διερεύνησης των μεταλλάξεων χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή του αντίστοιχου φαρμάκου, σύμφωνα με την μετάλλαξη ή γονιδιακή ανωμαλία. Με τον ίδιο τρόπο, λοιπόν, που διάφορα φάρμακα όπως η τραστοζουμάμπη και η λαπατινίμη στοχεύουν την πρωτεΐνη HER2 στον καρκίνο του μαστού, έτσι και η κριζοτινίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο ALK. Για ασθενείς με άλλους τύπους βασικών μεταλλάξεων, για τις οποίες δεν υπάρχουν αντίστοιχα φάρμακα, υπάρχει δυνατότητα συμμετοχής σε μελέτες στα κέντρα της LCMC, στα οποία διερευνώνται αντίστοιχοι παράγοντες.

**Η συμπληρωματική θεραπεία με πεμετρεξίδη παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος.** Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III έδειξε ότι η θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη μείωσε το ρίσκο προόδου της νόσου σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος, οι οποίοι είχαν λάβει πεμετρεξίδη στο αρχικό χημειοθεραπευτικό σχήμα, σε σύγκριση με placebo ή βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή<sup>35</sup>. Αυτή είναι και η πρώτη μεγάλη μελέτη η οποία επιδεικνύει ότι η χρήση θεραπείας διατήρησης, μακράς διάρκειας, με ένα από τα ίδια φάρμακα που συμπεριλαμβανόταν στην αρχική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Η μελέτη προσφέρει μια νέα θεραπευτική επιλογή μετά από 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία με πεμετρεξίδη.

Στη μελέτη, 939 ασθενείς έλαβαν τους στάνταρντ 4 κύκλους θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής, με πεμετρεξίδη και σισπλατίνη. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 539 που δεν παρουσίασαν πρόοδο νόσου κατά την θεραπεία, τυχαίοποιήθηκαν σε θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη και βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή

(n=359) ή placebo και βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (n=180), έως πρόόδου νόσου. Η θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη επέφερε μια μείωση του ρίσκου προόδου της νόσου της τάξεως του 38%. Η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 4 μήνες για τους ασθενείς στην ομάδα της πεμετρεξίδης σε σύγκριση με 3 μήνες της ομάδας placebo. Οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε παρακολούθηση για να διερευνηθεί εάν αυτοί που έλαβαν θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη θα έχουν βελτιωμένη επιβίωση.

### ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Κατά το 2011, δημοσιεύθηκαν δεδομένα μελέτης για τη πρώτη στοχευμένη θεραπεία στο προχωρημένο μελάνωμα, η οποία βελτιώνει την επιβίωση, ενώ μια δεύτερη μελέτη ανέφερε θετικά αποτελέσματα για ανοσοθεραπεία. Τέλος, μελέτη αναφέρεται σε συνδυασμό δύο στοχευμένων θεραπειών, ο οποίος έδειξε θετικά αποτελέσματα στο προχωρημένο μελάνωμα.

#### Κύρια επιτεύγματα

**Αναστολέας του BRAF βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα και λαμβάνει έγκριση από τον FDA.** Μελέτη έδειξε ότι η βεμουραφενίμη (vemurafenib), η οποία στοχεύει μια συνήθη μετάλλαξη στο μελάνωμα, βελτίωσε την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ντακαρμαζίνη σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα<sup>36</sup>. Η βεμουραφενίμη, η οποία εγκρίθηκε από τον FDA το 2011, μπορεί να αποτελέσει μια νέα στάνταρντ θεραπεία για ασθενείς με μελάνωμα που φέρουν την γονιδιακή μετάλλαξη V600E στο γονίδιο BRAF. Οι μισοί σχεδόν από τους ασθενείς με μελάνωμα φέρουν αυτή την μετάλλαξη, γεγονός που καθιστά αυτό το φάρμακο ένα σημαντικό βήμα προς την εξατομικευμένη αντιμετώπιση ασθενών με μελάνωμα.

Σε μελέτη φάσεως III, συγκρίθηκε η βεμουραφενίμη με την στάνταρντ θεραπεία με δακαρβαζίνη, σε 675 ασθενείς με ανεγχείρητο μεταστατικό μελάνωμα σταδίου III C ή IV και γονιδιακή μετάλλαξη V600E στο BRAF, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το 48% των ασθενών που

έλαβε βεμουραφενίμμη, επέδειξε μείωση του όγκου σε σύγκριση με το 5% της ομάδας που έλαβε δακαρβαζίνη. Η ολική επιβίωση των ασθενών που βεμουραφενίμμη ήταν της τάξεως του 84% στους 6 μήνες σε σύγκριση με το 64% των ασθενών στην ομάδα της δακαρβαζίνης. Επίσης, η βεμουραφενίμμη μείωσε το ρίσκο προόδου νόσου κατά 74% σε σύγκριση με την δακαρβαζίνη. Η έγκριση της βεμουραφενίμμης αφορά μόνο τους ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που φέρουν την γονιδιακή μετάλλαξη V600E<sup>37</sup>. Παρόλο που ελάχιστοι από τους ασθενείς που έλαβαν βεμουραφενίμμη, παρουσίασαν τοξικότητα, το 20% περίπου παρουσίασε καρκίνο του δέρματος (πλάκωδες καρκίνωμα), χαμηλού grade, ο οποίος ήταν αντιμετωπίσιμος.

**Θεραπεία με ιπιλιμουμάμμη και χημειοθεραπεία βελτιώνει την συνολική επιβίωση στο μεταστατικό μελάνωμα.** Επί σειρά ετών, γίνονται προσπάθειες ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του μελανώματος, χωρίς όμως ιδιαίτερη επιτυχία. Το 2010, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης φάσεως III, σύμφωνα με τα οποία η ιπιλιμουμάμμη (ipilimumab), ως μονοθεραπεία, βελτίωσε την επιβίωση ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, και έλαβε έγκριση από τον FDA, το 2011<sup>38</sup>.

Το 2011, μια μελέτη φάσεως III αναφέρει ότι η ιπιλιμουμάμμη σε συνδυασμό με τη δακαρβαζίνη, βελτίωσε την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο δακαρβαζίνη<sup>39</sup>. Στα πλαίσια της μελέτης αυτής, 502 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ιπιλιμουμάμμη με δακαρβαζίνη (n=250) ή placebo με δακαρβαζίνη (n=252). Η ολική επιβίωση για τον συνδυασμό ήταν 47% σε σύγκριση με το 36% της δακαρβαζίνης, στο 1 έτος, και 21% έναντι 12% στα 3 έτη, αντίστοιχα. Επίσης, η μέση συνολική επιβίωση ήταν καλύτερη σε αυτούς που έλαβαν τον συνδυασμό (11 μήνες έναντι 9 για αυτούς που έλαβαν μόνο δακαρβαζίνη).

#### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Ο συνδυασμός στοχευμένων θεραπειών δείχνει πρώιμη αντικαρκινική δράση στο προχωρημένο μελάνωμα.** Συνήθως, μια μελέτη φάσεως I, επι-

κεντρώνεται κυρίως στην ασφάλεια και τοξικότητα ενός πειραματικού παράγοντα ενώ σπάνια παρατηρούνται ξεκάθαρες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παρόλα αυτά, μια μελέτη φάσεως I, έδειξε ότι ο συνδυασμός δύο στοχευμένων θεραπειών, οι οποίοι λαμβάνονται από το στόμα (GSK1120212, ένας αναστολέας της πρωτεΐνης MEK, και ο GSK2118436, ένας αναστολέας της πρωτεΐνης BRAF), φαίνεται να έχει σημαντική αντικαρκινική δράση σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα<sup>40</sup>. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι σημαντικά διότι δείχνουν μια συνεργατική αντικαρκινική δράση για τις δύο αυτές θεραπείες που στοχεύουν συνήθως γονιδιακές ανωμαλίες στο προχωρημένο μελάνωμα.

Η μελέτη φάσεως I/II συμπεριέλαβε 43 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Από τους 16 αξιολογήσιμους ασθενείς, οι 13 παρουσίασαν μερική μείωση του όγκου, και τρεις σταθερή νόσο, με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης της τάξεως του 81%. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η ταυτόχρονη στόχευση της πρωτεΐνης BRAF και μιας άλλης πρωτεΐνης του ίδιου μονοπατιού (MEK) μπορεί να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα.

#### ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ

Σημαντική πρόοδος επιτεύχθηκε στη χρήση παραγόντων στόχευσης βιολογικών μονοπατιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη σαρκώματος: μια μελέτη υπέδειξε μια αποτελεσματική θεραπεία για το μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων, ενώ σε μια άλλη, ένας παράγοντας, βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε διάφορους τύπους προχωρημένου σαρκώματος μαλακών μορίων.

#### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Η 2<sup>ns</sup> γραμμής θεραπεία με τον αντιαγγειογενετικό παράγοντα παζοπανίμμη βελτιώνει την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου στο μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων.** Μια μελέτη φάσεως III έδειξε ότι η παζοπανίμμη παρατείνει σημαντικά την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου παρά την προηγούμενη θεραπεία<sup>41</sup>. Στη μελέτη PALETTE (Pazopanib Explored in Soft-Tissue Sar-

coma), 369 ασθενείς με μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν παζοπανίμμη (n=246) ή placebo (n=123). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα των 15 μηνών. Η μέση επιβίωση ελεύθερης πρόοδου νόσου ήταν 5 μήνες για ασθενείς που έλαβαν παζοπανίμμη σε σύγκριση με 2 μήνες των ασθενών που έλαβαν placebo. Η συνολική επιβίωση για την ομάδα που έλαβε παζοπανίμμη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη, παρόλο που η διαφορά δεν ήταν σημαντική.

Επειδή η παζοπανίμμη επιβράδυνε την ανάπτυξη του καρκίνου, υποδεικνύεται ότι η παζοπανίμμη μπλοκάρει δεδομένα βιολογικά μονοπάτια που βοηθούν στη πρόοδο της νόσου. Μελλοντικές προσπάθειες για την ανάληψη της μοριακής δομής αυτών των υπότυπων σαρκώματος μαλακών μορίων, μπορεί να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της ομάδας των ασθενών που θα ωφελούνται περισσότερο από τη παζοπανίμμη. Τα αποτελέσματα είναι σημαντικά διότι, προς το παρόν, η παζοπανίμμη έχει επιδείξει υποσχόμενη κλινική δράση ως 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία σε δύσκολα αντιμετωπίσιμη μεταστατική νόσο.

**Η μπριβανίμμη επιβραδύνει την πρόοδο νόσου στο προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων. Μια παγκόσμια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II έδειξε ότι η μονοθεραπεία με μπριβανίμμη (brivanib) βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερης πρόοδου νόσου σε σύγκριση με το placebo σε ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία<sup>42</sup>.** Η μπριβανίμμη είναι ένας νέος παράγοντας που μπλοκάρει δύο μονοπάτια (VEGF και ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας) αντί ενός, που συνήθως στοχεύουν οι ευρέως χρησιμοποιούμενοι παράγοντες. Ο VEGF και ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας εμπλέκονται στην ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων.

Στη μελέτη, ασθενείς με ανεγχείρητο σάρκωμα μαλακών μορίων και χωρίς άλλες θεραπευτικές επιλογές, έλαβαν μπριβανίμμη για 12 εβδομάδες. Η μελέτη είχε σχεδιαστεί ως μελέτη διακοπής, στην οποία οι ασθενείς με μερική ανταπόκριση συνέχισαν το φάρμακο, ασθενείς με σταθερή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε μπριβανίμμη ή placebo, και

ασθενείς με πρόοδο νόσου αποχώρησαν από τη μελέτη. Από τους 251 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 76 τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν να λαμβάνουν μπριβανίμμη ή placebo μετά τις αρχικές 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν μπριβανίμμη μετά την 12<sup>η</sup> εβδομάδα επιβίωσαν κατά μέσο όρο 3 μήνες χωρίς να παρουσιάσουν πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τον 1 μήνα της ομάδας placebo. Σε αυτούς τους 76 ασθενείς, το συνολικό ποσοστό ελέγχου της νόσου ήταν 30% (συνδυασμός ολικής και μερικής ανταπόκρισης και σταθερή νόσος). Ο παράγοντας επέδειξε, επίσης, καλή δράση στο λειομυοσάρκωμα, λιποσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα και άλλους τύπους σαρκώματος. Τα αποτελέσματα παρέχουν μια νέα θεραπευτική επιλογή για μια ομάδα ασθενών που αντιμετωπίζεται δύσκολα.

## ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Τα αποτελέσματα δύο μελετών άλληλαξαν τη θεραπεία δύο μορφών παιδιατρικού καρκίνου: ένας νέος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση παιδιών με νευροβλάστωμα και ένα νέο χημειοθεραπευτικό σχήμα υψηλότερων δόσεων, βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό ίασης σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

### Κύρια επιτεύγματα

**Νέο χημειοθεραπευτικό σχήμα υψηλών δόσεων βελτιώνει την επιβίωση σε παιδιά με νευροβλάστωμα.** Αποτελέσματα μελέτης φάσεως III έδειξαν ότι ένας νέος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων βελτίωσε την επιβίωση σε παιδιά με νόσο υψηλού ρίσκου, καθιερώνοντας ένα νέο στάνταρντ αντιμετώπισης<sup>43</sup>.

Η μελέτη High-Risk Neuroblastoma-1 (HR-NLB1) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα δύο χημειοθεραπευτικών θεραπειών υψηλών δόσεων (myeloablative). Στη μελέτη, 563 παιδιά (μέση ηλικία 3 ετών) με νόσο σταδίου IV, υψηλού ρίσκου, με μακρινές μεταστάσεις ή τοπική νόσο τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν τον συνδυασμό των χημειοθεραπευτικών παραγόντων βουσουλιφάνη (busulfan) και μελφαλάνη (melphalan) (n=281) ή το στάνταρντ σχήμα τριών χημειοθεραπευτικών παρα-

γόντων (CEM – carboplatin, etoposide, melphalan, n=282). Τρία χρόνια μετά, το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης επιπλοκών για τους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό βουσουλιφάνη – μελφαλάνη, ήταν 49% ενώ της ομάδας που έλαβε το CEM ήταν 33%. Η συνολική επιβίωση μετά την ζετία ήταν 60% για αυτούς που έλαβαν τον συνδυασμό βουσουλιφάνη – μελφαλάνη σε σύγκριση με το 48% της ομάδας CEM. Επίσης, η ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό βουσουλιφάνη – μελφαλάνη είχε χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής (47% έναντι 60%). Με βάση αυτά τα ισχυρά προκαταρκτικά αποτελέσματα, σταμάτησε η τυχαιοποίηση και όλοι οι ασθενείς έλαβαν βουσουλιφάνη – μελφαλάνη.

**Νέο χημειοθεραπευτικό σχήμα αυξάνει την επιβίωση ελεύθερης επιπλοκών σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.** Η μελέτη φάσεως III του Children's Oncology Group, στην οποία συμμετείχαν 2.500 παιδιά και νεαροί ενήλικες με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), έδειξε ότι η χορήγηση μεθοτρεξάτης σε υψηλές, σταθερές δόσεις και όχι σε διαδοχικά αυξανόμενες δόσεις, ήταν πιο αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπών και στην παράταση της επιβίωσης<sup>44</sup>. Στη μελέτη, 2.426 ασθενείς, ηλικίας 30 ετών και κάτω, νεοδιαγνωσθείσα ΟΛΛ, διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Μετά την αρχική χημειοθεραπεία για την επίτευξη ύφεσης, οι ασθενείς της μίας ομάδας έλαβαν μεθοτρεξάτη σε σπάνταρντ κλιμακούμενο σχήμα με ασπαργινάση, ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε μεθοτρεξάτη υψηλών δόσεων (50 φορές υψηλότερη από την δόση έναρξης του κλιμακούμενου σχήματος). Στην προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, η 5ετής επιβίωση ελεύθερης επιπλοκών για τους ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη υψηλών δόσεων ήταν 82% σε σύγκριση με το 75% των ασθενών που έλαβε μεθοτρεξάτη σε κλιμακούμενη δοσολογία. Επίσης, οι μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών και οι υποτροπές ΚΝΣ ήταν σημαντικά λιγότερες στην ομάδα με τις υψηλές δόσεις. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η σπάνταρντ θεραπεία για ασθενείς με ΟΛΛ, υψηλού ρίσκου, περιλαμβάνει πλέον μεθοτρεξάτη υψηλών δόσεων για την χορήγηση προσωρινής θεραπείας διατήρησης.

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING

Κατά το 2011 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης ορόσημο για το screening με αξονική τομογραφία στο καρκίνο του πνεύμονος, καθώς και μελετών που αφορούν νέα στρατηγική χρήσης του PSA, την χρήση αμφότερων των τεστ HPV και ΠΑΠ στο screening για καρκίνο τραχήλου μήτρας, και την χρήση αναστολέων αρωματάσης στη μείωση του ρίσκου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επίσης, ειδική ομοσπονδιακή επιτροπή των ΗΠΑ τοποθετήθηκε ενάντια στο τακτικό screening με PSA για τον καρκίνο του προστάτη.

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ

**Επιτροπή των ΗΠΑ τοποθετείται ενάντια στη τακτική χρήση του PSA στα πλαίσια screening για καρκίνο του προστάτη.** Το 2011, η US Preventive Services Task Force τοποθετήθηκε ενάντια στο τακτικό screening για καρκίνο του προστάτη με PSA. Η πρότασή τους, η οποία βασίζεται σε αποτελέσματα πέντε τυχαιοποιημένων κλινικών και άλλων μελετών, αναφέρει ότι υγιείς άνδρες δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε screening με PSA διότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η χρήση του PSA, συνολικά, σώζει ζωές, παρότι κάποιες μελέτες αναφέρουν μείωση των θανάτων από καρκίνο του προστάτη, και συχνά οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, τα οποία οδηγούν στη διενέργεια εκτεταμένων εξετάσεων και υποβολή σε μη απαιτούμενη θεραπεία. Αυτή η αναφορά παραμένει αμφιλεγόμενη, με κάποιους αντιπροσώπους της κοινότητας των Ουρολόγων να αποδίδουν ελλείψεις στον σχεδιασμό των μελετών και υποστηρίζοντας ότι η δυνητική μείωση των θανάτων από καρκίνο του προστάτη δεν θα πρέπει να αγνοείται ολοκληρωτικά.

Η US Preventive Services Task Force ήδη έχει τεθεί ενάντια στο τακτικό screening με PSA για άνδρες άνω των 75 ετών. Στην αναφορά επισημαίνεται επίσης ότι η θεραπεία για καρκίνο του προστάτη, φέρει ρίσκο για αρκετές παρενέργειες, όπως ακράτεια ούρων, ανικανότητα και δυσλειτουργία του εντέρου. Ολοκληρη η αναφορά είναι διαθέσιμη online στο

[www.annals.org/content/early/2011/10/07/0003-4819-155-11-201112060-00375.full](http://www.annals.org/content/early/2011/10/07/0003-4819-155-11-201112060-00375.full)

### Κύρια επιτεύγματα

**Μελέτη δείχνει ότι ΑΤ χαμηλών δόσεων μειώνει τους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονος.** Αποτελέσματα μελέτης, στην οποία συμμετείχαν καπνιστές και πρώην καπνιστές, αναφέρουν ότι η πραγματοποίηση τριών ετήσιων τεστ με ΑΤ χαμηλών δόσεων, μείωσε το ποσοστό θανάτου από καρκίνο του πνεύμονος κατά 20% σε σύγκριση με το screening με τρεις ετήσιες ακτινογραφίες θώρακος.

Στη μελέτη εντάχθηκαν 53.454 άτομα, ηλικίας από 55-74 ετών, σε υψηλό ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος (κάπνιζαν ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα για 30 έτη), κατά το χρονικό διάστημα 2002-2004 σε 33 ιατρικά κέντρα των ΗΠΑ. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν σε τρία ετήσια τεστ screening με ΑΤ χαμηλών δόσεων (n=26.722) ή ακτινογραφία θώρακος (μονή λήψη) (n=26.732), και παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα των 6.5 ετών. Η μελέτη σταμάτησε 8 έτη μετά, όταν διαπιστώθηκε ξεκάθαρο όφελος υπέρ της ΑΤ (βλ. Καρκίνος πνεύμονος, Κύρια επιτεύγματα).

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η ASCO βρίσκεται στην διαδικασία ανάπτυξης κλινικών πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών για το screening του καρκίνου του πνεύμονος σε συνεργασία με το National Comprehensive Cancer Network, American Cancer Society, και το American College of Chest Physicians.

**Η εξεμεσάνη μειώνει σημαντικά το ρίσκο διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού ρίσκου.** Μια μελέτη φάσεως III έδειξε ότι η εξεμεσάνη, ένας αναστολέας αρωματάσης, μειώνει σημαντικά το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με το placebo σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού ρίσκου. Αυτό αποτελεί το πρώτο στοιχείο ότι ένας αναστολέας αρωματάσης είναι αποτελεσματικός στην μείωση του ρίσκου για εμφάνιση πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού.

Η μελέτη MAP.3 συμπεριέλαβε 4.560 γυναίκες, ηλικίας 60 ετών και άνω, υψηλού ρίσκου για καρ-

κίνο του μαστού. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 3 ετών, η ομάδα που λάμβανε εξεμεσάνη είχε μια μείωση της τάξεως του 65% σε διηθητικούς καρκίνους, μια μείωση της τάξεως του 60% σε διηθητικούς καρκίνους του μαστού και πορογενούς καρκινώματος in situ, και λιγότερες προκαρκινικές καταστάσεις. (βλ. Καρκίνος μαστού, Κύρια επιτεύγματα).

### Αξιοσημείωτη έρευνα

**Νέα προσέγγιση screening υποδεικνύει ότι τα επίπεδα PSA σε άνδρες ηλικίας 44-50 ετών μπορούν να προβλέψουν το μακράς διάρκειας ρίσκο για μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ή θάνατο.** Επί μακρόν αναζητείται ένας αποτελεσματικός τρόπος αναγνώρισης ανδρών με υψηλό ρίσκο για καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι και χρήζουν πιο εντατικής παρακολούθησης. Μια μεγάλη, αναδρομική μελέτη περιστατικών-μαρτύρων, η οποία διεξήχθη στη Σουηδία, σε άνδρες που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε screening, έδειξε ότι τα επίπεδα του PSA, κατά την αρχική μέτρηση, σε άνδρες ηλικίας 44-50 ετών, μπορεί να προβλέψει επακριβώς το ρίσκο ενός ατόμου να πεθάνει από καρκίνο του προστάτη ή να παρουσιάσει μεταστατικό καρκίνο του προστάτη έως και 30 χρόνια αργότερα<sup>45</sup>. Αυτή η προβλεπτικότητα αφορούσε άνδρες με τα υψηλότερα επίπεδα PSA, οι οποίοι βρίσκονταν στο υψηλότερο ρίσκο θανάτου μετά από χρόνια καθώς και άνδρες με τα χαμηλότερα επίπεδα PSA, οι οποίοι είχαν το χαμηλότερο ρίσκο θανάτου μετά από πολλά χρόνια.

Στη μελέτη αναλύθηκαν τα επίπεδα PSA σε αποθηκευμένα δείγματα αίματος, από 12.090 άνδρες, τα οποία είχαν ληφθεί μεταξύ του 1974-1986, και σχεδόν 5.000 επαναληπτικά δείγματα, τα οποία συλλέχθηκαν 6 χρόνια μετά, στα πλαίσια του Swedish Malmo Preventive Project. Σε αυτά τα δείγματα, αξιολογήθηκαν τα μεσαία επίπεδα PSA για άνδρες τριών ηλικιακών ομάδων: 44-50 ετών, 51-55, και 60 ετών. Αυτά τα μεσαία επίπεδα της αρχικής λήψης, χρησιμοποιήθηκαν ως βάση για τον διαχωρισμό των ανδρών σε υψηλό ή χαμηλό ρίσκο θανάτου από καρκίνο του προστάτη ή εμφάνισης μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Καθώς οι άνδρες μεγάλωναν, εάν τα επίπεδα του

PSA τους παρέμεναν κάτω του μέσου του πληθυσμού αυτής της ηλικιακής ομάδας, το ρίσκο θανάτου από καρκίνο προστάτη μειωνόταν βαθμιαία. Παρατηρήθηκε ότι το 28% των μεταστάσεων ή θανάτων από καρκίνο του προστάτη τα επόμενα 27 έτη, εμφανίστηκε σε άνδρες ηλικίας 44-50 ετών, που είχαν PSA κάτω του μέσου του πληθυσμού (0.7ng/mL). Για άνδρες ηλικίας 51-55 ετών, με επίπεδα PSA χαμηλότερα του μέσου (0.8ng/mL), το σχετικό ρίσκο εμφάνισης μεταστατικού καρκίνου του προστάτη ή θανάτου ήταν ακόμα χαμηλότερο, της τάξεως του 18%. Στην ηλικία των 60, μόνο το 0.5% των θανάτων ή μεταστάσεων, καταγράφηκε για άνδρες με PSA χαμηλότερο από το μέσο για αυτή την ηλικία (1.1ng/mL).

Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν ότι άνδρες με PSA χαμηλότερο του μέσου του πληθυσμού κάθε ηλικιακής ομάδας, παρέμεναν σε βαθμιαία χαμηλότερο ρίσκο θανάτου από καρκίνο του προστάτη καθώς μεγάλωναν, και ότι τρία τεστ μεταξύ των ηλικιών 44-60 ετών θα μπορούσε να είναι επαρκές για το 50% των ανδρών. Τα ευρήματα μπορούν να έχουν σημαντική εμπλοκή στην απόφαση για το ποιος θα πρέπει να υποβάλλεται σε screening με αυξημένη συχνότητα. Επίσης, το 44% των θανάτων από καρκίνο του προστάτη, παρατηρήθηκε σε άνδρες που είχαν το υψηλότερο 10% των επιπέδων του PSA όταν υποβλήθηκαν στο τεστ, σε ηλικία μεταξύ των 44 και 50 ετών. Συμπερασματικά, οι μισοί περίπου από όλους τους θανάτους από καρκίνο του προστάτη θα μπορούσαν δυνητικά να αποφευχθούν μέσω εντατικής παρακολούθησης αυτής της μικρής ομάδας ανδρών.

**Ασφαλής, για τις περισσότερες γυναίκες, η πραγματοποίηση screening για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ανά 3 έτη, σύμφωνα με μελέτη. Επίσης, το τεστ για τον HPV φαίνεται ανώτερο από το τεστ ΠΑΠ.** Παρόλο που το τεστ ΠΑΠ μείωσε εντυπωσιακά τα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, στις κατευθυντήριες οδηγίες screening διαφόρων ιατρικών οργανισμών, έχει ενσωματω-

θεί και η χρήση τακτικού τεστ HPV μαζί με το ΠΑΠ ως μια ασφαλή εναλλακτική στο τακτικό ΠΑΠ τεστ μόνο του, για γυναίκες 30 ετών και άνω, προτείνοντας την πραγματοποίηση αυτών των δύο τεστ κάθε 3 χρόνια για γυναίκες με αρνητικό HPV και φυσιολογικό ΠΑΠ τεστ. Πάντως, η πραγματοποίηση και των δύο αυτών εξετάσεων δεν έχει υποστηριχθεί ευρέως, διότι εκφράζονται ανησυχίες για τον βαθμό ασφάλειας της παράτασης του χρονικού διαστήματος μεταξύ των επαναλήψεων του τεστ πέραν του έτους.

Το 2011, η πρώτη μεγάλη μελέτη που διερεύνησε την πραγματοποίηση και των δύο τεστ στην καθημερινή κλινική πρακτική, έδειξε ότι γυναίκες μπορούν με ασφάλεια να υποβάλλονται στα τεστ κάθε 3 χρόνια αντί κατ' έτος<sup>46</sup>, και ότι μόνο ένα τεστ HPV μπορεί να είναι πιο ακριβές από το κλασικό ΠΑΠ τεστ, στον προσδιορισμό του ρίσκου εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. 331.818 γυναίκες, ηλικίας 30 ετών και άνω, εντάχθηκαν στο πρόγραμμα Kaiser Permanent Northern California, για την πραγματοποίηση και των δύο τεστ, και παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν ότι το 5ετές ρίσκο για καρκίνο, για γυναίκες με φυσιολογικό ΠΑΠ τεστ και αρνητικό HPV ήταν χαμηλό (3.2 ανά 100.000 γυναίκες κατ' έτος), και ότι γυναίκες, αρνητικές για HPV, είχαν το μισό ρίσκο για καρκίνο από αυτό των γυναικών με φυσιολογικό ΠΑΠ τεστ (3.8 ανά 100.000 γυναίκες κατ' έτος σε σύγκριση με 7.5 ανά 100.000 γυναίκες κατ' έτος), υποδεικνύοντας ότι το τεστ HPV μόνο του είναι πιο ακριβές από το τεστ ΠΑΠ μόνο του. Επίσης, το ρίσκο για καρκίνο υπολογιζόμενο μόνο βάσει αρνητικού τεστ HPV ήταν παρόμοια χαμηλό σε σύγκριση με τα τεστ HPV και ΠΑΠ μαζί (3.8 έναντι 3.2 ανά 100.000 γυναίκες κατ' έτος). Στη μελέτη συμπεραίνεται ότι τα ευρήματα αποτελούν δόκιμη επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας πραγματοποίησης των δύο τεστ κάθε 3 έτη, ως στρατηγική screening για τον καρκίνο τραχήλου της μήτρας, στις περισσότερες γυναίκες, ηλικίας άνω των 30 ετών.

## REFERENCES

1. FDA approves adcetris to treat two types of lymphoma. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, August 19, 2011
2. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363:1812-1821, 2010
3. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Presented at the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 4-7, 2010 (abstr 283)
4. Shustov AR, Advani R, Brice P, et al: Complete remissions with brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Presented at the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 4-7, 2010 (abstr 961)
5. Harrison CN, Kiladjan J, Al-Ali HK, et al: Results of a randomized study of the JAK inhibitor ruxolitinib INC424 compared with best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). *J Clin Oncol* 29:419s, 2011 (suppl; abstr LBA6501)
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib JR, et al: Results of COMFORT-I, a randomized double-blind phase III trial of JAK 1/2 inhibitor INCB18424 (424) versus placebo (PB) for patients with myelofibrosis (MF). *J Clin Oncol* 29:419s, 2011 (suppl; abstr 6500)
7. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez J, et al: Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women: NCIC CTG MAP.3—A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 29:46s, 2011 (suppl; abstr LBA504)
8. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, et al: NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29:80s, 2011 (suppl; abstr LBA1003)
9. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al: Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline - taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). *J Clin Oncol* 29:46s, 2011 (suppl; abstr 507)
10. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al: Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere'). Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-12, 2010 (abstr S3-2)
11. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al: A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin(G/C) in metastatic triple-negative breast cancer(TNBC). *J Clin Oncol* 29:82s, 2011 (suppl; abstr1007)
12. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al: RTOG0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 29:141s, 2011(suppl; abstr 2006)
13. Aldape KD, Wang M, Sulman EP, et al: RTOG0525: Molecular correlates from randomized phase III trial of newly diagnosed glioblastoma. *J ClinOncol* 29:140s, 2011 (suppl; abstr LBA2000)
14. Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK, et al: NFKBIA deletion in glioblastomas. *N Engl J Med* 364:627-637, 2011
15. Parsons DW, Li M, Zhang X, et al: The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science* 331:435-439, 2011
16. Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J, et al: Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SS-GXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 29:5s, 2011 (suppl; abstrLBA1)
17. FDA approves trastuzumab for treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, October 20, 2010
18. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 376:687-697, 2010
19. FDA approves new treatment for rare type of pancreatic cancer. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, May 6, 2011
20. FDA approves sunitinib for rare type of pancreatic cancer. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, May 20, 2011
21. FDA approves zytiga for late-stage prostate cancer.

- cer. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, April 28, 2011
22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
  23. Hussain M, Smith MR, Sweeney C, et al: Cabozantinib (XL184) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 29:293s, 2011 (suppl; abstr 4516)
  24. Gordon MS, Vogelzang NJ, Schoffski P, et al: Activity of cabozantinib (XL184) in soft tissue and bone: Results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 29:196s, 2011 (suppl; abstr3010)
  25. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al: Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 29:289s, 2011 (suppl; abstr4503)
  26. FDA approves xgeva to help prevent cancer related bone injury. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, November 19, 2010
  27. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, et al: OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 29:333s, 2011 (suppl; abstr LBA5007)
  28. Kristensen G, Perren T, Qian W, et al: Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29:333s, 2011 (suppl; abstr LBA5006)
  29. Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474:609-615, 2011
  30. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al: Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 29:332s, 2011 (suppl; abstr 5003)
  31. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409, 2011
  32. FDA approves xalkori with companion diagnostic for a type of late-stage lung cancer. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, August 26, 2011
  33. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al: Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *J Clin Oncol* 29:477s, 2011 (suppl; abstr 7507)
  34. Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al: Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* 29:477s, 2011 (suppl; abstr CRA7506)
  35. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, et al: PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced non squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 29:478s, 2011 (suppl; abstr CRA7510)
  36. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al: Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600E BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 29:6s, 2011 (suppl; abstr LBA4)
  37. FDA approves zelboraf and companion diagnostic test for late-stage skin cancer. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, August 17, 2011
  38. FDA approves new treatment for a type of late-stage skin cancer. Press release, US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, March 25, 2011
  39. Wolchok JD, Thomas L, Bondarenko IN, et al: Phase III randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *J Clin Oncol* 29:528s, 2011 (suppl; abstr 8509)
  40. Infante JR, Falchook GS, Lawrence DP, et al: Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). *J Clin Oncol* 29:526s, 2011 (suppl; abstr CRA8503)
  41. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, et al: PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy.

- apy—AnEORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *J Clin Oncol* 29:605s, 2011 (suppl; abstr LBA10002)
42. Schwartz GK, Maki RG, Ratain MJ, et al: Brivanib (BMS-582664) in advanced soft-tissue sarcoma (STS): Biomarker and subset results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 29:605s, 2011 (suppl; abstr 10000)
  43. Ladenstein RL, Poetschger U, Luksch R, et al: Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from theHR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol* 29:5s, 2011(suppl; abstr 2)
  44. Larsen EC, Salzer WL, Devidas M, et al: Comparison of high-dose methotrexate (HD-MTX) with Capizzi methotrexate plus asparaginase (C-MTX/ASNase) in children and young adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): A report from the Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* 29:6s, 2011(suppl; abstr 3)
  45. Lilja H, Savage C, Gerdtsson, A, et al: Toward a rational strategy for prostate screening based on long-term risk of prostate cancer metastases and death: Data from a large, unscreened, population-based cohort followed for up to 30 years. *J Clin Oncol* 29:292s, 2011 (suppl; abstr 4512)
  46. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al: Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice. *J Clin Oncol* 29:116s, 2011(suppl; abstr 1508)



## ΠΡΟΦΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΤΟΥ ΒΡΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

**B. Καλλιακμάνης**

*Χειρουργική Κλινική, Γενικού Νοσοκομείου  
Αγρινίου*

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σαν σύνδρομο παχέος εντέρου ορίζεται η εντερική ανεπάρκεια που οφείλεται σε ανεπαρκές μήκος εντέρου και ακολουθεί συνήθως εντερική εκτομή. Αυτό οδηγεί σε ανεπαρκή πέψη, μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών ουσιών ή και τα δύο. Το σύνδρομο βραχέος εντέρου καθορίζεται κλινικά από κακή απορρόφηση, διάρροια, στεατόρροια, διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών και υποθρεψία που χρήζει εξειδικευμένη φαρμακευτική και διατροφική υποστήριξη. Συχνότερα αίτια του είναι η νόσος του Crohn, η μετακτινική εντερίτιδα, η απόφραξη των μεσεντερικών αγγείων, ο τραυματισμός και οι εκτεταμένες εκτομές του εντέρου λόγω υποτροπιάζουσας εντερικής απόφραξης ή όγκων. Το έντερο 1-2 χρόνια μετά την εμφάνισή του συνδρόμου προσαρμόζεται μερικώς στις νέες καταστάσεις με αύξηση του μήκους του, της διαμέτρου του, του αριθμού και του μεγέθους των εντερικών λαχνών και της κινητικότητάς του.

Η πρώιμη ιατρική αντιμετώπιση του συνδρόμου για τον έλεγχο της σήψης, τη διατήρηση του ισοζυγίου υγρών-ηλεκτρολυτών και η έναρξη της διαιτητικής υποστήριξης καθορίζει τη θνητότητα που συνοδεύει αυτή τη σοβαρή κατάσταση. Η χρήση ολικής παρεντερικής, εντερικής διατροφής καθώς και η από το στόμα χορήγηση τροφής ή τα προγράμματα ολικής

## SHORT BOWEL SYNDROME (SBS) PREVENTION AND TREATMENT

**V. Kalliakmanis**

*Surgery Clinic, General Hospital of Agrinio*

### ABSTRACT

Short bowel syndrome is defined as intestinal failure due to inadequate length of intestine, following intestinal resection. This leads to inadequate digestion, decreased nutrition absorption or both. Short bowel syndrome is clinically defined by malabsorption, diarrhea, steatorrhea, fluid and electrolyte disorders and malnutrition that requires specialized medical and nutritional support. Common causes are Crohn disease, post radiation enteritis, mesenteric vascular disease, trauma and extensive intestinal resections due to recurrent intestinal obstruction or tumors. One or two years after syndrome presentation, bowel adjusts partially to the new conditions by increasing its length, diameter, number and size of its enteric villi and its peristalsis. Primary medical treatment of the syndrome to control sepsis, preserve balance of fluids and electrolytes, and the initiation of nutritional support, determine mortality that follows this severe condition. Total parenteral and enteral nutrition as well as oral food administration or total parenteral nutrition programs at home, aim to preserve the best possible caloric level and restore all losses in fluids, macronutrients (proteins, carbohydrates, fats) and micronutrients (vitamins,

παρεντερικής διατροφής στο σπίτι στόχο έχουν τη διατήρηση όσο το δυνατόν καλύτερου θερμιδικού επιπέδου και την αποκατάσταση όλων των απωλειών σε υγρά, μακροθρεπτικές ουσίες (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπη) και μικροθρεπτικές ουσίες (βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία) απαραίτητες για την επιβίωση. Η πρώιμη εντερική διατροφή και η διατροφή από το στόμα, φαίνεται να ερεθίζει την εντερική υπερτροφία. Η φαρμακευτική θεραπεία στόχο έχει αφενός μεν τον έλεγχο των συμπτωμάτων του συνδρόμου (όπως η υπεργαστριναιμία, διάρροια, στεατόρροια) αφετέρου δε την διέγερση του μηχανισμού της προσαρμογής του υπολειπόμενου τμήματος του εντέρου. Στο στόχο αυτό σημαντική φαίνεται να είναι η δράση της αυξητικής ορμόνης, του GLP-II και της γλουταμίνης.

Η πρόληψη και η θεραπεία των επιπλοκών του συνδρόμου του βραχέος εντέρου όπως η σήψη, η ηπατική νόσος, οι μεταβολικές διαταραχές, η χοληλιθίαση, η νεφρολιθίαση κλπ παίζει επίσης σοβαρό ρόλο στην τελική έκβασή του, καθώς πολλές από τις επιπλοκές αυτές συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά θνητότητας. Η χειρουργική θεραπεία έχει στόχους τη διατήρηση του εναπομείναντος τμήματος του εντέρου, την βελτίωση της κινητικότητάς του, την παρατεταμένη δίοδο των τροφών μέσα στο έντερο (με επεμβάσεις για δημιουργία στενώσεων, εντερικών βαλβίδων ή παρεμβολής ανεστραμμένων τμημάτων λεπτού εντέρου) και την αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου (με επεμβάσεις tapering και επεμβάσεις επιμήκυνσης). Τέλος η μεταμόσχευση του εντέρου, μόνη ή σε συνδυασμό με μεταμόσχευση ήπατος έρχεται πρόσφατα, με πολύ καλά αποτελέσματα, να αποτελεί ικανοποιητική τελική λύση του συνδρόμου.

**Λέξεις κλειδιά:** σύνδρομο βραχέος εντέρου, ολική παρεντερική διατροφή, μηχανισμός προσαρμογής εντέρου, εγχείρηση STEP, εγχείρηση Bianchi, μεταμόσχευση εντέρου

minerals and trace elements) essential for survival. Primary enteral and oral nutrition seems to irritate enteric hypertrophy. Medication aims to control syndrome symptoms (ie. hypergastrinemia, diarrhea, steatorrhea) as well as to stimulate the intestinal adaptation of the remaining bowel. Important role for this seems to have the growth hormone, GLP-II and glutamine.

Prevention and treatment of short bowel syndrome complications i.e. sepsis, hepatic disease, metabolic disorders, cholelithiasis, nephrolithiasis etc, has a major role in the outcome as many of these complications correlate with high mortality rates. Surgical treatment aims to preserve the existing intestine, improve its motility and provide prolonged intestinal transit (via strictureplasties and creation of an artificial valve or reversed bowel segments) and to increase the absorptive surface area of the intestine (intestinal tapering and lengthening procedures). Finally intestinal transplantation isolated or combined liver and intestinal transplantation, is a novel treatment, with very good results, that seems to give a satisfactory solution for syndrome management.

**Key words:** short bowel syndrome, total parenteral nutrition, intestinal adaptation, STEP procedure, Bianchi procedure, intestinal transplantation

Το συνολικό μήκος του εντέρου κυμαίνεται από 260 έως 800cm (μ.ο. 600cm)<sup>1</sup>. Κάθε πάθηση, τραύμα, αγγειακή βλάβη ή άλλη παθολογία που αφήνει λιγότερο από 200cm βιώσιμο έντερο ή καταλήγει σε απώλεια μεγαλύτερη του 50% του λεπτού εντέρου, ενέχει κίνδυνο για ανάπτυξη συνδρόμου βραχέος εντέρου. Σαν σύνδρομο βραχέος εντέρου ορίζεται η εντερική ανεπάρκεια που οφείλεται σε ανεπαρκές μήκος εντέρου και ακολουθεί συνήθως εντερική εκτομή. Αυτό οδηγεί σε ανεπαρκή πέψη, μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών ή και τα δύο. Το σύνδρομο βραχέος εντέρου καθορίζεται κλινικά από κακή απορρόφηση, διάρροια, στεατόρροια, διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών και υποθρεψία που χρήζει εξειδικευμένη φαρμακευτική και διατροφική υποστήριξη.

#### ΑΙΤΙΑ - ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Συχνότερα αίτια<sup>2-8</sup> του συνδρόμου βραχέος εντέρου (Πίνακας 1) είναι η νόσος του Crohn, η μετακτινική εντερίτιδα, η απόφραξη των μεσεντερίων αγγείων (θρόμβωση ή εμβολή, αρτηριακή ή φλεβική), τραυματισμός και οι εκτεταμένες εντερεκτομές λόγω υποτροπιάζουσας εντερικής απόφραξης ή όγκων. Στα παιδιά αιτίες του συνδρόμου είναι η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, το αγαγγλιωνικό σύνδρομο, η εντερική ατρησία και η συστροφή του εντέρου. Στο λειτουργικό σύνδρομο βραχέος εντέρου μπορεί να ενταχθεί και η μετακτινική εντερίτιδα, η χρόνια εντερική ψευδοαπόφραξη, ανθεκτική κοιλιοκάκη, η συγγενής ατροφία των λαχνών στα βρέφη και η νησιδικοειληϊκή αναστόμωση για θεραπεία της νοσηρής παχυσαρκίας. Τέλος σπανιότερα αίτια είναι το συγγενές σύν-

δρομο βραχέος εντέρου, η γαστροσχισση και η περιτονίτιδα από μγκώνιο.

Σημαντικοί παράγοντες<sup>8</sup> για την ανάπτυξη και την πρόγνωση του συνδρόμου του βραχέος εντέρου (Πίνακας 2) είναι **το συνολικό μήκος του εντέρου προ της νόσου και το τμήμα του εντέρου** (ειλεός ή νήσιδα ή κόλλο) **που χάθηκε**. Η εκτομή του ειλεού γίνεται καλύτερα ανεκτή. Εξάλλου είναι σημαντική και η παρουσία του κόλλου, γιατί εκεί γίνεται απορρόφηση υγρών, μέσης αλύσσου τριγλυκεριδίων, βραχέος αλύσσου λιπαρών οξέων, αμινοξέων και ιόντων ασβεστίου. Άλλοι παράγοντες που παίζουν ρόλο είναι **η ηλικία του ασθενούς, το υπολειπόμενο μήκος του εντέρου και η επαρκής του αιμάτωση**. Εκτομές μικρότερες του 50% του εντέρου είναι συνήθως ανεκτές. Σε βιώσιμο έντερο όμως μικρότερο των 200cm ή σε απώλειες εντέρου μεγαλύτερες των 2/3 του, υπάρχει κίνδυνος για την ανάπτυξη του συνδρόμου. Σε παρουσία εντέρου μικρότερη των 120cm με απουσία παχέος εντέρου και μικρότερη των 60cm σε παρουσία παχέος εντέρου ο διατροφικός κίνδυνος είναι πολύ μεγάλος<sup>7,9</sup>. Τέλος **η παρουσία ή μη ειλεοτυφλικής βαλβίδας** αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα<sup>10</sup>, γιατί καθυστερεί την διόδο των τροφών από το έντερο και αυξάνει τον χρόνο επαφής των θρεπτικών ουσιών με την απορροφητική επιφάνεια. Επίσης εμποδίζει την ανάπτυξη μικροβίων παλίνδρομα από το παχύ στο λεπτό έντερο<sup>11</sup>. Πάντως η μακροχρόνια έκβαση εξαρτάται από δύο κυρίως παράγοντες: την ηλικία του ασθενούς και τη φύση της υποκείμενης νόσου<sup>12-13</sup>.

Η συχνότητα της νόσου του συνδρόμου βραχέος εντέρου δύσκολα υπολογίζεται. Αυτό όμως γίνεται

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Αίτια Συνδρόμου Βραχέος Εντέρου Νόσος του Crohn

Μετακτινική εντερίτιδα  
Απόφραξη μεσεντερίων αγγείων  
Τραύμα  
Υποτροπιάζουσα εντερική απόφραξη  
Εκτεταμένες εκτομές λόγω όγκων  
Παιδιατρικά αίτια  
Λειτουργικά αίτια  
Σπανιότερα αίτια

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Παράγοντες κινδύνου στο Σύνδρομο Βραχέος Έντέρου

Το συνολικό μήκος του εντέρου προ της νόσου  
Το τμήμα του εντέρου που χάθηκε  
Η ηλικία του ασθενούς  
Η φύση της υποκείμενης νόσου  
Το υπολειπόμενο μήκος του εντέρου και η επαρκής μεσεντέρια αιματική του ροή  
Η παρουσία ή μη της ειλεοτυφλικής βαλβίδας

έμμεσα από τα άτομα με τη νόσο που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή στο σπίτι. Έτσι υπολογίζεται<sup>14-16</sup> η συχνότητα στο 2-4 ασθενείς ανά εκατομμύριο γενικού πληθυσμού. Στις ΗΠΑ υπολογίζονται 20-30000 ασθενείς με τη νόσο που λαμβάνουν TPN στο σπίτι<sup>17</sup>.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σε εκτεταμένη εντερική εκτομή υπάρχει απώλεια απορροφητικής επιφάνειας που καταλήγει σε δυσαπορρόφηση υγρών, ηλεκτρολυτών μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπών) και μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμινών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων)<sup>18</sup>, (Πίνακας 3). Το νερό παράγεται στο γαστρεντερικό σε ποσότητες ως 8-9 λίτρα ημερησίως και επαναρροφάται κατά 98% κατά κύριο λόγο (80%) στο λεπτό έντερο, ούτως ώστε να υπάρχουν απώλειες στα κόπρανα μόνο 100-200 ml. Τα περισσότερα μακροθρεπτικά συστατικά απορροφώνται στα εγγύς 100-200cm του εντέρου<sup>19-21</sup>. Ειδικά μικροθρεπτικά συστατικά απορροφώνται σε ειδικά τμήματα λεπτού εντέρου. Έτσι στη νήσιδα σε φυσιολογικές συνθήκες γίνεται πέψη και απορρόφηση του 90% των μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών (δηλαδή πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπών, ασβεστίου, μαγνησίου, σιδήρου, βιταμινών B, C, φυλλικού οξέος και λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E, K) και ορμονών όπως: γαστρίνη, χολλοκυστοκίνη, σεκρετίνη, μοτιλίνη και GIP (gastric inhibitory polypeptide). Σε απώλεια της νήσιδος γίνεται προσαρμογή του ειλεού. Η παρουσία αυτών των ορμονών είναι σοβαρή γιατί η έλλειψή τους στο σύνδρομο βραχέος εντέρου κα-

ταλήγει σε ταχεία γαστρική κένωση, μείωση του χρόνου διόδου των τροφών από το έντερο και υπεργαστραιμία<sup>22-23</sup>. Στον ειλεό γίνεται απορρόφηση υγρών, ηλεκτρολυτών, χολικών αλάτων και βιταμίνης B<sub>12</sub>. Σε απώλεια του ειλεού προκαλείται στεατόρροια και απώλεια λιποδιαλυτών βιταμινών. Τέλος στο παχύ έντερο γίνεται απορρόφηση υγρών, μέσων αλύσου τριγλυκεριδίων, μικρών ποσοτήτων αμινοξέων, ιόντων ασβεστίου και γίνεται ο μεταβολισμός συμπλόκων υδατανθράκων σε βραχείου αλύσου λιπαρά οξέα<sup>24</sup>, δηλαδή βουτυρικό οξύ, προπιονικό οξύ και ακετοξικό οξύ ως και παραγωγή ενέργειας με την βοήθεια βακτηριδιακής ζύμωσης από την μικροβιακή του χλωρίδα.

### ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Από μελέτες με παρατηρήσεις σε ζώα και λίγα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους έχει βρεθεί πως 1-2 χρόνια μετά την εγκατάσταση του συνδρόμου βραχέος εντέρου ολοκληρώνεται η προσαρμογή του εντέρου και τότε εκτιμάται ο βαθμός της εντερικής ανεπάρκειας<sup>8,15,25-27</sup>. Η προσαρμογή αυτή του εντέρου, συνίσταται σε αύξηση του μήκους του, της διαμέτρου του, του αριθμού και του μεγέθους των εντερικών λαχνών και μείωση της κινητικότητάς του. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η απορροφητική του ικανότητα. Μεγαλύτερη προσαρμογή του εντέρου παρατηρείται σε εκτομές του ειλεού μάλλον παρά της νήσιδος<sup>28</sup>.

Η εντερική διατροφή και η λήψη τροφής από το στόμα ερεθίζει για εντερική υπερτροφία<sup>8,29</sup>. Ιδιαίτερα οι φυτικές ίνες, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, η γλυουταμίνη (που είναι το προτιμότερο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Απορρόφηση στα τμήματα του εντέρου

	<b>ΝΗΣΤΙΔΑ</b>	<b>ΕΙΛΕΟΣ</b>	<b>ΚΟΛΟΝ</b>
Μακροθρεπτικά συστατικά	<b>Πρωτεΐνες</b> <b>Λίπη</b> <b>Υδατάνθρακες</b> <b>Υγρά</b>	<b>Υγρά</b> , χολικά οξέα, χολικά άλατα	<b>Υγρά</b> MCT, αμινοξέα, μικρός αλύσου λιπαρά οξέα
Μικροθρεπτικά συστατικά	Ca, P, Mg, Fe, Se, Zn, Cl, φυλλικό οξύ, βιταμίνες B, C, A, D, E, K	Φυλλικό οξύ, Mg, βιταμίνες C, D, K, B12	Ca, Na, K, Cl, βιταμίνη K
Ορμόνες	Γαστρίνη, GIP, χολλοκυστοκίνη, σεκρετίνη, μοτιλίνη	GLP 1 και 2, νευροτενσίνη, πεπτιδίο YY	-

καύσιμο για το εντερικό κύτταρο), τα τριγλυκερίδια, οι πολυαμίνες και οι ηλεκτίνες. Αυτή η προσαρμοστική απάντηση του εντέρου υποβοηθείται και με κάποιους παράγοντες<sup>7,27,30</sup> (Πίνακας 4) όπως: η εντερογλιουκαγόνη, το ανάλογο γλιουκαγόνης πεπτιδίο II, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, η αυξητική ορμόνη, ο μετατρεπτικός παράγοντας-α, οι ανάλογοι ινσουλίνης αυξητικοί παράγοντες I και II, ο αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων, οι ιντερλευκίνες 3,11 και 15, η γαστρίνη, η χολοκυστοκινίνη, η ινσουλίνη, η νευροτενσίνη και το πεπτιδίο YY. Το πεπτιδίο YY απελευθερώνεται από τα L κύτταρα του τελικού ειλεού και επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και την δίοδο των τροφών από το έντερο. Σε απώλεια του τελικού ειλεού εκλείπει ο παλίνδρομος αυτός ερεθισμός.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Υποβοηθητικοί παράγοντες στην εντερική προσαρμογή

Λήψη τροφής από το στόμα ή εντερική διατροφή  
 Εντερογλιουκαγόνη  
 Ανάλογο γλιουκαγόνης πεπτιδίο 2 (GLP-II)  
 Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)  
 Αυξητική ορμόνη  
 Μετατρεπτικός παράγοντας-α (TGF-α)  
 Ανάλογοι ινσουλίνης αυξητικοί παράγοντες I και II (IGF I,II)  
 Αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων (KGF)  
 Ιντερλευκίνες 3,11 και 15 (IL 3, IL 11, IL 15)  
 Γαστρίνη  
 Χολοκυστοκινίνη  
 Ινσουλίνη  
 Νευροτενσίνη  
 Πεπτιδίο YY

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση του συνδρόμου βραχέος εντέρου είναι η όσο το δυνατόν πιο πρώιμη έναρξη της θεραπείας<sup>7</sup> που σαν στόχους έχει τον έλεγχο της σήψης με την πρόληψη για την ανάπτυξη επιπλοκών σχετιζόμενων με την υποκείμενη παθοφυσιολογία, την διατήρηση του ισοζυγίου υγρών-ηλεκτρολυτών και η έναρξη της διαιτητικής υποστήριξης του ασθενούς για την διατήρηση καλού θερμιδικού status.

## ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τις πρώτες 6 βδομάδες μετά από μαζική εντερεκτομή<sup>22</sup> υπάρχει γαστρική υπερέκκριση που οδηγεί σε απώλειες υγρών και αυξημένο κίνδυνο για πεπτικό έλκος. Επιπροσθέτως σε όξινο pH η παγκρεατική λιπάση δεν λειτουργεί και η πέψη των λιπών δεν γίνεται με αποτέλεσμα αύξηση του περιεχομένου του εντέρου και ταχεία δίοδο αυτού (υπερκινητικότητα-υπερπερισταλιτισμός). Πρέπει να γίνεται καθημερινή μέτρηση των απωλειών των υγρών από τα ούρα, τα κόπρανα, τις στομίες και να αντικαθίστανται ούτως ώστε η διούρηση να διατηρείται μεγαλύτερη από 1 λίτρο την ημέρα. Εκτός των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών, η χορήγηση από το στόμα διαλυμάτων ηλεκτρολυτών και δεξτρόζης<sup>28,31</sup> (oral rehydration solutions - ORS) είναι σπουδαία στην διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών και μειώνει την ανάγκη για χορήγηση παρεντερικώς υγρών. Το Na και η δεξτρόζη απορροφώνται με τον ίδιο ενεργητικό μηχανισμό και ερεθίζουν το ένα το άλλο για απορρόφηση. Ούτε το νάτριο ούτε το νερό απορροφώνται σε υποτονικά ή ισοτονικά διαλύματα. Επιπλέον η γλυκόζη βοηθά στην απορρόφηση υγρών και αλάτων. Στο εμπόριο είναι διαθέσιμα πολλά τυποποιημένα σκευάσματα ORS (Gatorade, Almora) αλλήλα και να παρασκευασθούν από τον ίδιο τον ασθενή. Σε 1 λίτρο νερού βρύσης μπορεί να προστεθούν 2,5gr NaCl, 1,5gr KCl και 2,5gr Na<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> ώστε η συγκέντρωση του Na να είναι 90-120mEq/l<sup>32</sup>. Τα περισσότερα εμπορικά σκευάσματα έχουν λιγότερο νάτριο και οδηγούν σε αυξημένες απώλειες νατρίου γιαυτό συχνά απαιτείται συμπλήρωμα νατρίου.

Οι περισσότεροι ασθενείς μετά μαζική εντερεκτομή χρήζουν ολικής παρεντερικής αγωγής για τουλάχιστον 7-10 ημέρες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς και έχοντας ηλεκτρολυτική ισορροπία. Οι ημερήσιες ανάγκες είναι 25-35 kcal/kg βάρους σώματος την ημέρα και οι ημερήσιες ανάγκες σε αμινοξέα είναι 1-1,5 gr/kg βάρους σώματος του ασθενούς<sup>15</sup>. Τα νεογνά και οι νέοι σε ηλικία έχουν πιο αυξημένες ανάγκες σε ενέργεια και αμινοξέα. Η παρεντερική διατροφή είναι σημαντική μέχρι να ολοκληρωθεί η προσαρμογή του υπολειπόμενου εντέρου στις

νέες συνθήκες. Οι περισσότεροι πιστεύουν πως αυτή η προσαρμογή ολοκληρώνεται 1-2 χρόνια περίπου μετά την εντερική εκτομή. Η παρεντερική διατροφή πρέπει να ξεκινά με τυποποιημένους σάκους σε 24ωρη έκχυση σε ενδοσοκομειακούς ασθενείς και γίνεται προσπάθεια να μειώνεται σταδιακά ο χρόνος έκχυσης, ώστε να μένει ο ασθενής κάποιες ώρες ελεύθερος από την σύνδεσή του από την αντλία, πριν αποφασιστεί η έξοδός του από το Νοσοκομείο. Καθόλη τη διάρκεια της παρεντερικής διατροφής πρέπει να γίνεται συχνός εργαστηριακός έλεγχος όπως και των μικροθρεπτικών συστατικών (μέταλλα, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία) και να αποκαθίστανται τυχόν ελλείψεις που διαπιστώνονται.

Ασθενείς σε TPN συχνά βρίσκονται σε αρνητικό ισοζύγιο Ca και πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα παρεντερικά 800-1500 mg/day<sup>33</sup>. Σημαντικές ποσότητες Mg χάνονται σε εκτομές νήστιδος και ειλεού και οδηγούν σε ανεπάρκειά του. Το μαγνήσιο χρήζει μέτρησής του σε ούρα 24ώρου, γιατί μπορεί να υπάρχει ανεπάρκειά του ακόμη και σε φυσιολογικές τιμές του στον ορό του αίματος<sup>34</sup>. Χορηγείται ενδοφλέβια γιατί από το στόμα δρα καθαρτικά. Μπορεί να παρατηρείται έλλειψή του και σε έλλειμμα ασβεστίου. Ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου παρουσιάζουν μειωμένη απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών<sup>15,35</sup> (A, D, E, K) και χρήζουν μεγάλες δόσεις υποκατάστασής τους. Ανεπάρκεια βιταμίνης K μπορεί να συμβεί και σε εκτομή του κόλλου γιατί τα βακτήρια του κόλλου συνθέτουν κατά 60% τις ημερήσιες ανάγκες βιταμίνης K<sup>36</sup>. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες σπάνια ανεπαρκούν<sup>10,37</sup>. Τέλος ιχνοστοιχεία όπως σελήνιο και ψευδάργυρος χάνονται στα κόπρανα και πρέπει να ελέγχονται και να αποκαθίστανται<sup>38</sup>.

Όταν κάποιος ασθενής με σύνδρομο βραχέος εντέρου είναι ικανός να σιτιστεί, πρέπει να αρχίζει σταδιακά τη διατροφή από το στόμα, με παράλληλη σταδιακή διακοπή της παρεντερικής διατροφής. Στόχος είναι η μεγιστοποίηση της προσαρμογής του εντέρου και της πρόληψης των επιπλοκών από την παρεντερική διατροφή. Αυτό πρέπει να γίνεται με μικρά και συχνά γεύματα και αύξηση του επιπέδου της δίαιτας εφόσον γίνεται ανεκτή. Πρέπει να ξεκινά με λήψη από το στόμα 1000kcal/day με στόχο να

φτάσει τα 30-40/kcal/kg/day. Κανονικά δίδονται περισσότερες θερμίδες (45-60/kcal/kg/day), ώστε λαμβάνοντας υπόψιν δυσαπορρόφηση 30%, να επιτυγχάνεται τελική πρόσληψη 30-40/kcal/kg/day<sup>37</sup>. Σε παρουσία κόλλου πρέπει να περιοριστεί η λήψη οξαλικού οξέος (τσάι, σοκολάτα, σπανάκι κλπ) για το φόβο νεφρολιθίασης από οξαλικό ασβέστιο. Η λακτόζη δεν πρέπει να περιορίζεται (είναι κύρια πηγή διαιτητικού ασβεστίου) εκτός αν υπάρχει εγγύς εκτομή της νήστιδας. Οι σύμπλοκοι πολυσακχαρίτες δεν πέπτονται φυσιολογικά στο λεπτό έντερο. Σε σύνδρομο βραχέος εντέρου και παρουσία παχέος εντέρου, αυτοί οι πολυσακχαρίτες μαζί με ευδιάλυτες ίνες ζυμώνονται από τα βακτήρια του κόλλου και απορροφάται ενέργεια υπό τη μορφή βραχέος αλύσου λιπαρών οξέων (βουτυρικό οξύ, ακετοξικό οξύ και προπιονικό οξύ)<sup>39-40</sup>. Έτσι το κόλλον γίνεται σημαντικό όργανο παραγωγής ενέργειας σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου, που φτάνει ως και 1200 θερμίδες την ημέρα<sup>40-43</sup>. Πρέπει λοιπόν να συνιστώνται δίαιτες πλούσιες σε ευδιάλυτους σύμπλοκους πολυσακχαρίτες και ευδιάλυτες ίνες παρότι δεν είναι πάντοτε ανεκτές από τους ασθενείς γιατί προκαλούν κορεσμό. Στο σύνδρομο βραχέος εντέρου με αφαίρεση περισσότερο από 100 εκατοστά τελικού ειλεού, οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση των λιπών λόγω μικρής επιφάνειας και λόγω κακής απορρόφησης των χολικών αλάτων. Ο περιορισμός των λιπών στη δίαιτα μειώνει τη στεατόρροια, την χολόσταση και την ηπατική δυσλειτουργία, αλλά καθώς είναι πυκνό ενεργειακό υποκατάστατο (9kcal/gr) μειώνονται οι προσλαμβανόμενες θερμίδες. Έτσι συνιστώνται μέσης αλύσου τριγλυκερίδια (MCT) στη δίαιτα, παρότι έχουν κακή γεύση, προκαλούν ναυτία, αίσθημα κορεσμού, κέτωση και δεν παράγουν τα σημαντικά λιπαρά οξέα, (FAs) όπως το λινολεϊκό οξύ. Ένας άλλος λόγος για τη χρήση τους είναι ότι οι τροφές αυτές ερεθίζουν την προσαρμογή του εντέρου όπως προαναφέρθηκε. Η χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων (Creon) μαζί με τα γεύματα μπορεί να αναπληρώσει τον διαταραγμένο συντονισμό διέλευσης των θρεπτικών ουσιών και της έκκρισης παγκρεατικών ενζύμων από το έντερο και έτσι να βελτιώνει την πέψη<sup>44</sup>.

Παρά την εντερική προσαρμογή και την αρχική επιθετική διατροφική υποστήριξη, πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να απελευθερωθούν από την παρεντερική διατροφή, την οποία πρέπει να συνεχίζουν στο σπίτι μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο. Αυτοί είναι κυρίως ασθενείς με υπολειμματικό έντερο <60 εκατοστά, απώλεια του ειλεού, της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και απώλεια του παχέος εντέρου<sup>45</sup>. Χρειάζονται συσκευές για συνεχή έκχυση (για 10-12 ώρες) όλη τη νύκτα και σταδιακή μείωση (tapering off) για 30-60min. Οι ασθενείς είναι περιπατητικοί, μπορεί να εργάζονται και να έχουν βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Συνεχώς πρέπει να συμπιέζεται ο χρόνος έκχυσης κατά 2-4 ώρες την ημέρα, ώστε να επιτρέπεται η παγκρεατική προσαρμογή στο ταχύ ρυθμό χορήγησης δεξτρώζης και να παραμένει ο ασθενής κάποιες ώρες ελεύθερος της αντλίας. Ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ολική παρεντερική διατροφή στο σπίτι πρέπει πριν την έξοδό τους από το Νοσοκομείο να έχει διαμορφωθεί κατάλληλα ο χώρος τους, να έχουν πλήρως ενημερωθεί για τη σωστή φροντίδα του καθετήρα, την αναγνώριση σημείων φλεγμονής, ή άλλες επιπλοκές<sup>15</sup>.

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στη θεραπεία του συνδρόμου του βραχέος εντέρου, χρησιμοποιούνται διάφορα φάρμακα, για τον έλεγχο επιπλοκών αλλά και συμπτωμάτων του (Πίνακας 5) καθώς και για τον ερεθισμό της προσαρμογής του εντέρου. (Πίνακας 6). Για την μείωση της γαστρικής υπερέκκρισης χορηγούνται **ανταγωνιστές H<sub>2</sub>** εν-

δοφλέβια ή από το στόμα **αναστολείς της αντλίας πρωτονίου** σε αυξημένες όμως δόσεις λόγω της κακής απορρόφησης και των φαρμάκων<sup>46</sup>. Όμως η παρατεταμένη χρήση PPIs μπορεί να συνοδεύεται από εντερικά συμπτώματα και βακτηριδιακό πολλαπλασιασμό<sup>47</sup>. Η απώλεια υγρών ελέγχεται και με σκευάσματα ανασταλτικά της εντερικής κινητικότητας<sup>30</sup> (διάρροιας) όπως η **υδροχλωρική λοπεριδίνη** (Immodium) σε δόση 4-5mg/6h ή **διφαινοξυλάτη** (Lomotil, Lonox) 2-16mg/d peros. Ασθενείς με σοβαρές απώλειες υγρών που δεν ελέγχονται με άλλο τρόπο μπορεί να χρειασθούν **κωδεΐνη**<sup>8</sup> σε δόση 15-60mg/6ωρο ή 12ωρο και **βάμμα οπίου** (λάβδανο) σε δόση 5-10 ml/4ωρο. Τέλος σε ασθενείς με εγγύς εκτομή της νήσιδας και απώλειες πολλών υγρών από εντεροστομία έχουν ανάγκη χορήγησης **ανάλογου σωματοστατίνης οκτεοτίδιο** (Sandostatin)<sup>15,48-49</sup> σε δόσεις 50-100 mcg/2-4φορές/day υποδόρια. Το Sandostatin επιβραδύνει την εντερική διόδο και αυξάνει την απορρόφηση νερού και νατρίου. Σε μελέτες σε ζώα έχει αποδειχθεί πως αυξάνει την προσαρμογή του εντέρου αλλά και την συχνότητα εμφάνισης της χοληλιθίασης<sup>50-51</sup>. Νέες μελέτες<sup>52</sup> για τη δράση του α<sub>2</sub> adrenergic receptor agonist clonidine δείχνουν την ωφέλειά του στην μείωση της απώλειας υγρών σε ασθενείς με επιμένουσα διάρροια. Η **χολεστυραμίνη**<sup>8</sup> (Questran) επίσης μειώνει τη διάρροια που οφείλεται σε μείωση των χολικών αλάτων, μέσω της δέσμευσης των οξαλικών αλάτων, όμως η χρήση της σε ασθενείς με εκτομή τμήματος ειλεού >100 εκατοστών, χειροτερεύει την στεατόρροια. Η χολεστυραμίνη επίσης επηρεάζει την

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Φαρμακευτική αγωγή Συνδρόμου Βραχέος Εντέρου  
H<sub>2</sub> ανταγωνιστές  
Αναστολείς της αντλίας πρωτονίου (PPIs)  
Υδροχλωρική λοπεραμίδη  
Διφαινοξυλάτη  
Κωδεΐνη  
Βάμμα οπίου  
Sandostatin  
Χολεστυραμίνη ?  
Ανάλογο συνδεδεμένου χολικού οξέος- chole-sarcosine  
Probiotics/prebiotics

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Φάρμακα που ερεθίζουν την εντερική προσαρμογή  
GLP-II (glucagon-like peptide 2)  
Συνθετικό ανάλογο του GLP-II (teduglutide)  
Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF)  
Αυξητική ορμόνη  
Γλυουταμίνη ?  
Σωματροπίνη (Zorbtive) με δράση στο IGF-1 (insulinlike growth factor-1)

απορρόφηση πολλών φαρμάκων. Η χρήση ενός ανάλογου συνδεδεμένου χολικού οξέος (cholesarcosine)<sup>42</sup> φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα στην στεατόρροια. Τέλος λόγω της αλληλαγής της χλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου, η χρήση prebiotics και probiotics μπορεί να φανεί ωφέλιμη<sup>53</sup>.

Όλοι σχεδόν οι παράγοντες που προαναφέρθηκε πως σχετίζονται με την προσαρμογή του εντέρου, έχουν ελεγχθεί με αρκετά πειράματα σε ζώα και κλινικές μελέτες για την πιθανή χρήση τους. Από αυτούς τους παράγοντες αυτοί που έτυχαν ευρύτερης κλινικής χρήσης για την διέγερση της προσαρμογής του εντέρου είναι: Το **GLP-II** (Glucagon-like peptide 2) έχει βρεθεί σε μία μελέτη<sup>26,54-56</sup> σε ασθενείς χωρίς λήψη TPN να προκαλεί μικρή αύξηση εντερικών λιαχνών και της απορρόφησης ενέργειας και υγρών. Η ίδια αποτελεσματικότητα βρέθηκε και σε χρήση ενός **συνθετικού ανάλογου του GLP-II** (το teduglutide)<sup>57-58</sup>, η δράση του όμως σταματούσε όταν διακοπτόταν η χορήγσή του. Η δράση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα βρέθηκε<sup>59-60</sup> πως ερεθίζει την προσαρμογή του εντέρου σε πειραματικές μελέτες σε παιδιά. Αρχικές μελέτες<sup>61-64</sup> καθώς και σύγχρονες διπλές τυφλές μελέτες έδειξαν πως η χρήση αυξητικής ορμόνης έδειξαν την ωφέλεια τόσο στην προσαρμογή του εντέρου, την αύξηση σε απορρόφηση υγρών, ηλεκτρολυτών και θρεπτικών ουσιών όσο και σε περιορισμό της ανάγκης για TPN κατά 2lt/βδομάδα σε αυτούς που λάμβαναν **αυξητική ορμόνη**<sup>65</sup> σε δόση 0.03-0.14mg/kg/day υποδόρια για 4 βδομάδες. Δεν βρέθηκε αν τα αποτελέσματα αυτά σχετίζονται πράγματι με την βελτίωση της απορρόφησης του εντέρου ή τον ερεθισμό της όρεξης. Αυτό οδήγησε την US-FDA να εγκρίνει τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου που χρήζουν TPN. Οι ωφέλειες από την χορήγηση αυξητικής ορμόνης πρέπει να ζυγίζονται από ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν κατακράτηση υγρών, οίδημα, αρθραλγίες και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Όσον αφορά τη χρήση **γλουταμίνης**<sup>61,63,66</sup> αυτή δεν έχει βρεθεί πως συνοδεύεται με αυξημένη εντερική προσαρμογή και αύξηση απορρόφησης υγρών και θρεπτικών ου-

σιών. Η **σωματροπίνη** (Zorbtive)<sup>28</sup> μία ανασυνδασμένη αυξητική ορμόνη που αναβολική και αντικαταβολική δράση σε διάφορα κύτταρα και σε ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς όπως το IGF-1 (insulinlike growth factor-1). Η δοσολογία του είναι 0.1mg / kg / day ΥΔ για 4 βδομάδες, σε δόση όμως που δεν υπερβαίνει συνολικά τα 8mg / day. Τέλος για τον ερεθισμό της εντερικής προσαρμογής έχει ενοχοποιηθεί και η δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες (55-60%) και λιγότερο σε λίπος (20-25%) και πρωτεΐνες (20%)<sup>45</sup>.

### ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι επιπλοκές σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου σχετίζονται ή με την υποκείμενη παθολογία ή την διατροφική θεραπεία. (Πίνακας 7) Σχετιζόμενες με την υποκείμενη νόσο επιπλοκές είναι η υπερανάπτυξη μικροβίων στο έντερο, η χοληλιθίαση, η νεφρολιθίαση και η γαστρική υπεροξύτητα. Σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιπλοκές είναι μεταβολικές και διατροφικές επιπλοκές, λοιμώξεις και η ηπατική νόσος.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.** Επιπλοκές Συνδρόμου Βραχέος Εντέρου

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
Μεταβολικές	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αφυδάτωση και νεφρική δυσλειτουργία</li> <li>• Υποασβεστιαμία (οστεοπενία)</li> <li>• Υπομαγνησισαιμία</li> <li>• Υπεργλυκαιμία-υπογλυκαιμία</li> <li>• Μεταβολική οξέωση-αλκάλωση</li> <li>• D-γαλακτική οξέωση</li> </ul>
Διατροφικές	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλλειψη σιδήρου-αναιμία</li> <li>• Ανεπάρκεια βιταμινών</li> <li>• Ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων (Se, Zn, Cu)</li> <li>• Έλλειψεις λιπαρών οξέων</li> </ul>
Λοιμώξεις	
Ηπατική νόσος	
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΝΟΣΟ	
Υπερανάπτυξη μικροβίων	
Χοληλιθίαση	
Νεφρολιθίαση	
Γαστρική υπεροξύτητα	

Οι μεταβολικές επιπλοκές είναι αρκετά συχνές σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου. Αυτές αφορούν πρώτα-πρώτα την **αφυδάτωση** που

οδηγεί σε **νεφρική δυσλειτουργία**. Η **υπασβεστιαϊμία και η υπομαγνησισαιμία**<sup>8</sup> είναι συχνά προβλήματα που σχετίζονται με την μειωμένη απορρόφησή τους στο έντερο και τη δέσμευσή τους από το ενδοαυλικό λίπος, πράγμα που οδηγεί σε οστεοπενία. Η διατήρηση ικανών επιπέδων τόσο ασβεστίου, όσο και μαγνησίου και βιταμίνης D σε υψηλές δόσεις (μέχρι και 50000 μονάδες ημερησίως, όταν οι ημερήσιες ανάγκες της είναι μόνο 100-2000 μονάδες την ημέρα) είναι σημαντική στο να μειώνουν την πιθανότητα οστικής βλάβης. Τόσο η **υπογλυκαιμία**, όσο και η **υπεργλυκαιμία** είναι πιθανές σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες θερμίδων παρεντερικά. Το ίδιο πιθανόν είναι η **μεταβολική οξέωση** και η **μεταβολική αλκάλωση**<sup>8</sup> σε αυτούς τους ασθενείς, που πρέπει να διορθωθούν. Ειδικό πρόβλημα είναι η **D-γαλακτική οξείδωση**<sup>8</sup> που γίνεται από την βακτηριδιακή ζύμωση μη απορροφήσιμων τροφών, ιδίως της απλής ζάχαρης. Η διάγνωση τίθεται με την παρουσία ανεξήγητης μεταβολικής οξέωσης που συνοδεύεται από νευρολογικά συμπτώματα. Η θεραπεία της συνίσταται σε περιορισμό των λαμβανόμενων θερμίδων, χαμηλή δίαιτα σε υδατάνθρακες και χρήση αντιβιοτικών.

Στις διατροφικές επιπλοκές περιλαμβάνονται<sup>30</sup> η **έλλειψη σιδήρου**, που εκδηλώνεται με αναιμία, η **ανεπάρκεια βιταμινών** (κυρίως λιποδιαλυτών) και **ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων**, όπως του σεληνίου, του ψευδαργύρου και του χαλκού. Επίσης μπορεί να παρουσιασθούν ελλείψεις λιπαρών οξέων, λόγω κακής απορρόφησής τους.

Ορισμένες επιπλοκές όπως η σήψη και η ηπατική νόσος συνοδεύονται από αυξημένη θνητότητα. Πρώτα-πρώτα η **σήψη**<sup>67-68</sup> σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου που λαμβάνουν TPN έχει συχνότητα 0.1-0.3/ασθενή/έτος. Συνήθως σχετίζεται με θρόμβωση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και αφορά συχνά λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο αρνητική σε coagulase και σε gram αρνητικά βακτήρια. Η **τελικού σταδίου ηπατική νόσος**<sup>69-70</sup> αφορά το 15% των ασθενών (συχνότερα στα παιδιά) με μακροχρόνια TPN με επιβίωση μικρότερη από ένα χρόνο χωρίς μεταμόσχευση και φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Στα πρώιμα στάδια είναι ανα-

στρέψιμη, μετά όμως καταλήγει σε στεάτωση, χολόσταση και κίρρωση. Ο τακτικός έλεγχος της ηπατικής βιολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν TPN είναι απαραίτητος και σε περιπτώσεις εκτροπής, μπορεί να χρειασθεί υπερηχοτομογραφικός έλεγχος και βιοψία ήπατος. Για την πρόληψή της νόσου πρέπει να μειωθεί η χρήση πολλών θερμίδων στην TPN και τροφής πλούσιας σε λίπη, να διορθωθούν τα διατροφικά ελλείμματα και να θεραπευθούν τυχόν λοιμώξεις. Η χρήση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος φαίνεται να δρα θετικά. Η **χοληλιθίαση**<sup>41,71</sup> είναι πολύ συχνή (30-40%) σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου. Αίτια της δημιουργίας των χοληλithων είναι: οι αλλαγές στον ηπατικό μεταβολισμό και έκκριση χολής, η στάση στη χοληδόχο κύστη και κακή απορρόφηση των χολικών οξέων και η μακροχρόνια TPN. Ο κίνδυνος για χοληλιθίαση αυξάνει σε υπολειπόμενο έντερο μικρότερο από 120 εκατοστά, σε εκτομή του τελικού ειλεού και σε ασθενείς που λαμβάνουν TPN. Γιαυτό συνιστάται γρήγορη επάνοδος στην διατροφή από το στόμα, όταν είναι δυνατόν. Για πρόληψή της σε ασθενείς με TPN χορηγείται ενδοφλεβίως χολοκυστοκινίνη και δίδεται από το στόμα πλούσια σε λιπίδια, που ελαττώνουν την χολική στάση. Πολλοί συνιστούν προληπτική χολοκυστεκτομή, όταν γίνει λαπαροτομία για άλλο λόγο.<sup>41,72</sup> Η **νεφρολιθίαση**<sup>41</sup> από λίθους οξαλικού ασβεστίου οφείλεται στην απορρόφηση του οξαλικού στο κόλον. Συνιστάται δίαιτα φτωχή σε οξαλικά, συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και διατήρηση ικανοποιητικής διούρησης. Η χρήση της χολεστυραμίνης έχει προταθεί, καθώς ενώνεται με το οξαλικό οξύ στο κόλον. Η **γαστρική υπερέκκριση**<sup>30,73</sup> συμβαίνει λόγω υπερπλάσις των τοιχωματικών κυττάρων και της υπεργαστρικής. Μπορεί να οδηγήσει σε πεπτικά έλκη και η θεραπεία της είναι η χρήση H2 ανταγωνιστών και PPI. Σε λίγες περιπτώσεις η υπερεκλεκτική βαγοτομή αποτελεί την χειρουργική θεραπεία. Ο **βακτηριδιακός πολλαπλασιασμός**<sup>74-75</sup> τέλος σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου οφείλεται στην επιβαρυσμένη εντερική κινητικότητα ή στάση και την αχλωρυδρία. Αυτό οδηγεί σε κακή απορρόφηση χολής και βιταμίνης B12 και

μπορεί να είναι απαραίτητη η χρόνια χρήση αντιβιοτικών. Σε ορισμένους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί **διαταραχές στη μνήμη**.

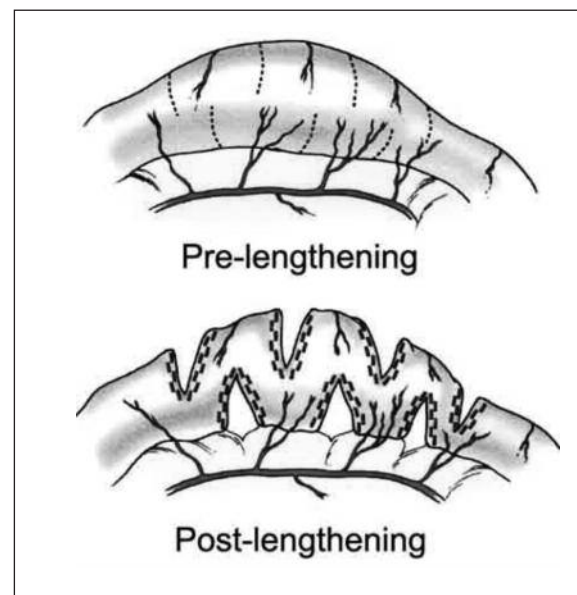
### ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Όσον αφορά την χειρουργική θεραπεία του συνδρόμου του βραχέος εντέρου, αυτή διακρίνεται σε επεμβάσεις μεταμόσχευσης του εντέρου και σε άλλες χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτές οι επεμβάσεις έχουν σαν στόχους έχει πρώτα-πρώτα την **διατήρηση της ακεραιότητας του υπάρχοντος εντέρου**. Έχει βρεθεί πως 50% των ασθενών με σύνδρομο βραχέος εντέρου επαναχειρουργείται για διάφορα εντερικά προβλήματα<sup>73,76</sup>. Πρέπει να ληφθεί πρόνοια για αποφυγή άσκοπων εκτομών και όταν αυτή είναι αναγκαία, προτιμάται η τελικοτελική αναστόμωση, για μεγιστοποίηση του μήκους του εντέρου. Δεύτερος στόχος είναι η **βελτίωση της κινητικότητας του εντέρου**, που επιβαρύνεται με τον χρόνο λόγω της διάτασης του εντέρου που οφείλεται είτε σε χρόνια απόφραξη είτε σε εντερική προσαρμογή. Άλλος στόχος είναι η **παρατεταμένη εντερική δίοδος** με σκοπό την μεγαλύτερη επαφή των θρεπτικών ουσιών με τον βλεννογόνο του εντέρου και τέλος η **αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου**.

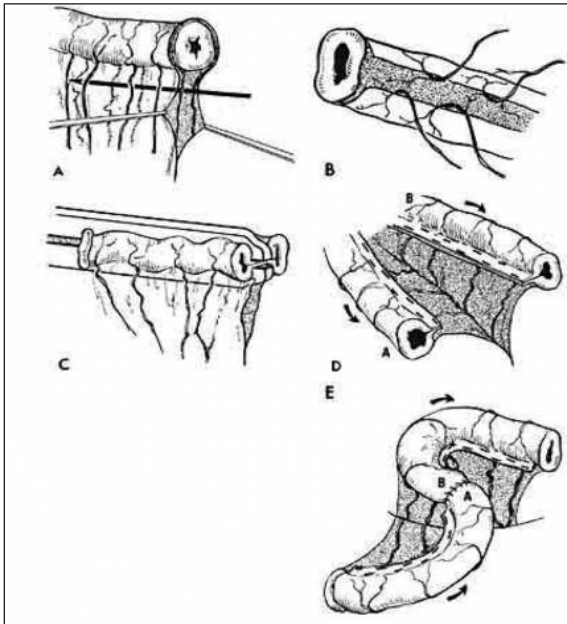
Η απόφαση για χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες<sup>8,13</sup>. Τέτοιοι είναι η επιδεινούμενη δυσαπορρόφηση, η ανάγκη για μόνιμη ολική παρεντερική διατροφή, η σοβαρή συμπτωματολογία από τη δυσαπορρόφηση, οι επιπλοκές από τη χρήση της παρεντερικής διατροφής και τέλος η ηλικία του ασθενούς και η φύση της υποκείμενης νόσου. Έτσι οι νέοι ασθενείς είναι περισσότερο υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση. Τέλος, όταν ληφθεί η απόφαση για χειρουργείο, το είδος της επέμβασης εξαρτάται από το μήκος, τη διάμετρο και την λειτουργία του εναπομείναντος τμήματος εντέρου.

Όσον αφορά το είδος των επεμβάσεων αυτών, έχουν προταθεί διάφορες επεμβάσεις σε μικρές σειρές με μικρό follow up και με αποτελέσματα κατώτερα του επιθυμητού<sup>15</sup>. Η δημιουργία ανακυκλούμενων ελίκων, η παρεμβολή ανεστραμμένων τμημάτων λεπτού<sup>77-78</sup>, η εμβόλιμη τοποθέτηση

τμήματος κόλλου μεταξύ δύο τμημάτων λεπτού εντέρου,<sup>79</sup> η σφιγκτηροπλαστική (Heineke-Mikulicz)<sup>80</sup>, και η δημιουργία εντερικών βαλβίδων<sup>13,79-80</sup> με διάφορες τεχνικές εξωτερικής συμπίεσης του εντέρου ή τεχνητό εγκολλησμού αυτού, εξυπηρετούν τον σκοπό της παρατεταμένης εντερικής δίοδου. Επίσης έχει δοκιμασθεί σε πειραματόζωα η βηματοδότηση του εντέρου μέσω εμφυτευμένων ηλεκτροδίων<sup>81</sup>. Η μειωτική εντεροπλαστική (tapering enteroplasty) βελτιώνει την κινητικότητα του διατεταμένου εντέρου<sup>80,82</sup>. Καθώς το διατεταμένο τμήμα του εντέρου δεν μπορεί να προκαλέσει επαρκείς ενδοαυλικές πιέσεις κατά την διάρκεια του περισταλτικού κύματος, πρέπει να στενεύει. Αυτό γίνεται ή με απλή εμπτύχωση (imbrication) του υπολειμματικού τμήματος του εντέρου ή με επιμήκη διατομή και εκτομή τμήματος της περιφέρειας του εντέρου κατά το αντιμεσεντερικό χείλος. Μεγαλύτερης εφαρμογής τυγχάνουν οι επεμβάσεις εντερικής επιμήκυνσης (Bianchi και STEP serial transverse enteroplasty) (Εικόνες 1, 2) που σαν στόχο έχουν την αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας του εντέρου. Κύρια ένδειξη για αυτές αποτελούν ασθενείς με μικρό (<60cm) μήκος εντέρου με διατεταμένα τμήματα.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Εγχείρηση STEP



**ΕΙΚΟΝΑ 2:** Εγχείρηση Bianchi

Στην επέμβαση Bianchi<sup>82-84</sup> γίνεται επιμήκης διατομή του διατεταμένου εντέρου με stapler διατηρώντας την αιμάτωσή του από το μεσεντερικό χείλος σε κάθε πλευρά του εντερικού τοιχώματος. Αφού παρασκευαστεί επαρκές μήκος εντέρου, τα δύο επιμήκη τμήματα αναστομώνονται τελικοτελικά και έτσι διπλασιάζεται το μήκος του εντέρου. Σε μακροχρόνιο έλεγχο (10ετία) βρέθηκε πως μόνο το 50% των ασθενών είχαν ωφέλεια από την επέμβαση, ενώ το 10% κατέληξε σε εντερική μεταμόσχευση<sup>85</sup>.

Η επέμβαση STEP (serial transverse enteroplasty)<sup>78,84-87</sup> έχει εισαχθεί πιο πρόσφατα και έχει λιγότερες επιπλοκές από την επέμβαση Bianchi. Και σε αυτή την επέμβαση γίνεται επιμήκυνση του διατεταμένου τμήματος του εντέρου με τη χρήση του stapler σε εγκάρσια διάμετρο του εντέρου. Η διάμετρος του εντέρου πρέπει να είναι >4cm για επιτυχία της εγχείρησης αυτής και η αποτελεσματικότητά της είναι μακροχρόνια 80%, με ποσοστό αυτών που καταλήγουν σε εντερική μεταμόσχευση 5%<sup>87</sup>. Η επέμβαση αυτή φαίνεται να είναι πιο δημοφιλής. Έχουν ανακοινωθεί περισσότερα από 100 περιστατικά στη διεθνή βιβλιογραφία.

### ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Οι ενδείξεις για μεταμόσχευση του εντέρου σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου, περι-

λαμβάνουν τις θανατηφόρες επιπλοκές από εντερική ανεπάρκεια, όπως είναι η ηπατική νόσος από την παρεντερική διατροφή, τα υποτροπιάζοντα επεισόδια σήψης σε ασθενείς με μόνιμο ανάγκη για παρεντερική διατροφή, που έχουν σχέση με την φλεγμονή της κεντρικής φλεβικής γραμμής (συχνά από μύκητες) και η πλήρης αδυναμία κεντρικής φλεβικής οδού σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή<sup>7,88-89</sup>.

Η μεταμόσχευση του εντέρου μπορεί να γίνει μόνη ή σε συνδυασμό με μεταμόσχευση ήπατος, ιδίως σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου και ηπατική ανεπάρκεια ή θρόμβωση πυλαίας φλέβας μετά παρεντερική διατροφή.

Μέχρι σήμερα περίπου 2000 μεταμοσχεύσεις εντέρου έχουν γίνει στις ΗΠΑ<sup>89</sup>. Η επιβίωση τον πρώτο χρόνο ήταν συνολικά 89%, σε παιδιά όμως μικρότερα του ενός έτους έπεφτε στο 64%. Αντίστοιχα τα νούμερα στην 5ετή επιβίωση ήταν 69% και 31%<sup>89-91</sup>. Η μέση Νοσοκομειακή παραμονή ήταν 59,5 ημέρες για μεταμόσχευση εντέρου μόνο και 83.5 ημέρες για μεταμόσχευση ήπατος και εντέρου. Τέλος το κόστος της μεταμόσχευσης εντέρου ανέρχεται στις ΗΠΑ από 250000-3000000\$. Επιπλέον περίπου 20000\$ το χρόνο για φάρμακα ανοσοκατασταλτικά. Το κόστος αυτό πάντως συγκρίνεται με το κόστος της μόνιμης στο σπίτι παρεντερικής διατροφής που κυμαίνεται από 50000 έως 200000\$ το χρόνο<sup>92</sup>.

Η βελτίωση με το χρόνο της επιβίωσης των ασθενών με σύνδρομο βραχέος εντέρου που υποβάλλονται σε εντερική μεταμόσχευση έχει σχέση με την βελτίωση των παιδιατρικών ΜΕΘ, την βελτίωση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και την πρόληψη των λοιμώξεων και άλλων μεταμοσχευτικών επιπλοκών.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το μέλλον στη θεραπεία του συνδρόμου του βραχέος εντέρου επικεντρώνεται στην **βελτίωση εντερικής προσαρμογής** μέσω της εύρεσης νέων φαρμάκων, της **βελτίωσης των τεχνικών της εντερικής μεταμόσχευσης** και της **βελτίωσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων** που συνοδεύουν την εντερική μεταμόσχευση, με στόχο την βελτίωση της μακροχρόνιας επιβίωσης των ασθενών με μεταμόσχευση.

REFERENCES

1. Waser E. Nutritional aspects of malabsorption: short gut adaptation. *Clin Gastroenterol.* 1983;12:443-61.
2. Nightingale JM, Lennard-Jones JE. The short bowel syndrome: what's new and old? *Dig Dis* 1993;11:12-31.
3. Ladefoged K, Hesso I, Jarnum S. Nutrition in short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;216:122-31.
4. Thompson JS, DiBaise JK, Iver KR, Yeats M, Sudan DL. Postoperative short bowel syndrome. *J Am Coll Surg* 2005;201:85-9.
5. Moreno JM, Planas M, Lecha M, Virgili N, Gómez-Enterría P, Ordóñez J, de la Cuerda C, Apezetxea A, Marti E, García Luna PP, Forga MT, Pérez de la Cruz A, Muñoz A, Bayo P, Rodríguez A, Chamorro J, Bonada A, Luengo LM, Pedrón C, Parés RM. The two year 2002 national register on home-based parental nutrition. *Nutr Hosp* 2005;20:249-53.
6. Stollman TH, deBlaauw I, Wijnen MH, van der Staak FH, Rieu PN, Draaisma JM, Wijnen RM. Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34-year period. *J Pediatr Surg* 2009;44:217-21.
7. Seetharam P, Rodrigues G. Short bowel syndrome: A review of management options. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:229-35.
8. Thompson JS, Weseman R, Rochling FA, Mercer DF. Current management of the short bowel syndrome. *Surg Clin N Am* 2011;91:493-510.
9. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, Beaugerie L, Ngô Y, Malafosse M, Parc R, Le Quintrec Y, Gendre JP. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN* 1996;20:275-80.
10. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:207-20.
11. Gracy M. The contaminated small bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Clin Nutr* 1979;32:234-43.
12. Howard L, Ament M, Fleming CR, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parental and enteral nutrition therapies in the United states. *Gastroenterology* 1995;109:355-65.
13. Thompson JS, Langnas AN, Pinch LW, Kaufman S, Quigley EM, Vanderhoof JA. Surgical approach to the short bowel syndrome. *Ann Surg* 1995;222:600-7.
14. Lennard-Jones JE. Indications and need for long-term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:2427-9.
15. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J, AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.
16. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1386-95.
17. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine and a modified diet. *Ann surg* 1995;222:243-54.
18. Anderson H, Bosaeus I, Brummer RJ, Fasth S, Hulsten L, Magnusson O, Strauss B. Nutritional and metabolic consequences of extensive bowel resection. *Dig Dis* 1986;4:193-202.
19. Borgstrom B, Dahqvist A, Lundh G, Sjoval J. Studies on intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest* 1957;36:1521-36.
20. Phillips SF, Giller J. The contribution of the colon to electrolyte and water conservation in man. *J Lab Clin Med* 1973;81:733-46.
21. Johansson C. Studies of gastrointestinal interactions. VII. Characteristics of the absorption pattern of sugar, fat and protein from composite meals in man. A quantitative study. *Scand J gastroenterol* 1975;10:33-42
22. Williams NS, Evans P, King RF. Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. *Gut* 1985;26:914-9.
23. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Walker ER, Mather SJ, Britton KE, Lennard-Jones JE. Disturbed gastric emptying in the short bowel syndrome. Evidence for a colonic brake. *Gut* 1993;34:1171-6.
24. Pomare EW, Branch WJ, Cummings JH. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest* 1985;75:1448-54.
25. Booth IW. Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. *Gut* 1994;35:S69-72.
26. Jeppesen PB. Clinical significance of GLP-2 in short bowel syndrome. *J Nutr* 2003;133:3721-4.
27. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal mucosal adaptation. *World J Gastroenterol* 2006;12:4614-27.
28. Wilmore DW, Byne TA, Persinger RL. Short bowel

- syndrome; new therapeutic approaches. *Curr Probl Surg* 1997;34:389-444.
29. Wilmore DW, Dudrick SJ, Daly JM, Vars HM. The role of nutrition in the adaptation of the small intestine after massive resection. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:673-80.
  30. Buchaman AL, Scolapio J, Fryer J. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1105-10.
  31. Scolapio JS, Fleming CR. Short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:467-79.
  32. Lennard-Jones JE. Oral rehydration solutions in short bowel syndrome. *Clin Ther* 1990;129:37.
  33. Hylander E, Ladefoged K, Madsen S. Calcium balance and bone mineral content following small-intestine resection. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:167-76.
  34. Fleming CR, George L, Stoner GL. The importance of urinary magnesium values in patients with gut failure. *Mayo Clin Proc* 1984;71:334-7.
  35. Edes TE, Walk BE, Thorton WH, Fritsche KL. Essential fatty acid sufficiency does not preclude fat soluble vitamin deficiency in short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1991;53:499-502.
  36. Conly JM, Stein K, Worobetz L, Rutledge-Harding S. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol* 1994;89:915-23.
  37. Keller J, Panter H, Layer P. Management of short bowel syndrome after extensive small bowel resection. *Best Practise and Research Clinical Gastroenterology* 2004;18:997-1002.
  38. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
  39. Bond JH, Currier BE, Buchwald H, Levitt MD. Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate. *Gastroenterology* 1980;78:444-7.
  40. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996;64:222-31.
  41. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gallstones in patients with a short bowel. *Gut* 1992;33:1493-7.
  42. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci* 1992;37:929-33.
  43. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Colon as a digestive organ in patients with short bowel syndrome. *Lancet* 1994;343:373-6.
  44. Layer P, Melle U. Indication for pancreatic enzyme supplementation substitution following small intestinal resection (short bowel syndrome). *Pancreatology* 2001;1:49-54.
  45. Wilmore DW, Lacey JM, Soultanakis RP, Bosch RL, Byrne TA. Factors predicting a successful outcome after pharmacologic bowel compensation. *Ann Surg* 1997;226:288-92.
  46. Jappeson PB, Stann M, Tjellessen L. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut* 1998;43:763-9.
  47. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorqi F, Quomo K, Sarnelli G, Romano M, Nardone G. Effects of long term PPI treatment on producing bowel symptoms and bacterial overgrowth. *Eur J Clin Invest* 2011;41:380-6.
  48. Farthing MJ. Octeotide in dumping and short bowel syndromes. *Digestion* 1993;54:47-52.
  49. Niv Y, Charash B, Sperber AD, Oren M. Effect of octeotide on gastrostomy, duodenostomy and cholecystostomy effluents: A physiological study of fluid and electrolyte balance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2107-11.
  50. Catnach SM, Anderson JV, Fairclough PD, Trembath RC, Wilson PA, Parker E, Besser GM, Wass JA. Effect of octreotide on gallstone prevalence and gallbladder motility in acromegaly. *Gut* 1993;34:270-3.
  51. O'Keefe SJ, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B, Nelson DK, Shorter RG. Long-acting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patients with jejunostomies. *Gastroenterology* 1994;107:379-88.
  52. McDaniel K, Taylor B, Huey W, Eiden K, Everett S, Fleshman J, Buchman TG, Alpers P, Klein S. Use of clonidine to decrease intestinal fluid losses in patients with high-output short bowel syndrome. *JPEN* 2004;28:265-8.
  53. Stoidis CN, Misiakos EP, Patapis P, Fotiadis CI, Spyropoulos BG. Potential benefits of pro and prebiotics on intestinal mucosal immunity and intestinal

- barrier in short bowel syndrome. *Nut Res Rev* 2010;21:1-9.
54. Byrne TA, Morrissey, Nattakom TV, Ziegler TR, Wilmore DW. Growth hormone, glutamine and a modified enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN* 1995;19:296-302.
  55. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Mortensen PB. Glucagon like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001;120:806-15.
  56. Jeppesen PB. Glucagon-like peptide-2: Update of the recent clinical trials. *Gastroenterology* 2006;130:s127-31.
  57. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011;60:902-14.
  58. Tee CT, Wallis K, Gabe SM. Emerging treatment options for short bowel syndrome: potential role of teduglutide. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:1289-96.
  59. Thompson JS. EGF and the short bowel syndrome. *JPEN* 1999;23:S113-6.
  60. Sigalet DL, Martin GR, Butzner JD, Buret A, Meddings JB. A pilot study of the use of epidermal growth factor in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2005;40:763-8.
  61. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, Oenning LV, Burton DD, Sebo TJ, Batts KP, Kelly DG. Effect of growth hormone, glutamine and diet on adaptation in short bowel syndrome: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 1997;113:1074-81.
  62. Ellegard L, Bosaeus I, Nordgren S, Bengtsson BA. Low-dose recombinant human growth hormone increases body weight and lean body mass in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 1997;225:88-96.
  63. Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Gut* 2000;47:199-205.
  64. Seguy D, Vahedi K, Kapel N, Souberbielle JC, Messing B. Low dose growth hormone in adult home parental nutrition-dependent short bowel syndrome patients: a positive study. *Gastroenterology* 2003;124:293-302.
  65. Byrne TA, Lautz DB, Iyer KR. Recombinant human growth hormone (rhGH) reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JPEN* 2003;27:S17.
  66. Beaugerie L, Carbonnel F, Hecketsweiler B, Déchelotte P, Gendre JP, Cosnes J. Effects of an isotonic oral rehydration solution, enriched with glutamine, on fluid and sodium absorption in patients with short-bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:741-6.
  67. O'Keefe SJ, Burnes JU, RL. Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors. *JPEN* 1994;18:256-63.
  68. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003;124:1651-61.
  69. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-32.
  70. Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Hum Dev* 2010;86:683-7.
  71. Dray X, Joly F, Reijasse D, Attar A, Alves A, Panis Y, Valleur P, Messing B. Incidence, risk factors and complications of cholelithiasis in patients with home parenteral nutrition. *J Am Coll Surg* 2007;204:13-21.
  72. Thompson JS. The role of prophylactic cholecystectomy in the short bowel syndrome. *Arch Surg* 1996;131:556-60.
  73. Thompson JS. Reoperation in patients with the short bowel syndrome. *Am J Surg* 1992;164:453-7.
  74. Di Baise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial over-growth and short bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:11-20.
  75. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:943-59.
  76. Thompson JS. Strategies for preserving intestinal length in short bowel syndrome. *Dis Colon Rectum* 1987;30:208-13.
  77. Thompson JS. Surgical approach to the short bowel syndrome. Procedures to slow intestinal transit. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:263-6.
  78. Javid PJ, Kim HB, Duggan CP, Jaksic T. Serial trans-

- verse enteroplasty is associated with successful short-term outcomes in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2005;40:1019-23.
79. Panis Y, Messing B, Rivet P, Coffin B, Hautefeuille P, Matuchansky C, Rambaud JC, Valleur P. Segmental reversal of the small bowel as an alternative to intestinal transplantation in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 1997;225:401-7.
  80. Thompson JS, Langnas AN, Pinch LW, Kaufman S, Quigley EM, Vanderhoof JA. Surgical approach to short-bowel syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 1995;222:600-5.
  81. Thompson JS, Langnas AN. Surgical approaches to improving intestinal function in short bowel syndrome. *Arch Surg* 1999;134:706-71.
  82. Thompson JS, Sudan DA. Intestinal lengthening in the short bowel syndrome. In Cameron J, editor, *Advances in Surgery*, volume 42. St Louis (MO): Mosby;2008 p.49-61.
  83. Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring. Results in 20 children. *J R Soc Med* 1997;90:429-32.
  84. Thompson JS. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. *Surgery* 2004;135:465-70.
  85. Sudan D, Thompson J, Botha J, Grant W, Antonson D, Raynor S, Langnas A. Comparisons of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2007;246:593-604.
  86. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003;38:425-9.
  87. Yannam G, Sudan D, Grant W, Botha J, Langnas A, Thompson JS. Intestinal lengthening in adults with short bowel syndrome. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1931-6.
  88. Fishbein TM, Kaufman SS, Florman SS, Gondolesi GE, Schiano T, Kim-schluger L, Magid M, Harpaz N, Tschernia A, Leibowitz A, LeLeiko NS. Isolated intestinal transplantation: poor of clinical efficacy. *Transplantation* 2003;76:636-40.
  89. Mazariegos GV, Steffick DE, Horslen S, Farmer D, Fryer J, Grant D, Langnas A, Magee JC. Intestinal transplantation in the United States 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:1020-34.
  90. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, Goulet O, Farmer D. 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. *Ann Surg* 2005;241:607-13.
  91. Abu-Elmagd K, Costa G, Bond GJ, Sindhi R, Wu T, Koritsky DA, Schuster B, Martin L, Cruz RJ, Murase N, Zeevi A, Irish W, Ayyash MO, Matarese L, Humar A, Mazariegos G. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at the single center. *Ann Surg* 2009;250:1093-100.
  92. Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Transplantation* 1999;67:1061-4.



## Η ΡΑΔΙΟΝΟΥΚΛΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ - ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

<sup>1</sup>Γ. Γερασίμου, <sup>2</sup>Κ. Ζαρογουλίδης, <sup>3</sup>Κ. Κοφίνα, <sup>2</sup>Ε. Μυλωνάκη, <sup>3</sup>Κ. Παπαπολυχρονιάδης, <sup>1</sup>Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου

<sup>1</sup>Β' Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής  
ΑΠΘ-Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
<sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική-  
Νοσοκομείο Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ-Θεσσαλονίκη  
<sup>3</sup>Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική-  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

## RADIONUCLIDE TREATMENT IN CANCER - FACTS AND FICTIONS

<sup>1</sup>G. Gerasimou, <sup>2</sup>K. Zarogoulidis, <sup>3</sup>K. Kofina, <sup>2</sup>E. Mylonaki, <sup>3</sup>C. Papapolychroniadis, <sup>1</sup>A. Gotzamani - Psarrakou

<sup>1</sup>2<sup>nd</sup> Laboratory of Nuclear Medicine-AHEPA  
University Hospital  
<sup>2</sup>University Pneumonologic Clinic-  
G PAPANIKOLAOU Hospital-Thessaloniki  
<sup>3</sup>1<sup>st</sup> Propedeutic Surgical Clinic-AHEPA  
University Hospital, Greece

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην ανασκόπηση περιγράφονται οι εφαρμογές, οι αλήθειες και οι παρερμηνείες στις θεραπευτικές εφαρμογές της Πυρηνικής Ιατρικής στις μεταστατικές νεοπλασματικές παθήσεις των οστών και στους νευροενδοκρινείς όγκους. Αναφέρεται στα ραδιοφάρμακα στρόντιο-89 (<sup>89</sup>Sr), ρήνιο-186 (<sup>186</sup>Re-HEDP) και samάριο-153 (<sup>153</sup>Sm-EDTMP), τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μείωση ή εξάλειψη του οστικού άλγους από δευτερογενείς εντοπίσεις κακοήθων νεοπλασιών στο σκελετό και στο υψηλό (από 60 μέχρι 87%) ποσοστό ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία και στις μικρές και αναστρέψιμες παρενέργειες αυτής.

Σε ότι αφορά τα ραδιοφάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των νευροενδοκρινών όγκων (ανάλογα της σωματοστατίνης επισημασμένα με ίνδιο-111 [<sup>111</sup>In], ύτριο-90 [<sup>90</sup>Y] και λουτέσιο-177 [<sup>177</sup>Lu]), παρατίθενται οι ενδείξεις χορήγησης της εν λόγω θεραπείας, τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι τρόποι ελάττωσης ή αποφυγής αυτών.

Συμπερασματικά, τα ποσοστά ύφεσης σε ότι

### ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are widely used for the treatment of secondary bone lesions, mainly from prostate and breast cancer, in order to reduce pain scale and improve survival and quality of life in patients.

Available radiopharmaceuticals nowadays are rhenium-186(<sup>186</sup>Re-HEDP), strontium-89(<sup>89</sup>Sr) and samarium-153 (<sup>153</sup>Sm-EDTMP).

In the first part of this review, results of pain palliation due to radionuclide treatment, reaching up to 87% of patients, are described and facts and fictions concerning contra-indications and toxicity are mentioned.

In the second part, we describe the aim and indications of radionuclide treatment of neuroendocrine tumours with yttrium-90 (<sup>90</sup>Y) or lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu) labelled somatostatin analogues, patient selection and methods to prevent possible side-effects.

αφορά στο οστικό άλγος, καθώς επίσης η παράταση της επιβίωσης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθιστούν επιβεβλημένη την εφαρμογή της θεραπείας των οστικών μεταστάσεων με ραδιοφάρμακα, ενώ η εφαρμογή της θεραπευτικής Πυρηνικής Ιατρικής στους νευροενδοκρινείς όγκους, σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, παρουσιάζει πολύ καλά αποτελέσματα.

**Λέξεις-κλειδιά:** Οστικές μεταστάσεις, στρόντιο-89, ρήνιο-186, σαμάριο-153, νευροενδοκρινικοί όγκοι, ύτριο-90, ρουτέσιο-177.

**Key words:** bony metastases, Sr-89, Re-186, Sm-153, neuroendocrine tumors, Y-90, Lu-177.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Ο**ι ανοικτές ραδιενεργές πηγές έχουν χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή ιατρική πράξη τόσο για διαγνωστικούς, όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς. Η κύρια εφαρμογή τους έγκειται στη διαγνωστική πράξη, με την τομογραφική (SPECT) γ-κάμερα και με την κάμερα εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Η χρήση τους στη θεραπευτική πράξη ήταν περιορισμένη και έγκειτο κυρίως στη θεραπεία των καλοήθων και νεοπλασματικών παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου με ραδιενεργό ιώδιο-131 (I-131). Την τελευταία κυρίως δεκαετία, έχει επέλθει μια αναγέννηση στη χρήση των ραδιοφαρμάκων σε περισσότερες θεραπευτικές εφαρμογές. Αυτό έχει επιτευχθεί κυρίως με την εξέλιξη χημικών συμπλεγμάτων, όπως τα επισημασμένα διφωσφονικά παράγωγα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη θεραπεία των οστικών μεταστάσεων, και τα νευροενδοκρινικά ανάλογα, για τη θεραπεία των νευροενδοκρινικών όγκων, παράλληλα με την εξέλιξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων<sup>1,2</sup>.

Οι οστικές μεταστάσεις εμφανίζονται σαν αποτέλεσμα ενεργού οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας στην οστική επιφάνεια. Αυτό παρέχει ευκαιρίες για την εκλεκτική πρόσληψη του στρόντιου και παραγώγων του ρηνίου και του σαμαρίου με φωσφονικά παράγωγα που εστιάζουν τη δράση τους σε περιοχές καταστροφής του

οστίτη ιστού, που είναι απότοκες οστικών μεταστάσεων<sup>3</sup>.

Οι λειτουργικοί νευροενδοκρινείς όγκοι παρέχουν ευκαιρίες στη θεραπευτική εφαρμογή ραδιοεπισημασμένων αναλόγων. Τα ραδιοφάρμακα αυτά προσλαμβάνονται εκλεκτικά από τα μεταβολικά ενεργά κύτταρα του όγκου, εστιάζοντας έτσι τη δόση ακτινοβολίας σε κυτταρικό επίπεδο στην περιοχή ενδιαφέροντος<sup>4</sup>.

## ΡΑΔΙΟΝΟΥΚΛΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό τροπισμό προς τα οστά. Οι κυρίως μεθιστάμενες στο σκελετό νεοπλασίες είναι οι του προστάτη, του μαστού, της ουροδόχου κύστης και του πνεύμονα. Η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και η λεκάνη προσβάλλονται συχνότερα και πλέον πρώιμα των άλλων περιοχών σε καρκίνο του προστάτη και της ουροδόχου κύστης, με επέκταση με την πρόοδο της νόσου σε ολόκληρο το σκελετό, ενώ οι πλευρές και η θωρακική μοίρα αποτελούν τις πρώτες εντοπίσεις σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και των πνευμόνων<sup>5</sup>.

Το συχνότερο σύμπτωμα των οστικών μεταστάσεων είναι το άλγος, το οποίο εξελίσσεται βαθμιαία, είναι συνήθως εντοπισμένο και εντονότερο κατά τη νύχτα. Οι μηχανισμοί πρόκλησης του οστικού άλγους είναι μηχανικοί από την οστική παρα-

μόρφωση, από πίεση ή διήθηση ριζών ή καθίζηση σπονδύλου, και χυμικοί, από αλλογόνες ουσίες που εκλύονται από τον όγκο ή λόγω τοπικής φλεγμονής, ή από κυτταροκίνες<sup>6</sup>.

Οι κλασικοί αναλγητικοί παράγοντες (οπιοειδή και μη οπιοειδή αναλγητικά), επιτυγχάνουν παροδική

ανταλλαγή των ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, ενώ τα άλλα δύο καθιλώνονται σε περιοχές οστικής αναγέννησης<sup>10</sup>. Τα φυσικά και βιολογικά τους χαρακτηριστικά<sup>11</sup> παρατίθενται στον Πίνακα 1.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Φυσικά και Βιολογικά Χαρακτηριστικά των Ραδιοφαρμάκων για Οστικές Μεταστάσεις.

Ραδιοφάρμακο	Απορροφούμενη δόση στο μυελό των οστών (cGy)	Χορηγούμενη δόση κατά συνεδρία (MBq)	Εμβέλεια διείσδυσης στα οστά (mm)	Αναλογία συγκέντρωσης στο υγιές οστό/ μετάσταση
<sup>89</sup> Sr	150	150	3,5	1/10
<sup>186</sup> Re-HEDP	130	1295-2960	2,5	1/20
<sup>153</sup> Sm-EDTMP	400	37/kg βσ	1,7	1/5

αναλγησία, αλλά με υψηλές και συχνές δόσεις, ενώ οι πρώτοι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά και εθισμό. Οι δεύτεροι είναι αποτελεσματικοί μόνο σε ήπιες και μέτριες έντασης οστικά άλγη<sup>7</sup>.

Η εξωτερική τοπική ακτινοθεραπεία ενδείκνυται για μεμονωμένες - εντοπισμένες οστικές μεταστάσεις, ενώ η ημισωματική ακτινοθεραπεία, που είχε προταθεί για πολλαπλές διάσπαρτες οστικές εντοπίσεις, δεν εφαρμόζεται, λόγω της μυελοκαταστολής την οποία επιφέρει<sup>6</sup>.

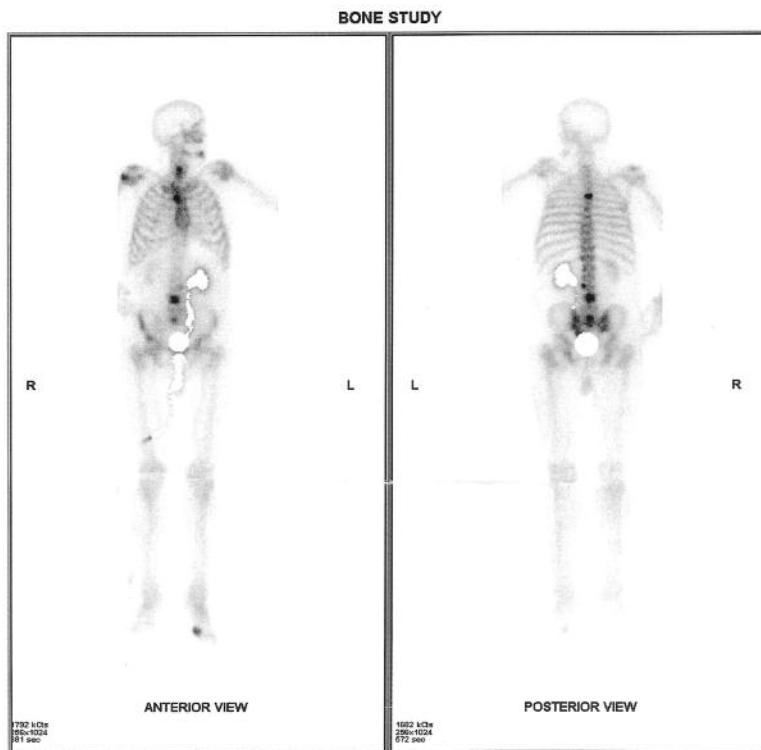
Η χρήση ραδιοφαρμάκων, τα οποία εκλεκτικά καθιλώνονται σε υψηλό βαθμό στις οστικές εντοπίσεις και χορηγούνται με εφ' άπαξ έγχυση εξασφαλίζοντας μακράς διάρκειας αναλγησία, λύνει πολλά προβλήματα στον θεράποντα ιατρό και τον ασθενή, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και με συνολικά χαμηλότερο κόστος<sup>8,9</sup>.

### ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

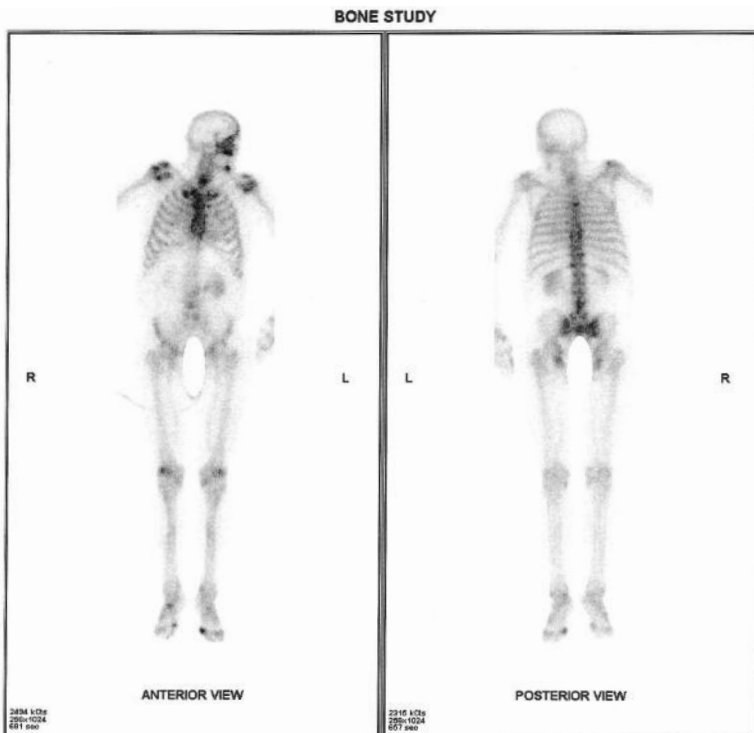
Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων είναι το στρόντιο-89 (<sup>89</sup>Sr), το ρήνιο-186 (<sup>186</sup>Re-HEDP) και το σαμάριο-153 (<sup>153</sup>Sm-EDTMP). Τα ραδιοφάρμακα αυτά έχουν παρόμοια κινητική σε ότι αφορά την προσέγγισή τους στην επιφάνεια του οστού, με το πρώτο να στρέφεται σε περιοχές όπου υφίσταται επανασύσταση των θρεπτικών συστατικών του οστού λόγω οστεοβλαστικής αντίδρασης και να προσλαμβάνεται κατ' εικόνα της

Η βασική ένδειξη της χρήσης των ανωτέρω ραδιοφαρμάκων είναι η ανακούφιση από το οστικό άλγος σε περιπτώσεις νεοπλασίας μεταστατικής στα οστά, ειδικά δε, όταν έχουν αποτύχει τα χορηγούμενα αναλγητικά σκευάσματα. Αυτή, όμως, είναι η μία πλευρά του νομίσματος. Από την άλλη πλευρά, έχει συστηθεί η ραδιονουκλιδική θεραπεία ως επιπλέον θεραπεία, δρώντας συνεργικά με την εξωτερική τοπική ακτινοβολήση σε περιπτώσεις εντοπισμένων οστικών μεταστάσεων ή / και για την αποτροπή εμφάνισης νέων εστιών στο σκελετό, υπό την έννοια της καταστροφής των μικρομεταστάσεων<sup>12,13</sup>-Εικόνα 1 και 2.

Ενδιαφέροντα είναι εν προκειμένω τα αποτελέσματα κάποιων μελετών που αφορούν τις παραπάνω εφαρμογές. Σε μία από αυτές, που αφορούσε το στρόντιο-89 σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε προστατικό καρκίνωμα, 103 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με δοξορουμπικίνη, είτε μόνη, είτε σε συνδυασμό με χορήγηση στρόντιου-89. Η επιβίωση στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία ανήλθε σε 27,7 μήνες, συγκρινόμενη με τους 16,8 μήνες στην ομάδα που έλαβε μόνο δοξορουμπικίνη<sup>14</sup>. Άλλη μελέτη αφορούσε 70 ασθενείς με ορμονοανθεκτικό προστατικό καρκίνο και οστικές μεταστάσεις, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία είτε μόνο με στρόντιο-89 είτε συνδυασμό στρόντιου με σισπλατίνη. Η επιβίωση στην ομάδα που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία ανήλθε



**ΕΙΚΟΝΑ 1:** Ασθενής με νεοπλασία του προστάτη και πολλαπλές δευτερογενείς οστεοβλαστικές εντοπίσεις στη δεξιά ωμοπλάτη, στις ανώτερες πλευρές άμφω, στους Θ5-Θ7, Θ12, Ο1, Ο3, Ο4 και Ι1 σπονδύλους, στα λαγόνια και ισχιακά οστά και στο κάτω τριτημόριο της διάφυσης του δεξιού μηριαίου οστού-σπινθηρογράφημα οστών πριν από την έναρξη θεραπείας με ραδιοφάρμακα. Σπινθηρογραφικός οστικός δείκτης 2.



**ΕΙΚΟΝΑ 2:** Σπινθηρογραφική εικόνα του σκελετού στον ίδιο ασθενή μετά από δύο ραδιονουκλιδικές θεραπείες με  $^{186}\text{Re-HEDP}$  και δύο με  $^{89}\text{Sr}$ . Βελτίωση της εικόνας από τη σπονδυλική στήλη και εξάλειψη της μετάστασης στο κάτω τριτημόριο της διάφυσης του δεξιού μηριαίου οστού. Εμφάνιση μικρο-μεταστάσεων στους Θ8 και Θ11 σπονδύλους. Σπινθηρογραφικός οστικός δείκτης 1.

σε 9 μήνες έναντι των 6 για την ομάδα των ασθενών που έλαβε μονοθεραπεία<sup>15</sup>.

Σε μια ακόμη μελέτη που αφορούσε συνδυασμένη χορήγηση σαμαρίου-153 και χημειοθεραπείας (φωσφορική εστραμουστίνη ή συνδυασμό μιτοξαντρόνης και πρεδνιζολόνης) σε ασθενείς επίσης με προστατικό καρκίνωμα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επιβίωση (30 μήνες) στην ομάδα των ασθενών που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία, έναντι των 10 μηνών στις ομάδες με μονοθεραπεία<sup>16</sup>. Τέλος, σε μια ασθενή με νεοπλασία του μαστού και πολλαπλές διάσπαρτες επώδυνες οστικές μεταστάσεις, η χορήγηση Re-186 σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, επέφερε πλήρη σχεδόν εξάλειψη των οστικών πόνων και μεγάλη μείωση του αριθμού των δευτερογενών οστικών εντοπίσεων, όπως διαπιστώθηκε από δύο σπινθηρογραφικές μελέτες που έλαβαν χώρα πριν και μετά το πέρας του θεραπευτικού σχήματος<sup>17</sup>.

Άλλη μια προσέγγιση αφορά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ρηνίου-186 (>1500MBq), κατ' αναλογία με τη χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις κυτταροστατικών, με την υποστήριξη των ασθενών με περιφερικά βλαστικά κύτταρα του αίματος και με στόχο την καταστροφή των οστικών μικρομεταστάσεων, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>18</sup>.

Η απάντηση των ασθενών στη θεραπευτική χορήγηση των ραδιοφαρμάκων για τις οστικές μεταστάσεις είναι από ικανοποιητική μέχρι εντυπωσιακή. Τα αναφερόμενα ποσοστά ύφεσης του οστικού άλγους κυμαίνονται από 60-87%, με ένα 30% των ασθενών να εμφανίζει πλήρη ύφεση του άλγους και πλήρη διακοπή και των αναλγητικών σκευασμάτων με συμπαρομαρτούσα και τη σημαντική βελτίωση της κινητικότητας και καθημερινής δραστηριότητας<sup>19-21</sup>. Τα καλύτερα αποτελέσματα αναφέρονται σε οστικές μεταστάσεις από νεοπλασίες του προστάτη και του μαστού<sup>19,22,23</sup>. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι σαφώς ανώτερο από αυτό της χορήγησης διφωσφονικών αλάτων, το οποίο δεν ξεπερνά το 50% στη μείωση του οστικού άλγους<sup>24</sup>.

Ο μέσος χρόνος έναρξης της αναλγητικής δράσης για το μεν <sup>89</sup>Sr είναι 10-14 μέρες με μέση διάρκεια δράσης τους 6 περίπου μήνες, ενώ για τα άλλα δύο ραδιοφάρμακα (<sup>186</sup>Re και <sup>153</sup>Sm), τα αντίστοιχα χρονικά όρια είναι 7-10 μέρες και 2-3 μήνες<sup>5</sup>.

Η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας διαφόρων δεικτών του οστικού σχηματισμού και της οστικής αναδόμησης έδειξε ότι οι τιμές του αμινο-τελοπεπτιδίου (NTx) σε συνδυασμό με το λόγο αυτού προς το αμινο-τερματικό προπεπτιδίο (PINP), παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες για το ποιοι από τους ασθενείς που εμφανίζουν ορμονο-ανθεκτικό καρκίνο του προστάτη και επώδυνες οστικές μεταστάσεις, είναι ή όχι υποψήφιοι στο να απαντήσουν σε ραδιονουκλιδική θεραπεία. Επιπλέον, οι αλλαγές στην τιμή του NTx, προσφέρουν προγνωστικές πληροφορίες που αφορούν τη μακράς διάρκειας αναλγητική απάντηση στη ραδιονουκλιδική θεραπεία με <sup>186</sup>Re<sup>25</sup>. Ο συνδυασμός των δεικτών του οστικού μεταβολισμού στη ραδιονουκλιδική θεραπεία κρίνεται βάσει των ανωτέρω χρήσιμος στη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων αυτής.

#### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Ένας από τους καλλιεργούμενους «μύθους» σε ότι αφορά την απρόσκοπτη εφαρμογή της ραδιονουκλιδικής θεραπείας, είναι αυτός της μυελοκαταστολής. Και τα τρία χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα δίδουν απορροφούμενη δόση στο μυελό των οστών, με την υψηλότερη δόση να δίνεται από το <sup>153</sup>Sm-EDTMP και τη μικρότερη από το <sup>186</sup>Re-HEDP (Πίνακας 1). Η πραγματικότητα είναι ότι η τυχόν προκαλούμενη μυελοκαταστολή είναι πολύ ήπια στο μέγιστο των περιπτώσεων και παροδική. Οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι τώρα δείχνουν μια παροδική ελάττωση κυρίως του αριθμού των αιμοπεταλίων, σε επίπεδα μέχρι 35% σε σύγκριση με την προ της θεραπείας τιμή, η οποία παρουσιάζεται στο 25% των ασθενών σε πρώτη χορήγηση και στο 38% σε επαναλαμβανόμενες με μεσοδιάστημα 2-3 μηνών θεραπευτικές χορηγήσεις, που αίρεται χωρίς παρεμβάσεις μέσα σε 8-10 εβδομάδες<sup>26-30</sup>. Η τυχόν εμφάνιση της όποιας ελάττωσης των έμμορφων στοιχείων παρουσιάζεται μέσα σε 2-3 εβδομάδες από τη χορήγηση της θεραπείας και η εξέλιξη παρακολουθείται με συχνούς αιματολογικούς ελέγχους. Μετά από θεραπεία με <sup>186</sup>Re-HEDP αναφέρεται μηδενική ή παροδική ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μόνο, μέχρι βαθμού (grade) II, με πλήρη αποκατάσταση μέχρι την 8<sup>η</sup> εβδομάδα<sup>31,32</sup>. Σε κάποιες, μάλιστα, περιπτώσεις, ο αριθμός των εμμόρ-

φων στοιχείων του αίματος, και κυρίως των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, ξεπερνούσε τα προ της θεραπείας επίπεδα, γεγονός το οποίο εξαρτιόταν από την αρχική αιματολογική εικόνα και την κατάσταση του μυελού των οστών<sup>33</sup>. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα από το Β΄ Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και αφορούσε θεραπεία με <sup>186</sup>Re-HEDP και <sup>89</sup>Sr σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από νεοπλασίες του προστάτη, του μαστού και των πνευμόνων, αιματολογικές παρενέργειες τύπου μυελοκαταστολής σταδίου (grade) I, παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 23,4% των περιπτώσεων και ήταν παροδικές<sup>34</sup>.

Προβλήματα μυελοκαταστολής είναι πιθανό να παρουσιαστούν σε ασθενείς με κατασταλημένη νεφρική λειτουργία και σε αυτούς που προϋπάρχει μυελική καταστολή απότοκος προηγούμενης θεραπείας με κυτταροστατικά φάρμακα και εκτεταμένης εξωτερικής ακτινοθεραπείας<sup>35</sup>. Οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής (EANM), που προϋποθέτουν, μεταξύ άλλων, μεσοδιάστημα 3 τουλάχιστον εβδομάδων μεταξύ χημειοθεραπείας και ραδιονουκλιδικής θεραπείας, αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων μεγαλύτερο ή ίσο των 3.500κκx και 100.000κκx και φυσιολογική ή μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (GFR>30ml/min), έχουν πρακτικά μηδενίσει τις πιθανότητες σημαντικής μυελοκαταστολής. Σε ορισμένες μάλιστα επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών, και εφόσον με εξετάσεις ηκτικότητας του αίματος αποκλειστεί το ενδεχόμενο της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, η θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί όταν τα λευκά αιμοσφαίρια είναι περισσότερα των 2.400κκx και τα αιμοπετάλια είναι περισσότερα των 60.000κκx<sup>36</sup>.

Γενικά, για την αποφυγή παρενεργειών, έχει συστηθεί να χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο το <sup>186</sup>Re-HEDP και κατά δεύτερο το <sup>153</sup>Sm-EDTMP (το τελευταίο λόγω της μεγαλύτερης απορροφούμενης δόσης στο μυελό των οστών) σε ασθενείς με εκτεταμένη μεταστατική νόσο στο σκελετό και ενδεχόμενα μειωμένο «μυελικό απόθεμα», λόγω της μικρότερης ημισείας ζωής τους και της μικρότερης εμβέλειας της β-ακτινοβολίας στα οστά, ενώ αντίθετα το <sup>89</sup>Sr ενδείκνυται για πρώιμη θεραπεία ασθενών με σχετικά πε-

ριορισμένη νόσο στα οστά και με επαρκές «μυελικό απόθεμα», λόγω της μεγάλης ημισείας ζωής και μεγαλύτερης εμβέλειας στα οστά.

Μία από τις παρενέργειες της ραδιονουκλιδικής θεραπείας αφορά την επιδείνωση του οστικού άλγους, γνωστή σαν pain flare effect, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 10-50% των ασθενών, μέσα στο πρώτο 5ήμερο από τη χορήγηση και διαρκεί λιγότερο από 5 μέρες. Αποδίδεται σε καταστροφή του νεοπλασματικού οστίτη ιστού και ενδεχομένως σχετίζεται με καλύτερη απάντηση των ασθενών<sup>37</sup>.

### ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ

Σε πολλούς από τους ασθενείς η επαναχορήγηση της θεραπείας είναι δόκιμη και δραστική. Οι ασθενείς πρέπει απαραίτητως να πληρούν τα κριτήρια για χορήγηση ραδιονουκλιδικής θεραπείας και, ουσιαστικά, η μόνη απαίτηση είναι το επαρκές χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να παρέλθει η δράση της προηγούμενης δόσης και να επέλθει πλήρης ανάνηψη του μυελού των οστών, και ένα τέτοιο χρονικό διάστημα είναι αυτό των 2-3 μηνών<sup>35</sup>. Έχει αναφερθεί ότι η επαναλαμβανόμενη ραδιονουκλιδική θεραπεία επιφέρει καλύτερα ποσοστά ανακούφισης<sup>34,38,39</sup>.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΜΕ ΡΑΔΙΟΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (NEO) οι οποίοι περιέχουν υποδοχείς σωματοστατίνης είναι επιδεκτικοί σε συμπληρωματική θεραπεία με ανάλογα της σωματοστατίνης. Πλείστοι NEO, όπως τα καρκινοειδή του εντέρου, τα γαστρινώματα, τα ινσουλινώματα, όγκοι του παγκρέατος και του παχέος εντέρου, τα μυελοειδή καρκινώματα του θυρεοειδούς αδένος, τα μικροκυτταρικά και σε μικρότερο βαθμό τα μη μικροκυτταρικά νεοπλασμάτα των πνευμόνων, τα παραγαγγλιώματα, τα φαιοχρωμοκυττώματα και ορισμένοι όγκοι του θύμου αδένος, εκφράζουν υψηλή πυκνότητα υποδοχέων της σωματοστατίνης, και ειδικότερα τους υποτύπους 2 και 5 και σε μικρότερο βαθμό και τον 3 και συνδέονται με αυτούς με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα<sup>40-42</sup>. Επισημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης με ίνδιο-111 (<sup>111</sup>In), ύτριο-90 (<sup>90</sup>Y) και

λουτέσιο-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ΝΕΟ<sup>43</sup>. Το πρώτο από αυτά έχει στην πράξη αντικατασταθεί από τα άλλα δύο, επειδή παρουσίαζε υψηλού βαθμού νεφροτοξικότητα. Οι πλέοντες πλέον θεραπείες εφαρμόζονται με  $^{90}\text{Y}$  και  $^{177}\text{Lu}$ , τα οποία συνδέονται με τη χηλική ένωση DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra-acetic acid), η οποία σχηματίζει συμπλέγματα που είναι θερμοδυναμικά και κινητικά σταθερά<sup>44</sup>. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιλογή των ασθενών για θεραπευτικό πρωτόκολλο, είναι μια θετική σπινθηρογραφική μελέτη με  $^{111}\text{In-DTPA-Octreotide}$  ή  $^{68}\text{Ga-Octreotate}$  PET/CT προ της θεραπείας και η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στην περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου ή των δευτερογενών εντοπίσεων, να είναι τόσο υψηλή, όσο και στο υγιές ηπατικό παρέγχυμα<sup>45,46</sup>.

Το  $^{90}\text{Y}$  εκπέμπει υψηλής ενέργειας β-ακτινοβολία (2280keV) και παρουσιάζει μέση διαπερατότητα στους ιστούς της τάξης των 5mm, ενώ η μέγιστη μπορεί να φτάσει και τα 12mm. Το  $^{90}\text{Y}$  έχει την ικανότητα να μεταφέρει δόσεις ακτινοβολίας όχι μόνο στα καρκινικά κύτταρα του στόχου που εκφράζουν υψηλή πυκνότητα υποδοχέων σωματοστατίνης, αλλά και σε γειτονικές περιοχές και σε ετερογενείς όγκους (cross-fire effect). Συνεπώς, είναι δυνατή η κυτταροτοξική του δράση και σε περιοχές του όγκου με χαμηλά επίπεδα υποδοχέων σωματοστατίνης ή σε περιοχές που δεν αρδεύονται επαρκώς<sup>47</sup>. Η κατανομή του ραδιοφαρμάκου ακολουθεί τη βιοκατανομή του πεπτιδίου, αφού το  $^{90}\text{Y}$  σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο με το πεπτίδιο DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra-acetic acid), γνωστό σαν DOTATOC.

Η θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης αποσκοπεί στη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων, μείωση του μεγέθους του όγκου, βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στη σημαντική υποχώρηση συμπτωμάτων (διάρροια, εξάψεις, δύσπνοια)<sup>48-50</sup>.

Μετά από θεραπεία με  $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ , παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση μέχρι ύφεσης των συμπτωμάτων σε περισσότερους από 60% των ασθενών. Σε ότι αφορά την αντιπαραβολή απεικονιστικών μεθόδων πριν και μετά τη θεραπεία, πλήρης ύφεση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 5%, μερική ύφεση στο 20% και σταθερή νόσος στο 55%<sup>51-53</sup>. Μετά από θεραπεία με

$^{177}\text{Lu-DOTA-octreotate}$ , τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 2,4%, 19% και 35%<sup>54</sup>.

Ως άμεσες παρενέργειες από τη θεραπευτική λήψη των ραδιοφαρμάκων αναφέρονται η ναυτία και ο έμετος σε ποσοστό 45% περίπου των ασθενών, που είναι δυνατό να αντιμετωπισθούν με τη χορήγηση φαρμάκων τροποποιητικών της γαστρεντερικής λειτουργίας<sup>54,55</sup>. Ένα ποσοστό των χηλικών ενώσεων απορροφάται από τα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων των νεφρών και ως εκ τούτου η απορροφούμενη δόση στα νεφρά πρέπει να περιοριστεί. Τούτο επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια ταυτόχρονη χορήγηση διαλυμάτων αμινοξέων λυσίνης και αργινίνης, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες από τους νεφρούς (ήπια ως μέτρια ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας), αλλά και από το μυελό των οστών<sup>51, 56-58</sup>. Εφόσον δεν υφίστανται παρενέργειες, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί μετά από 6-8 εβδομάδες.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία των οστικών μεταστάσεων με ραδιοφάρμακα κατέχει σημαντική θέση στα θεραπευτικά πρωτόκολλα την τελευταία 15ετία. Τα ποσοστά ύφεσης σε ότι αφορά στο οστικό άλγος, καθώς επίσης και η παράταση επιβίωσης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, καθιστούν επιβεβλημένη την εφαρμογή της, ιδιαίτερα όταν οι άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν είναι αποτελεσματικές, πολύ δε περισσότερο, όταν οι παρενέργειες από τη θεραπεία των οστικών μεταστάσεων με ραδιοφάρμακα παρουσιάζονται σε χαμηλά ποσοστά επί του συνόλου των ασθενών, και είναι παροδικές και πλήρως αναστρέψιμες.

Η θεραπευτική Πυρηνική Ιατρική στους νευροενδοκρινείς όγκους τυγχάνει εφαρμογής σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών με πολύ καλά επίσης αποτελέσματα, ενώ πέραν της επιλογής, η ορθή αντιμετώπιση των προβλημάτων ακτινοπροστασίας, λόγω της βιοκινητικής των χορηγούμενων σκευασμάτων, ελαττώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να διευρύνει και το θεραπευτικό ορίζοντα, που είναι εξειδικευμένος σε κάθε ασθενή.

## REFERENCES

- Hoskin P. Radioisotope Therapy-Foreward. In: Hoskin's P. Radioisotope Therapy, Oxford University Press, New York 2007: V-VI.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells screening antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
- Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncology* 2005; 6: 392-400.
- Ackery D. Principles of radionuclide therapy. In: Murray IPC, Ell PJ. Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment. Churchill Livingstone pub, Vol 2; 1998: 1039-1042.
- Μπαζιώτης Ν. Ραδιοϊσοτοπική Θεραπευτική. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 1998: 2-3.
- Rubens RD. The nature of metastatic bone disease. In: Rubens D, Fogelman I (eds). Bone Metastases, Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag, London 1991: 1.
- Ferrell BR, Nash CC, Warfield C. Patient-controlled analgesia in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 149.
- McEwan AJB. Perspective: Radiopharmaceuticals for palliative treatment of painful bone metastases. *New perspectives in Cancer Diagnosis and Management*. 1994; 2 (1). Copyright, Meniscus Health care Communications, 1994.
- McEwan AJB, Amyotte GA, McGowan G et al. A retrospective analysis of cost effectiveness of treatment with Metastron in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Eur Urol* 1994; 26 (Suppl 1): 26-31.
- Hoskin P. Radioisotope therapy for metastatic bone disease. In: Hoskin's P. Radioisotope Therapy, Oxford University Press, New York 2007: 105-107.
- Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005; 46: 38-47S.
- Porter AT, Mc Ewan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Seminars in Oncology* 1993; 20: 38-43.
- Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1994; 31: 33-40.
- Tu SM, Millikan RE, Mengistu B et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001; 357: 336-341.
- Sciuto R, Festa A, Rea S et al. Effects of low-dose cisplatin on Sr-89 therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002; 43: 79-86.
- Ricci S, Boni G, Pastina I et al. Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with <sup>153</sup>Sr-EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1023-1030.
- Palmedo H, Grunwald F, Wagner U et al. Remission of bone metastases after combined chemotherapy and radionuclide therapy with Re-186-HEDP. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 501-504.
- O' Sullivan GA, McCreday VR, Flux G et al. High activity Rhenium-186-HEDP with autologous peripheral stem cell rescue: a phase I study in progressive hormone refractory prostate cancer metastatic to bone. *Br J Cancer* 2002; 86: 1715-1720.
- Palmedo H, Bender H, Dierke-Dzierzon C et al. Pain palliation with Rhenium-186-HEDP in breast cancer patients with disseminated bone metastases. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 643-648.
- Jager PA, Mensink HJ, van den Bergh AC et al. A strontium-89 injection: a simple treatment of painful bone metastases in patients with prostate cancer unresponsive to hormonal treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 969-973.
- Mertens WC, Filipsak LA, Ben-Josef E et al. Systemic bone-seeking radionuclides for palliation of painful osseous metastases: current concepts. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 361-374.
- Holle LH, Humke U, Trampert L et al. Palliative treatment for pain in osseous metastasized prostatic carcinoma with osteotropic Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP). *Urologe A* 1997; 36: 540-547.
- Zhao WW, Xie P, Deng HF. Strontium-89 for bone metastase from prostate cancer: an update. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010; 16: 269-272.
- Hoskin PJ. Radiotherapy and biphosphonates in the management of bone metastases. *Canc Treatm Rev* 2003; 29: 321-327.
- Zafeirakis A, Papatheodorou G, Arhontakis A et al. Predictive implications of bone turnover markers after palliative treatment with (186)Re-HEDP in hormone-refractory prostate cancer patients with

- painful osseous metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 103-13.
26. Kucuk NO, Ibis E, Aras G et al. Palliative analgesic effect of Re-186-HEDP in various cancer patients with bone metastases. *Ann NuclMed* 2000; 14: 239-245.
  27. Liepe K, Franke WG, Kropp J et al. Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases. *Nuclearmedizin* 2000; 39: 146-151.
  28. Limouris GS, Shukla SK, Condi-Paphiti A et al. Palliative therapy using rhenium-186-HEDP in painful breast osseous metastases. *Anticancer Res* 1997; 17:1767-1772.
  29. Piffanelli A, Dafermou A, Giganti M et al. Radionuclide therapy for painful bone metastases. An Italian multi-centre observational study. Writing committee of and hoc study group. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 100-107.
  30. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R et al. Metastatic bone palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Canc Res Treat* 2001; 66: 101-109.
  31. Giannakenas C, Kalofonos HP, Apostolopoulos D et al. Preliminary results of the use of Re-186-HEDP for palliation of pain in patients with metastatic bone disease. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 83-88.
  32. Palmedo H, Bender H, Dierke-Dzierzon C et al. Pain palliation with rhenium-186-HEDP in breast cancer patients with disseminated bone metastases. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 643-688.
  33. Spencer RP. Quantifying leukocyte and thrombocyte suppression-recovery after Re-186-HEDP for bone metastases. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 405-406.
  34. Gerasimou G, Aggelopoulou T, Karanikiotis C et al. Radionuclide treatment with Re-186-HEDP and Sr-89 in patients with painful osteoblastic bone metastases. *Canc Prevention* 2008; 3: 317-325.
  35. Hoskin P. Radioisotope therapy for metastatic bone disease. In: Hoskin's P. Radioisotope Therapy, Oxford University Press, New York 2007: Ch 6: 105-120.
  36. Bodei L, Lam M, Chiesa S et al. EANM Procedure Guidelines for Treatment of Refractory Metastatic Bone Pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1934-1940.
  37. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; 64: 816-822.
  38. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 788-798.
  39. Fuster D, Herranz R, Alcover J et al. Treatment of metastatic bone pain with repeated doses of strontium-89 in patients with prostate neoplasm. *Rev Exp Nucl Med* 2000; 19: 270-274.
  40. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumours. *Endocr Rev* 1991; 12: 450-482.
  41. Reubi JC, Kvolts LK, Waser B et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 5969-5977.
  42. Hofland LJ, vanHagen PM, Lamberts SW. Functional role of somatostatin receptors in neuroendocrine and immune cells. *Ann of Med* 1999; 31: 23-27.
  43. Bomanji J, Gnanasegaran G. Neuroendocrine tumours. In: Hoskin's P. Radioisotope Therapy, Oxford University Press, New York 2007: Ch 5: 81-104.
  44. Stolz B, Weckbecker G, Smith-Jones PM et al. The somatostatin receptor targeted radiotherapeutic [90Y-DTPA-Dphe1,Tyr3]octreotide (90Y-SMT487) eradicates experimental rat pancreatic CA 20948 tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 668-674.
  45. Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours. *Endocr Rel Canc* 2003; 10: 497-501.
  46. Gerasimou G, Moravidis E, Gotzamani-Psarrakou A. Somatostatin receptor imaging with <sup>111</sup>In-penteteotide in gastro-intestinal tract and lung neuroendocrine tumors-Impact on targeted treatment. *Hell J Nucl Med* 2010; 13: 158-162.
  47. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz-Junak D et al. 90Y-DOTA-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66: 393-398.
  48. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets to cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003; 24: 389-427.
  49. Bushnell D, O' Dorisio T, Menda Y et al. Evaluating the clinical effectiveness of 90Y-SMT 487 in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 1556-1560.
  50. Waldherr C, Press M, Maecke HR et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4GBq <sup>90</sup>Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;

- 43: 810-816.
51. Valkema R, Jamar F, Bakker WH et al. Safety and efficacy of [Y-90-DOTA,Tyr(3)]octreotide(Y-90-SMT487; OCTREOTHER) peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): preliminary results of a phase-1 study. *Eur J Nucl med* 2001; 28: 1025 (abstract).
  52. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S et al. Receptor mediated radiotherapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *J Nucl Med* 2003; 30: 207-216.
  53. Otte A, Hermmann R, Heppeler A et al. Yttrium-90-DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1439-1447.
  54. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754-2762.
  55. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 426-434.
  56. Barone R, Walrand S, Konijnenberg M et al. Therapy using labelled somatostatin analogues: comparison of the absorbed doses with 111In-DTPA-D-Phe1-octreotide and Yttrium-labelled DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 283-290.
  57. Jamar F, Barone R, Mathieu I et al. 86Y-DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)- a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 510-518.
  58. de Jong M, Rolleman EJ, Bernard BF et al. Inhibition of renal uptake of indium-111-DTPA-octreotide in vivo. *J Nucl med* 1996; 37: 1388-1392.

## Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ C: ΤΙ ΜΥΣΤΙΚΟ ΚΡΥΒΕΙ... ΜΙΑ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΤΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ...?

<sup>1</sup>N. Κότσανης, <sup>1</sup>M. Λεοτσινίδης, <sup>2</sup>K. Κότσανης

<sup>1</sup>Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρικό Τμήμα  
Πανεπιστημίου Πατρών

<sup>2</sup>Ινστιτούτο Ολοκληρωμένων Ιατρικής  
Προσέγγισης «Κότσανης», Ντάλλας, Τέξας, ΗΠΑ

## VITAMIN C: MYSTERIES HIDDEN... AN ALTERNATIVE APPROACH AGAINST DISEASES AND CANCER...?

<sup>1</sup>N. Kotsanis, <sup>1</sup>M. Leotsinidis, <sup>2</sup>K. Kotsanis

<sup>1</sup>Hygiene Laboratory, Medical Department,  
University of Patras

<sup>2</sup>Institute of Integrative Medical Center  
"Kotsanis", Dallas, Texas, USA

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τον Albert Szent-Gyorgyi (Βραβείο Νόμπελ) «η ίδια η ιατρική επιστήμη πήρε μια πολύ στενή και λανθασμένη άποψη. Η έλλειψη ασκορβικού οξέως προκαλούσε σκορβούτο, επομένως εάν δεν υπήρχε σκορβούτο δεν υπήρχε έλλειψη ασκορβικού οξέως. Τίποτε δεν είναι πιο ξεκάθαρο από αυτό. Το μόνο πρόβλημα ήταν ότι το σκορβούτο δεν είναι ένα πρώτο σύμπτωμα από μια έλλειψη αλλά η τελική κατάρρευση, ένα προθανάτιο σύνδρομο και υπάρχει ένα ευρύ χάσμα ανάμεσα από το σκορβούτο και την ολοκληρωμένη υγεία».

Είναι δύσκολο να γίνει κατανοητό πως μία ουσία, σαν την βιταμίνη C, να παρουσιάζει τέτοια σημαντική θεραπευτική δράση κατά πολλών σοβαρών ασθενειών και ιδίως μολυσματικών<sup>1,2</sup>. Όμως η πληθώρα επιστημονικών δεδομένων και η ογκώδης επιστημονική βιβλιογραφία πιστοποιεί την ευεργετική της λειτουργία στην διατήρηση της υγείας και της ποιότητας της ζωής<sup>3,4,5,6</sup>. Αποτελεί οξύμωρο σχήμα η παράβλεψη της συμβολής της στην όποια ιατρο-θεραπευτική αγωγή είτε παράλληλα είτε

### ABSTRACT

According to Albert Szent-Gyorgyi (Nobelist) "The medical profession itself took a very narrow and very wrong view. Lack of ascorbic acid caused scurvy, so if there was no scurvy there was no lack of ascorbic acid. Nothing could be clearer than this. The only trouble was that scurvy is not a first symptom of a lack but a final collapse, a premortal syndrome and there is a very wide gap between scurvy and full health".

It is truly difficult to comprehend how such a substance, as vitamin c, can evoke such therapeutic activity towards many serious diseases and especially infectious ones<sup>1,2</sup>. The plethora of scientific data and the abundance of scientific bibliography have certified its great beneficial biological function in maintaining health and well being<sup>3,4,5,6</sup>. Nevertheless, it is an oxymoron why its complementary or alternative contribution on various medical-therapeutic conventional treatments has been ignored even in terminal cases. Vitamin C supplementation seems evident as investigations up to date have observed its usefulness<sup>7</sup>.

συμπληρωματικά με τις εγκεκριμένες θεραπείες σε ανιάτες πολλές φορές ασθένειες. Η συμπληρωματική χρήση της βιταμίνης C φαίνεται ως προφανής καθώς μελέτες μέχρι σήμερα έχουν παρατηρήσει την χρησιμότητα της<sup>7</sup>. Στόχος του παρόντος άρθρου είναι η ενθάρρυνση για τη περαιτέρω χρήση της βιταμίνης C σε συνδυασμό ή μη με τις εγκεκριμένες θεραπείες.

**Λέξεις κλειδιά:** βιταμίνη C, βιολογικές λειτουργίες, καρκίνος, αντικαρκινική δράση, συμβολή στις συμβατικές θεραπείες, ολιστική ιατρική

With this article we hope that we will encourage further use of vitamin C with conventional therapies that are practiced in Greece.

**Key words:** vitamin C, biological functions, cancer, anticarcinogenic activity, contribution in conventional therapies, integrative medicine

### Βιταμίνη C: Τα μυστικά της

**Η** βιταμίνη C είναι θεμελιώδες θρεπτικό συστατικό για τον άνθρωπο και ορισμένων ζωικών ειδών, γνωστή για την αντιοξειδωτική της δράση παρέχοντας προστασία έναντι του οξειδωτικού stress. Επιπροσθέτως είναι συμπαράγοντας σε τουλάχιστον οκτώ ενζυματικές αντιδράσεις όπως στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου (collagen), L-καρνιτίνης (L-carnitine) και νευροδιαβιβαστών (neurotransmitters), στην σύνθεση και στον καταβολισμό (catabolism) της Τυροσίνης (tyrosine) καθώς επίσης και στη μετατροπή της ντοπαμίνης (dopamine) σε νευροεπινεφρίνη (norepinephrine)<sup>8,9</sup>. Το 2008 ερευνητές από το πανεπιστήμιο του Montpellier, ανακάλυψαν ότι στο άνθρωπο και σε άλλα πιθηκοειδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν αναπτύξει μηχανισμό που να αξιοποιεί στο μέγιστο τη βιταμίνη C στον οργανισμό, μετατρέποντας το οξειδωμένο δι-υδροασκορβικό οξύ (oxidized L-dehydroascorbic acid (DHA)) πάλι σε ασκορβικό οξύ με σκοπό να επαναχρησιμοποιηθεί από τον οργανισμό. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός δεν παρουσιάζεται στα ζώα που δύναται να βιοσυνθέτουν τη βιταμίνη C<sup>10a</sup>. Όμως αν σημειωθεί ότι το ασκορβικό οξύ παρότι υδατοδιαλυτό δύναται να δράσει και σε λιποφίλο μικροπεριβάλλον καθώς παρέχοντας ηλεκτρόνιο στη ρίζα της βιτα-

μίνης E την ενεργοποιεί. Η ενεργή αυτή μορφή της βιταμίνης E περιορίζει την υπεροξειδωση λιπιδίων στην μεμβράνη των κυττάρων, μιτοχονδρίων και του ενδοπλασματικού δικτύου διατηρώντας έτσι την ακεραιότητα του κυττάρου<sup>10b</sup>.

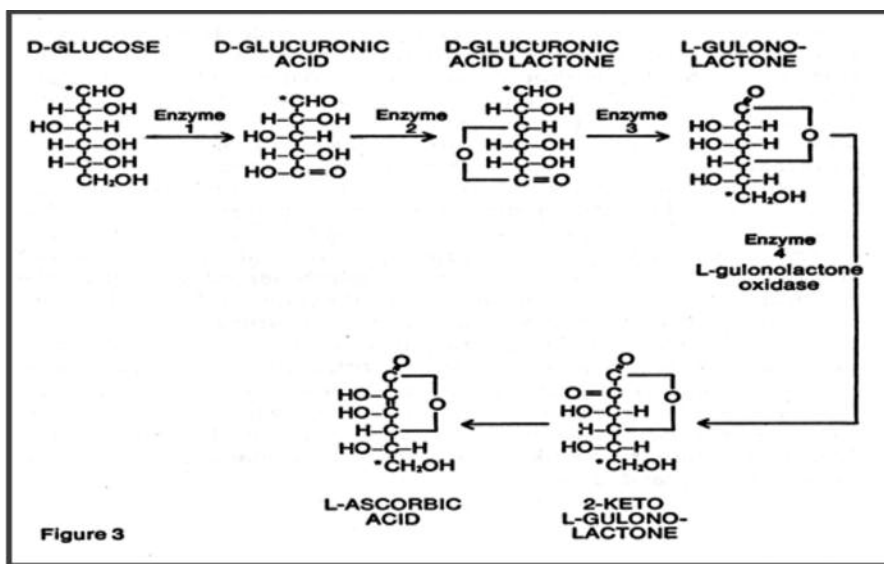
Παρόλο που τα περισσότερα ζώα έχουν την δυνατότητα να συνθέτουν βιταμίνη C, ο άνθρωπος έχασε την ικανότητα αυτή λόγω μιας σειράς μεταλλάξεων ενός γονιδίου. Συγκεκριμένα στα θηλαστικά, το ασκορβικό οξύ παράγεται στο ήπαρ από τη γλυκόζη του αίματος σε τέσσερα ελεγχόμενα διαδοχικά στάδια όπως παρατίθεται στο παρακάτω σχήμα (σχήμα 1). Κάθε στάδιο εκτός από το τέταρτο ελέγχεται από ένα ένζυμο. Στο τελευταίο, η 2-keto-L-gulonolactone μόλις συντεθεί, μετατρέπεται σε ασκορβικό οξύ χωρίς να παρεμβάλλεται κανένα ένζυμο. Στα δεξιά του διαγράμματος στο στάδιο όπου μετατρέπεται η L-gulonolactone σε 2-keto-L-gulonolactone συμβάλλει καταλυτικά το ένζυμο L-gulonolactone oxidase. Είναι αυτό το συγκεκριμένο ένζυμο που στον άνθρωπο λόγω μετάλλαξης γονιδίου, υπεύθυνου για την κωδικοποίηση του ενζύμου gulonolactone oxidase (GULO), δεν δύναται να σχηματιστεί ώστε να ολοκληρωθεί η διαδικασία βιοσύνθεσης της βιταμίνης C (11). Συνεπώς στον άνθρωπο στο τέταρτο και ουσιαστικό στάδιο είναι αδύνατη η κατάλυση της

*L-gulonolactone*<sup>2</sup>.

Η αναφερόμενη μετάλλαξη εκτιμάται ότι συνέβη πριν από περίπου 55 εκατ. χρόνια, καθιστώντας όλους τους απογόνους ορισμένων ειδών ελιειμματικούς σε ασκορβικό οξύ όπως είναι ο άνθρωπος, ορισμένα πιθηκοειδή (ο πίθηκος, ο γορίλλας) της υπόταξης Anthroproidea (Haplorrhini), το ινδικό χοιρίδιο και το *carybaras* της οικογένειας *ca-viidae*, η νυχτερίδα *Pteropus medius* της τάξης *chiroptera*, η πέστροφα της οικογένειας *Salmoni-dae* και ορισμένα πτηνά της οικογένειας *passeri-forme*<sup>2</sup>.

πίθηκος "rhesus" (που δεν βιοσυνθέτει ασκορβικό οξύ) το πρωτόκολλο διατροφής του περιλαμβάνει πρόσληψη βιταμίνης C ανά κιλό βάρους σε επίπεδα αντίστοιχα αυτών που παράγει σε κατάσταση καλής υγείας ο αρουραίος στο ήπαρ, το κατ' εξοχήν πειραματόζωο στα πρωτόκολλα της NCI δηλαδή 26 - 58mg/Kgr/ημέρα. Καθίσταται εμφανές ότι έχει γίνει αποδεκτό ότι για τα ανώτερα θηλαστικά που στερούνται δυνατότητα βιοσύνθεσης βιταμίνης C απαιτείται πρόσληψη 1.8-4.1γρ./ημέρα στη κλίμακα των 70kgr<sup>14,15</sup>.

Ενδέχεται και οι ανθρωπίνες ανάγκες να είναι ανά-



Σχήμα 1. Η Βιοσύνθεση της Βιταμίνης C

As σημειωθεί ότι γενικά στο ζωικό βασίλειο η ποσότητα που βιοσυνθέτουν τα διάφορα είδη είναι πάνω από 2γρ./ημερησίως. Για παράδειγμα η αίγα παράγει υπό συνθήκες ηρεμίας 33 mg/Kgr/ημέρα που αυξάνεται σε συνθήκες στρες σε 190mg/Kgr/ημέρα<sup>12</sup>. Γενικά όμως στα οικόσιτα η αντίστοιχη παραγωγή βιταμίνης C κυμαίνεται από 2.8 έως 19.3γρ. ημερησίως<sup>13</sup>.

Τα ανωτέρω αντικατοπτρίζονται και στα πρωτόκολλα διατροφής όπως αυτά διαμορφώνονται από την Αμερικανική Επιτροπή Διατροφής Πειραματόζωων (Committee on Laboratory Animal Nutrition). Συγκεκριμένα σε πειραματόζωα όπως ο

λογος. Η λήψη όμως τέτοιων ποσοτήτων μέσω της διατροφής, κυρίως φρούτων και λαχανικών, απαιτεί την κατανάλωση ιδιαίτερα σημαντικών ποσοτήτων ακόμα και αυτών που είναι υψηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη C, οι οποίες άλλωστε τροφές είναι εποχιακά διαθέσιμες. Στον πίνακα 1 φαίνεται η προσληψανόμενη βιταμίνη C από διάφορες ομάδες φρούτων και λαχανικών μέσω κατανάλωσης ποσοτήτων που ισοδυναμούν με 2500 kcal ημερησίως σύμφωνα με την Ομοσπονδιακή Αμερικανική Εταιρεία για την Πειραματική Βιολογία (Federation of the American Society for Experimental Biology)<sup>16,17</sup>.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Περιεκτικότητα (mg) της βιταμίνης C σε ωμά φρούτα/λαχανικά ανά 2500 kcal

ΕΙΔΟΣ	ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (mg/2500kcal food energy)
<b>Όσπρια</b> Φασόλι, Μπιζέλι	1000
<b>Φρούτα (χαμηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη C)</b> μήλο, μπανάνα, βερίκοκο, αβokάντο, σύκο, κουμκουάτ, σταφύλι, ανανάς, μανγκo, νεκταρίνι, αχλάδι, ροδάκινο, δαμάσκηνο, καρπούζι, καρύδα, γκρέιπφρουτ, κεράσι.	600 (μέσος όρος)
<b>Λαχανικά (χαμηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη C)</b> καρότο, σελερι, καλαμπόκι, κολοκύθι, μελιτζάνα, κρεμμύδι, πατάτα, αγγούρι, γλυκοπατάτα, σκόρδο, λάχανο, ντομάτα πράσινη, σεληνόριζα, μαρούλι.	1200 (μέσος όρος)
<b>Λαχανικά/Φρούτα (μεσαίας περιεκτικότητας σε βιταμίνη C)</b> σπαράγγι, λεμόνι, πορτοκάλι, σπανάκι, φράουλα, γλυκοκλέμονο, ντομάτα κόκκινη, μάραθο, αγκινάρα.	3400 (μέσος όρος)
<b>Λαχανικά (υψηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη C)</b> Λάχανο Λαχανάκια Βρυξελλών Κουνουπίδι Μπρόκολο Μαύρη Σταφίδα Μαϊντανός Καυτή κόκκινη πιπεριά Πράσινη πιπεριά Κόκκινη πιπεριά	5100 5700 7200 8800 9300 9800 14200 14600 16500

Πηγή: (7) Pauling L. *How to Live Longer and Feel Better*, p. 65

Επιπλέον η περιεκτικότητα της βιταμίνης C στα φρούτα και στα λαχανικά επηρεάζονται ιδιαίτερα από τις συνθήκες διατήρησης ή από την προπαρασκευή της τροφής. Έχει διαπιστωθεί ότι η βιταμίνης C επηρεάζεται λιγότερο σε φρούτα και λαχανικά διατηρημένα καλύτερη σε συνθήκες κατάψυξης. Για παράδειγμα ο φυσικός πορτοκαλοχυμός που καταψύχεται αμέσως περιέχει 86mg βιτ.C/μερίδα έναντι 39-46mg/μερίδα αυτού που διατηρείται στο ράφι. Το μαγείρεμα μειώνει την περιεκτικότητα του ασκορβικού οξέως στα λαχανικά από 40% μέχρι 60%, ενώ, παρατεταμένο ζέσταμα των τροφών (65.5°C για 4 ώρες) μπορεί να μειώσει την περιεκτικότητα του ασκορβικού οξέως έως και πάνω από 70%. Παράλληλα και η αποθήκευση/συντήρηση λαχανικών μειώνει την βιταμίνη C ακόμη και μέχρι και το 70%. Τούτο ουσιαστικά σημαίνει ότι αν τα φρούτα/λαχανικά δεν καταψυχθούν άμεσα θα πρέπει να διατηρούνται στην συντήρηση για

όσο το δυνατόν λιγότερο χρόνο<sup>18</sup>. Επομένως η πρόσληψη επιπλέον ποσοτήτων βιταμίνης C ως συμπλήρωμα φαίνεται εύλογο.

#### **Βιταμίνη C: Απορρόφηση και Μεταβολισμός**

Η απορρόφηση της βιταμίνης C γίνεται στο λεπτό έντερο, με πορεία ανάλογη της γλυκόζης. Διανέμεται σε όλους τους ιστούς του σώματος και η κατάσταση ισορροπίας επέρχεται σε 4 ώρες περίπου. Σε κατάσταση κορεσμού, που αντικατοπτρίζεται από τη συγκέντρωση στα λευκά αιμοσφαίρια, η ποσότητα της βιταμίνης C στον οργανισμό μπορεί να φθάσει τα 50 mg/Kgr. Η συγκέντρωση της βιταμίνης C στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 10-14 mg/L για ημερήσια πρόσληψη 100mg<sup>19,20</sup>.

Η απέκκριση της βιταμίνης C από τα ούρα είναι συνάρτηση τόσο της κατάστασης της υγείας όσο και της προσλαμβανόμενης ποσότητας και της αποθηκευμένης στους ιστούς. Ανιχνεύονται στα ούρα

μεταβολίτες της όπως οξαλικό, L-οξαλικό, L-λιξονικό οξύ και αναλλοίωτη βιταμίνη. Σε υψηλές δόσεις πρόσληψης (>500 mg), 50% της απορροφείσας δόσης αποβάλλεται ως μη μεταβολισθείσα ένωση μετά από μερικές ώρες. Κάτω από συνθήκες τυπικής πρόσληψης 1,5% της βιταμίνης C μετατρέπεται σε οξαλικό και αποβάλλεται με τα ούρα<sup>21</sup>.

Ο Massey et al, έδειξε ότι το 40% των ατόμων που λάμβαναν υψηλές δόσεις ασκορβικού οξέως μέσω συμπληρωμάτων (>2000 mg/ ημερ. σε ισόποσες δόσεις) παρουσίασαν αυξημένη απέκκριση οξαλικού οξέως κατά 10% ενώ το υπόλοιπο 60% δεν παρουσίασε κάποια μεταβολή. Επιπλέον αυτό το 40% των ατόμων παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο νεφρολιθίασης (οξαλικού τύπου λίθοι) εξαιτίας αυξημένης ενδογενούς παραγωγής και απορρόφησης οξαλικού οξέος. Επομένως για τα άτομα που έχουν προδιάθεση δημιουργίας οξαλικού τύπου λίθων θα πρέπει η μέσω συμπληρωμάτων χορηγούμενη βιταμίνη C να μην υπερβαίνει τα 500mg ημερησίως<sup>22</sup>.

Προς επίρρωση των ανωτέρω παρατίθενται τα ευρήματα προοπτικής μελέτης που διεξήχθη από τον Δρ. G Curhan και συνεργατών, οι οποίοι παρακολούθησαν ομάδα 85557 γυναικών χωρίς προϊστορικό ανάπτυξης νεφρολιθίων για 14 χρόνια<sup>23</sup>. Εκτιμήθηκε η πρόσληψη βιταμινών Β<sub>6</sub> και C και συσχετίσθηκε με την ανάπτυξη των νεφρολιθίων. Ημερησία πρόσληψη 40mg ή περισσότερων Β<sub>6</sub> έδειξε σημαντική προστασία έναντι της νεφρολιθίασης, ενώ όσο αναφορά τη βιταμίνη C δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων χαμηλής πρόσληψης (<250 mg/ημερησίως) και της υψηλής (≥1500mg/ημερησίως). Σχετικός κίνδυνος 0,98 με 95% όρια εμπιστοσύνης 0,65-1,47. Σύμφωνα με τους συγγραφείς το πολυμεταβλητικό μοντέλο με την βιταμίνη C ως συνεχή μεταβλητή έδειξε ότι για κάθε 500mg κατάληψη βιταμίνης C ο σχετικός κίνδυνος σχηματισμού νεφρολιθίων δεν ήταν στατιστικά σημαντικός (σχετικός κίνδυνος 1,03 με 95% όρια εμπιστοσύνης 0,95-1,11). Σε προγενέστερη μελέτη των ιδίων συγγραφέων που αφορούσε τη παρακολούθηση 45000 ανδρών για 6 χρόνια, φάνηκε ότι πιθανόν η βιταμίνη C να παίζει προστατευτικό ρόλο<sup>24</sup>. Τα

ανωτέρω δείχνουν ότι δεν έχει νόημα η επιβολή περιορισμών στη πρόσληψη βιταμίνης C τουλάχιστον όσον αφορά στη πρόσληψη της νεφρολιθίασης. Τέλος λόγω της βιοχημικής ατομικότητας (biochemical individuality) που μας χαρακτηρίζει<sup>16</sup> οι ανώτατες τιμές που δύναται να διατηρήσει ο υγιής άνθρωπος ιστός, μέσω της διατροφής πάντα, ποικίλει.

Πρόσφατη κλινική έρευνα σε υγιή άτομα, που έγινε για την μελλοντική θεραπευτική χρήση της βιταμίνης C σε καρκινοπαθείς έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο αίμα από τη λήψη συμπληρωμάτων και σε δόσεις 1-3γρ. ήταν 2-3 φορές περισσότερη από τις συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο αίμα με την πρόσληψη τροφών υψηλών σε συγκεντρώσεις βιταμίνης C (>300mgr). Όταν συγκρίθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C (μέθοδος για σοβαρές περιπτώσεις) με την κατάποση της βιταμίνης C οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος ήταν από 30 μέχρι και 70 φορές περισσότερη<sup>25</sup>. Έρευνα 9 ετών που αφορούσε την ανεκτικότητα του οργανισμού σε βιταμίνη C σε 9000 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι το 80% των ατόμων αυτών δέχονταν 10-15γρ./ημερησίως χωρίς διάρροια (την μοναδική παρενέργεια της βιταμίνης C)<sup>26,27</sup>. Πάντως τριάντα ετών έρευνες μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι υγιή άτομα μπορούσαν να παίρνουν από 3γρ. μέχρι 10γρ./ημερησίως χωρίς πρόβλημα<sup>7,27,28,29</sup>. Ας σημειωθεί ότι έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης γνωστή ως G6PD ενδέχεται να υποστούν κιαμισμό (αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων). Επισημαίνεται ότι υψηλό ποσοστό του Μεσογειακού πληθυσμού χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του G6PD<sup>30,31</sup>.

Γενικά τα επίπεδα συγκέντρωσης του ασκορβικού οξέως στο πλάσμα του αίματος διαφοροποιούνται συνεχώς και δεν αποτελούν δείκτη των επιπέδων ασκορβικού οξέως στο κυτταρικό ιστό του σώματος<sup>31</sup>. Κατά τον δύο φορές νομπελίστα Dr. Linus Pauling ο καλύτερος δείκτης των επιπέδων ασκορβικού οξέως ολόκληρου του σώματος πιστεύεται ότι είναι τα λευκά κύτταρα (Units: microgms/100million cells)<sup>29</sup>. Ενδεικτικά παραθέτουμε στον πίνακα 2 την μέση τιμή ατόμων σε διάφορες καταστάσεις<sup>29</sup>.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Συγκέντρωση ασκορβικού οξέως στα λευκά κύτταρα (Ascorbate Concentration of White Blood Cells (Leukocytes))

A	
Υγιές άτομο (επίπεδο σταθεροποίησης στο πλάσμα αίματος):	1.45mg/100ml
Διακύμανση καρκινοπαθούς:	0.1 to 0.4mg/100ml
B	
Μέση τιμή υγιούς ατόμου με πρόσληψη 10γρ./ημερ	65
Μέση τιμή εκατό υγιή ατόμων	32
Μέση τιμή καρκινοπαθούς	18
Μέση Τιμή 10 γυναικών: μη-μεταστατικού καρκίνου του μαστού	19
Μέση τιμή 8 γυναικών: μεταστατικού καρκίνου του μαστού	11
Ασθενούς μετα ακτινοθεραπείας – χημειοθεραπείας	3
Μέγιστη τιμή καρκινοπαθούς σε αγωγή 10γρ./ημερ	40

Πηγή: (29), L. Pauling, E. Cameron, "Cancer and Vit C", pp.123 - 125

**Βιταμίνη C: Ανεκτό Άνω Όριο Πρόληψης (Tolerable Upper Intake Level)**

Μία πολύ σημαντική ανασκόπηση για την βιταμίνη C των Schlueter και Johnston το 2011 αφορούσε την διερεύνηση επιστημονικών και ιατρικών αποδείξεων που ενδεχομένως να επιβάλλουν την θέσπιση ανώτατης λήψης του ασκορβικού οξέως σε συσχέτιση πάντα με την αιμολυτική αναιμία (άτομα ανεπαρκή σε glucose-6-phosphate dehydrogenase), τους νεφρόλιθους, το σκορβούτο, την αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου και την καταστροφή της B12. Στην ανασκόπηση αυτή διαπιστώθηκε ότι οι πειραματικές, κλινικές και επιδημιολογικές ενδείξεις δεν στηρίζουν την άποψη ενός επιζήμιου ρόλου του ασκορβικού οξέως σε κάποια από αυτές τις καταστάσεις<sup>30</sup>. Αντίθετα θεωρούν ότι υψηλή πρόσληψη ασκορβικού οξέως (2-4γρ/ημερ.)

είναι βιολογικώς καλώς ανεκτή σε υγιή θηλαστικά και δεν στηρίζεται η θέσπιση ανωτάτου ανεκτού επιπέδου πρόληψης για τη βιταμίνη C δεν είναι διαθέσιμη. Με λίγα λόγια δεν μπορούμε με τα μέχρι τώρα δεδομένα να θεσπίσουμε ένα κατώφλι τοξικότητας (threshold of toxicity) για την βιταμίνη C<sup>32</sup>.

Η Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (The European Food Safety Authority) έχει αποφασίσει ότι δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα ώστε να θεσπιστεί ένα ανεκτό άνω όριο πρόσληψης για τη βιταμίνη C<sup>33</sup>. Αντιθέτως η Αμερικανική Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής (the U.S. Food and Nutrition Board) έχει θεσπίσει ανεκτό άνω όριο πρόσληψης για την βιταμίνη C ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας και διαταραχών στο πεπτικό σύστημα (Πίνακας 3).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Ανεκτό άνω όριο πρόσληψης για την βιταμίνη C (U.S. Food and Nutrition Board)

Ηλικία (Age Group)		Tolerable upper intake level [UL] (mg/day)
Μωρά (Infants)	0-12 μηνών	Δεν είναι δυνατή η θέσπιση (Not possible to establish)
Παιδιά	1-3 ετών	400
Παιδιά	4-8 ετών	650
Παιδιά	9-13 ετών	1,200
Έφηβοι	14-18 ετών	1,800
Ενήλικες	19 ετών και άνω	2,000

### Βιταμίνη C και Ιοί

Εκτενείς έρευνες έχουν διεξαχθεί σχετικά με την ιοκτόνο δράση της βιταμίνης C τόσο για το απλό κρυολόγημα όσο και για τις σοβαρές καταστάσεις ιώσεων. Όσον αναφορά το απλό κρυολόγημα η ιατρική βιβλιογραφία περιλαμβάνει εκτενείς αναφορές για την συμβολή της βιταμίνης C που χρονολογούνται από το 1938<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Μάλιστα η πρώτη σχετική μελέτη έγινε από το Δρ. G. Ritzel (Βασιλεία, Ελβετίας) το 1961 σε κατασκήνωση σκι με 279 παιδιά ετών 15-17 όπου τους χορηγήθηκε 1000mg και διαπιστώθηκε ότι το 2/3 αυτών που έπαιρναν ασκορβικό οξύ δεν παρουσίασαν τις γνωστές ενδείξεις κρυολογήματος<sup>7</sup>.

Είναι διαπιστωμένο ότι η βιταμίνη C μειώνει την διάρκεια και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του απλού κρυολογήματος, δρώντας ως αντισταμινική ουσία. Συγκεκριμένα σε *in vivo* πειράματα οι συγκεντρώσεις πλάσματος ισταμίνης μειώνονται κατά 40% σε υγιή άτομα μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης 2gr ασκορβικού οξέως. Παράλληλα μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη C ενισχύει την ομοταξία των λευκών κυττάρων προσβάλλοντας έτσι την εξέλιξη της ίωσης<sup>34</sup>.

Οι δε θεραπείες σε βαριές περιπτώσεις ιώσεων περιλάμβαναν ισάμισες δόσεις μέχρι και της τάξεως 30-100gr ημερησίως (πάντα ενδοφλέβιως)<sup>1,3,4,5</sup>. Τούτο υποστηρίζεται και από πρόσφατες μελέτες που έχουν δείξει την συμβολή της στο αμυντικό μας σύστημα όπου η βιταμίνη C οδηγεί στην παρασκευή αντισωμάτων IgA, IgG και IgM τα οποία ουσιαστικά είναι η αντιική ασπίδα στην ρινική κοιλότητα και στο αίμα<sup>35a,b,36</sup>. Τούτο οφείλεται στο γεγονός ότι η πρόσληψη της βιταμίνης C αυξάνει σημαντικά το ρυθμό σχηματισμού λεμφοκυττάρων των οποίων η φαγοκυτταρική τους αποτελεσματικότητα αυξάνει όταν περιέχουν ασκορβικό μόριο όπως έχουν υποστηρίξει επιστήμονες του NCI<sup>37</sup>. Επιπλέον έχει αναφερθεί και προστασία έναντι του ιού της Νόσου των Χοίρων. Συγκεκριμένα μελέτες έχουν δείξει ότι η σύνθεση ενός φυτικού μείγματος που περιλαμβάνει: *Βιταμίνη C 1-3gr / ημερησίως, Αμινοξέα (lysine 6000mg / ημερησίως (2000mg / γεύμα), 1-praline 6000mg / ημερησίως, 1-glycine 6000mg / ημερησίως και N-acetyl cysteine (NAC) 1500mg / ημερησίως), Κάψουλες σκόρδου, Σελήνιο (Selenium), Ψευδάργυρο (Zinc), και εκχύλισμα πράσινου τσαγιού*, να παρουσιάζει αποτελεσματική αντιική δράση (Influenza A virus) μειώνοντας το δυναμικό του ιού συμπεριλαμβανομένων και της αναστολής της νευραμινιδάσης<sup>38abc,39,40,41</sup>.

### Βιταμίνες C και Καρκίνος

Όσον αφορά την αντικαρκινική δράση της βιταμίνης C υπάρχει μία πληθώρα από μελέτες (πειραματικές και κλινικές) όπου υψηλές δοσολογίες έχουν συσχετιστεί με την μείωση του ρίσκου καρκινοπάθειας διαφόρων όγκων όπως οισοφάγου, πνευμόνων, στομάχου, εντέρου, παγκρέατος, ήπατος και μαστού<sup>7,27,28,29,42</sup>. Η ιδέα της θεραπευτικής χρήσης της βιταμίνης C ως αγωγή και πρόληψη πρωτοδιατυπώθηκε το 1949 και αργότερα στηρίχθηκε από τους Cameron E, Campbell A και Pauling L, οι οποίοι έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων ασκορβικού οξέως βελτίωσαν το ποσοστό επιβίωσης σε τερματικές καταστάσεις ασθενών<sup>43a,β</sup>. Έρευνες από τότε υπέδειξαν ότι είναι εφικτή η αντικαρκινική θεραπεία καρκινοπαθών κάτι που αναγνωρίστηκε σε συνέδριο που διεξήχθη στην έδρα της National Cancer Institute (NCI) (Bethesda, Maryland USA) το 1990. Ήταν το πρώτο επίσημο επιστημονικό συνέδριο για τη βιταμίνη C με τίτλο "Βιταμίνη C: Βιολογικές Λειτουργίες και Σχέση με τον Καρκίνο" όπου έγινε αποδεκτό ότι η χορήγηση ασκορβικού οξέως σε υψηλές δόσεις έδειξε αναμφισβήτητη την θεραπευτική της ιδιότητα τουλάχιστον στην προστασία των κυττάρων με την παραγωγή του κολλαγόνου και στην βελτίωση της υγείας του καρκινοπαθούς, κριτήρια πολύ σημαντικά στην όλη αντικαρκινική διαδικασία που υποβάλλεται ένας ασθενής<sup>28,29</sup>.

Οι έρευνες τα τελευταία 20 χρόνια έδειξαν ότι η αντικαρκινική της δράσης επιτυγχάνεται κυρίως με την ενδοφλέβια μεθοδολογία διότι η κατάποση ασκορβικού οξέως δεν δύναται να παράγει τις υψηλές συγκεντρώσεις των 350- 400 mg/dL βιταμίνης C στο πλάσμα του αίματος ώστε να επιφέρει μια σοβαρή αντικαρκινική δράση κάτι που σε κλινικές δόσεις ισοδυναμεί με 50-100+γρ./ημερησίως<sup>28,29,42</sup>. Αντιθέτως η κατάποση της βιταμίνης C παρουσιάζεται να έχει μια ισχυρή προληπτική και μεταθεραπευτική δράση<sup>42,44</sup>. Συγκεκριμένα η αντικαρκινική συμβολή της βιταμίνης C με την ενδοφλέβια χορήγηση υπερδοσολογίας πιστεύεται ότι προκαλεί την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων που ως γνωστό δεν έχουν καταλάση. Σε επίπεδα 350-400 mg/dL η βιταμίνη C μεταφέρεται ως ένα είδος χημειοθεραπευτικού προ-φάρμακου στο εξωκυτταρικό χώρο όπου αντιδρά με μεταλλικά ιόντα (αντίδραση Fenton) παράγοντας σημαντικές ποσότητες H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> καταστρέφοντας τα ελλειπή σε καταλάση, καρκινικά κύτταρα. Τα υγιή

κύτταρα εφόσον έχουν καταλάβει δεν προσβάλλονται. Επίσης λόγω των αυξημένων υποδοχέων γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων η συγκέντρωση της βιταμίνης C είναι πέντε φορές μεγαλύτερη αυτής των φυσιολογικών<sup>42,45α,β</sup>.

Παράλληλα αυτή η περίσσια ασκορβικού οξέως εντός του κυτταρικού ιστού προάγει μια υγιή μιτοχονδριακή λειτουργία, διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα να παράγει ιντερφερόνη, αυξάνει τον αριθμό των NK κυττάρων και προτρέπει την φαγοκυττάρωση με αύξηση της μετανάστευσης και της ικανότητας θανάτωσης. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι η βιταμίνη C μειώνει τη βλάβη που προκαλείται στο γονίδιο p53 (ρυθμιστής της απόπτωσης) από τις συμβατικές θεραπείες. Αυτό αποτρέπει την όποια ζημιά στο DNA και μετάλλαξη που θα μπορούσε αλλιώς να καταστήσει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και τον κυτταρικό θάνατο, μη λειτουργικό<sup>42</sup>. Επίσης η βιταμίνη C παίζει πρωταρχικό ρόλο στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου. Αυτή η μοναδική ιδιότητα της προσδίδει άλλη μια ευεργετική θεραπευτική συμπεριφορά στον περιορισμό της μετάστασης ή και του ίδιου του όγκου εφόσον αποτρέπει την αποσύνθεση της εξωκυττάριας βασικής ουσίας<sup>46,47</sup>. Τέλος είναι γνωστό ότι τα καρκινικά κύτταρα δύναται να τροποποιούν τις διόδους ενεργειακού μεταβολισμού και να προσαρμόζονται σε πολύ χαμηλά οξυγονωμένα μικροπεριβάλλοντα, λόγω της ενεργοποίησης του παράγοντα-υποξίας-1. Η δε ενεργοποίηση της HIF-1 από τα καρκινικά κύτταρα συντελεί τόσο στην ανάπτυξη του όγκου όσο και προτρέπει την μετάσταση. Έχει διαπιστωθεί ότι η βιολογική λειτουργία του ασκορβικού οξέως δύναται να μειώσει τα επίπεδα της HIF-1<sup>48,49</sup>.

Δημιουργείται το εύλογο ερώτημα αν η παράλληλη διατροφική θεραπεία με εναλλακτικά συμπληρώματα, γνωστά για την ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση, μπορούν να συνεργήσουν θετικά στην αποτελεσματικότητα μιας χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αντιοξειδωτική αγωγή που συμπεριλήφθηκε στην χημειοθεραπευτική αγωγή καρκινοπαθούς είτε αύξησε το χρόνο επιβίωσης ή/και αύξησε την ανταπόκριση του όγκου στην θεραπεία<sup>50,51,52</sup>. Συγκεκριμένα στο πανεπιστημιακό ιατρικό κέντρο του

Κανσας διαπιστώθηκε ότι επιπρόσθετη διατροφική αγωγή με αντιοξειδωτικά (βιταμίνη E, β-καροτένιο, συν-ενζυμο Q-10) και αγωγή βιταμίνης C (60γρ.) σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών βελτίωσαν την αποτελεσματικότητα του σχήματος της χημειοθεραπείας (carboplatinum/paclitaxel)<sup>51</sup>. Το σημαντικό είναι ότι μειώνει τις γνωστές τοξικές παρενέργειες. Μάλιστα οι υψηλές δόσεις βιταμίνης C, E και β-καροτένιο δύναται να βελτιώσουν πολύ και την αποτελεσματικότητα των ακτινοθεραπειών κάτι που εκτενώς συζητιέται<sup>53</sup>.

Γίνεται αντιληπτό ότι ακόμη υπάρχουν πολλά ερωτηματικά αν και πόσο η παράλληλη ή η επιπρόσθετη διατροφική θεραπεία μέσω βιταμινών μπορεί να ενισχύσει τις εγκεκριμένες συμβατικές καρκινοθεραπείες. Παρόλο αυτά πιστεύουμε ότι η ενσωμάτωση μη-τοξικών εναλλακτικών ουσιών όπως η βιταμίνη C στο όλο σχήμα αντιμετώπισης του παγερού καρκίνου κρίνεται σήμερα συνετή.

### Επίλογος

Αποτελεί τελικά γρίφο η θέσπιση ενός ορίου ανεκτικότητας της βιταμίνης C στον οργανισμό λόγω της βιοχημικής μοναδικότητας που χαρακτηρίζει τον καθενα μας. Ίσως διότι είναι πρακτικά αδύνατον ο υπολογισμός της περιεκτικότητας της βιταμίνης C σε ιστούς και όργανα σε υγιή άτομα ώστε να συσχετιστούν με τα επίπεδα του πλάσματος του αίματος για να μπορέσουμε να ορίσουμε την βέλτιστη βιολογική της λειτουργία. Όμως πλήθος επιστημονικών δεδομένων στηρίζει τη συμβολή της στην υγεία. Οι δε δόσεις πρόσληψης κυμαίνονται από 200 mg/day για τα παιδιά μέχρι και 2000 mg/day για έναν ενήλικα και οι οποίες παρουσιάζουν μια σχετικά ικανοποιητική προστασία σε ηλικιακές ασθένειες. Η χρήση όμως υπερδοσολογιών κατά σοβαρών ασθενειών απαιτούν κλινική εφαρμογή μόνο από ειδικούς. Συνοψίζοντας οι μεγάλες δόσεις πράγματι έχουν δείξει την μεγάλη θεραπευτική τους ιδιότητα στην αντιική και αντιβακτηριδιακή αγωγή, στην αγγειοδιαστολή των αρτηριών και προπάντων στη χρήση της είτε μόνη της είτε παράλληλα με τις συμβατικές θεραπείες κατά του καρκίνου. Πιστεύουμε ότι η βιταμίνη C έχει πολλά να υποσχεθεί και οι σοβαρές συμβατικές καρκινοθεραπείες όχι μόνο θα ευεργετηθούν αλλά πιθανόν να είναι πιο αποτελεσματικές και ήπιες.

## REFERENCES

1. Klenner FR. Observations On the Dose and Administration of Ascorbic Acid When Employed Beyond the Range Of A Vitamin In Human Pathology. *J. Applied Nutrition*. Vol. 23, No's 3 & 4, Winter 1971
2. Stone I. *The Healing Factor: Vitamin C Against Disease*. Grosset and Dunlapp, New York, 1972.
3. Klenner FR. Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. *J. South. Med. and Surg.* 1948; 110: 60-3.
4. Klenner FR. Significance of high daily intake of ascorbic acid in preventive medicine. *J. Int. Acad. Prev. Med.* 1974; 1:45-9.
5. Pauling L. *Vitamin C, the Common Cold, and the Flu*. W.H.Freeman and Company, San Francisco, 1976.
6. Kalokerinos A. *Every Second Child*. Keats Publishing, Inc., New Canaan, 1981.
7. Pauling L. *How to Live Longer and Feel Better*. W.H. Freeman and Company, New York, 1986; pp145-233.
8. Rebouche CJ. Ascorbic-acid and carnitine biosynthesis. *Am J Clin Nutr.* 1991;54 Suppl 6:S1147-52
9. Gropper SS, Smith JL, Grodd JL. et al. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Belmont, CA USA. Thomson Wadsworth, 2004; pp260-275.
- 10a. Montelhagen A, Kinet S, Manel N, Mongellaz C, Prohaska R, Battini JL, Delaunay J, Sitbon M et al. Erythrocyte Glut1 Triggers Dehydroascorbic Acid Uptake in Mammals Unable to Synthesize Vitamin C. 2008; *Cell* 132(6): 1039-48.
- 10b. Mandl A, Szarka A, Banhegyi G. et al. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2009;157:1097-1110.
11. Nishikimi M, Koshizaka T, Ozawa T, Yagi K. et al. Occurrence in humans and guinea pigs of the gene related to their missing enzyme L-gulonogamma-lactone oxidase. *Arch Biochem Biophys.* 1988;267:842-6.
12. Levine M: New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986;314:892-901.
13. Charttejee IB, Majumder AK, Nandi BK, Subramanian N. Synthesis and some major functions of vitamin C in Animals. 1975; *Annals of the New York Academy of Sciences* 258: 24-47.
14. Rinehart JF, Greenberg LD. Vitamin B6 deficiency in the Rhesus monkey with particular reference to the atherosclerosis, dental caries and hepatic cirrhosis. *American journal of Clinical Nutrition.* 1956; 4:318-327.
15. Burns JJ, Mosbach EH, Schulenberg S. et al. Ascorbic acid synthesis in normal rats and drug-treated rats, studied with L-ascorbic-l-C14 acid. *J. Biol. Chem.* Apr.1954; 207(2): 697-687.
16. Pauling L. *How to Live Longer and Feel Better*. W.H. Freeman and Company, New York, 1986; pp85-94.
17. Jacob RA: *Vitamin C*. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Ninth Edition. Edited by Maurice Shiels, James Olsen, Moshe Shike, A. Catherine Ross. Baltimore: William and Wilkens, 1999: 467-482.
18. Nursal B, Yu'cecan S. Vitamin C losses in some frozen vegetables due to various cooking methods. *Nahrung.* 2000;44:451-453.
19. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:3704-9.[Abstract/Free Full Text]
20. Benzie IF. Evolution of dietary antioxidants. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003;136:113-26.
21. Li Y, Schellhorn HE. New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. *American Society for Nutrition J. Nutr.* 2007; 137:2171-2184.
22. Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr.* 2005;135: 1673-1677.
23. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. et al. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(4):840-5.[PubMed]
24. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. et al. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. *J Urol.* 1996;155(6):1847-51.[PubMed]
25. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Wesley RA and Levine M. et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Int. Med.*, 140 (7):533-537, 2004).
26. Cathcart RF. The method of determining proper doses of vitamin C for the treatment of disease by titrating to bowel tolerance. *J Orthomolecular Psy-*

- chiatry 1981; 10: 125-32. A unique function for ascorbate. *Medical Hypotheses* 1991; 35: 32-7.
27. Cathcart RF. Clinical trial of vitamin C. Letter to the Editor, *Medical Tribune*, June 25, 1975.
  28. Dettman G, Kalokerinos A, Dettman I. Vitamin C: Nature's Miraculous Healing Missile. Frederick Todd Melbourne. 1993; pp. 194-198, 211-216.
  29. Pauling L, Cameron E. *Cancer and Vitamin C*. Camino Books Philadelphia. 1993; pp 120-126.
  30. Schlueter AK, Johnston CS. Vitamin C: Overview and Update. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* 2011 16: 49
  31. Hickey S, Roberts H. *Ascorbate: the science of vitamin C*. Napa, CA:Lulu Press, Inc, 2004.(ISBN1-4116-0724-4.)
  32. Hickey S, Roberts H. Misleading information on the properties of vitamin C. *PLoS Med* 2005;2:e307
  33. *The EFSA Journal* (2009) 994, 1-22.
  34. Johnston CS, Retrum KR, Srilakshmi JC. Antihistamine effects and complications of supplemental vitamin C. *J Am Diet Assoc*. 1992;92:988-989
  - 35a. Prinz, W., R. Bortz, B. Bregin, and M. Hersch et al. The effect of ascorbic acid supplementation on some parameters of the human immunological defence system. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1977; 47: 2248-257
  - 35b. Prinz, W., J. Bloch, G., G. Gilich, and G. Mitchell et al. A systematic study of the effect of vitamin C supplementation on the humoral immune response in ascorbate-dependent mammals. I. The antibody response to sheep red blood cells (a T-dependent antigen) in guinea pigs. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1980; 50:294-300
  36. Vallance, S. Relationships between ascorbic acid and serum proteins of the immune system. *British Medical Journal* 1977; 2:437-438
  37. Yonemoto RH, Chretien PB, Fehniger TF. Enhanced lymphocyte blastogenesis by oral ascorbic acid. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1976; 17:288
  - 38a. Jariwalla et al., Suppression of influenza A virus nuclear antigen production and neurominidase activity by nutrient mixture containing ascorbic acid, green tea extract and amino acids, *Biofactors*. 2007; 31(1):1-15.
  - 38b. Roomi MW, Jariwalla RJ, Kalinovsky T, Roomi N, Niedzwiecki A, Rath M. *Biofactors*. 2008;33(1):61-75. Inhibition of cellular invasive parameters in influenza A virus-infected MDCK and Vero cells by a nutrient mixture.
  - 38c. Deryabin PG, Lvov DK, Botikov AG, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M Effects of a nutrient mixture on infectious properties of the highly pathogenic strain of avian influenza virus A/H5N1 *Biofactors*. 2008;33(2):85-97.
  39. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res*. 2008 Apr;78(1):91-102. Epub 2008 Feb 4 National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health.
  40. Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Anti-angiogenic effects of a nutrient mixture on human umbilical vein endothelial cells *Oncol Rep*. 2005 Dec;14(6):1399-404.
  41. Tolunay B, Aydemir, Juan P. Liuzzi, Steve McClellan and Robert J. Cousins, Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN- $\gamma$  expression in activated human T cells *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;86:337-348).
  42. The Riordan IVC Protocol 2009. Intravenous Ascorbate (IVC) as a Chemotherapeutic and Biologic Response Modifier. BIO-COMMUNICATIONS RESEARCH INSTITUTE. [www.riordanclinic.org](http://www.riordanclinic.org).
  - 43a. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact*. 1974;9:285-315.[Medline]
  - 43b. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75:4538-42.
  44. Kotsanis Institute: *Alternative and Integrative Medicine*. Personal communication Grapevine Dallas Tex. USA.
  - 45a. Riordan NH, Riordan HD, Casciari JJ. Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. *J Ortho Med*. 2000; 15(4): 201-213.
  - 45b. Riordan NH, Riordan HD, Meng X, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Medical Hypothesis*. 1995; 44:207-213.
  46. Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006;127:679-95.[Medline]
  47. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, Guzman A, Riordan NH, Riordan HD, Casciari JJ, Jackson JA, Roman-Franco A. Orthomolecular

- oncology review: ascorbic acid and cancer 25 years later. *Integr Cancer Ther.* 2005;4:32-44
48. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist.* 2004;9:10-7.
49. Harris AL. Hypoxia: a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:38-47.[Medline]
50. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(5):407-18.
51. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):118-23. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(1):13-25.
52. Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, Cole WC. High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(1):13-25.
53. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Che Prasad K. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 28: 79-91.



# Το Νέο της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

## Αποτελέσματα του 7<sup>ου</sup> Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας, στη Πάτρα

Με μεγάλη επιτυχία ολοκληρώθηκε το 7<sup>ο</sup> Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας με κύριο αντικείμενο «Διατροφή και Καρκίνος», όπου καταδείχθηκε η ουσιαστική σχέση που έχει η καθημερινή μας διατροφή με πολλούς τύπους καρκίνους, ιδιαίτερα τους δύσκολα αντιμετωπίσιμους, οι οποίοι απασχολούν τη καθημερινή ιατρική πρακτική.

Στο συνέδριο αποδείχτηκε ότι η διατροφή εμπλέκεται και στην επίπτωση των καρκίνων αλλά και στη μεγαλύτερη διατήρηση της ύφεσης στον ογκολογικό ασθενή και στη ποιότητα ζωής του. Έτσι, η καθημερινή διατροφή, αποτελεί ένα εργαλείο, το οποίο κατάλληλα χρησιμοποιούμενο από τη κοινωνία και το οργανωμένο κράτος, είναι σε θέση να μπορεί να βελτιώσει ουσιαστικά την επίπτωση του καρκίνου, την επιβίωση του ασθενούς και την ανταπόκρισή του στην θεραπεία, αλλά και τη ποιότητα ζωής του.

Επίσης, καταδείχθηκε ότι η πρώιμη αναγνώριση της καχεξίας στους ογκολογικούς ασθενείς είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την μείωση της θνητότητας των ογκολογικών ασθενών, ενισχύοντας σε χρόνο κατάλληλο τη διατροφική τους υποστήριξη, πράγμα που εναπόκειται αποκλειστικά στη πρώιμη διάγνωση που πρέπει να εφαρμόσουν οι ιατροί, εμποδώνοντας τους ποικίλους τρόπους αξιολόγησης της θρέψης των ασθενών.

Στο συνέδριο, επίσης, υπογραμμίστηκε, η υπευθυνότητα των κλινικών ιατρών στην ευαισθητοποίηση της κοινωνίας για την εμπέδωση και υιοθέτηση των πρακτικών της πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου, η οποία είναι σε θέση να οδηγήσει σε πλήρη ίαση.

Ο Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ο. και της Οργανωτικής Επιτροπής του συνεδρίου, κ. Γκινόπουλος Παναγιώτης, επεσήμανε, επίσης, ότι μέσω του συνεδρίου υπήρξε και ευαισθητοποίηση των ιατρών και ενημέρωσή τους για μοντέλα αξιολόγησης του ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου (επισημαίνοντας τον ρόλο που έχουν γονίδια ή άλλες εκφράσεις αυτών, π.χ. πρωτεωμικές τεχνολογίες), τα οποία,



Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής, κ. Π. Γκινόπουλος (κέντρο), και οι Αντιπρόεδροι της Οργανωτικής Επιτροπής κ. Β. Αλιθιζάτος (αριστερά) και κ. Π. Κοκκινόπουλος (δεξιά).



Από τη τελετή έναρξης του συνεδρίου.

αποτελούν ένα κυρίαρχο όπλο των υπηρετούντων την υγεία στην κοινωνία μας, για να ενεργήσουν προληπτικά, προλαμβάνοντας, έτσι, την εμφάνιση νέων καρκίνων. Επίσης, το συνέδριο ευαισθητοποίησε και όλους τους εμπλεκόμενους στη παραγωγή, διακίνηση, αποθήκευση τροφίμων με στόχο και οι ίδιοι με την σειρά τους να το μεταλαμπαδεύσουν στη κοινωνία μας.

Τέλος, ο κ. Γκινόπουλος, κατέληξε, επισημαίνοντας ότι: «Το κύριο μήνυμά μας είναι ότι η διατροφή μας είναι το κύριο όπλο που διαθέτουμε σήμερα για τη πρόληψη και για τη ποιότητα όπως και τη ποσότητα της ζωής των ογκολογικών ασθενών, δίδοντας σαν πρότυπο την επανα-υιοθέτηση

της Μεσογειακής μας διατροφής, η οποία από μόνη της απεδείχθη ότι είναι σε θέση να καλύψει ένα μεγάλο μέρος των παραπάνω στόχων όταν υιοθετηθεί καθολικά από την κοινωνία μας».

Το 7<sup>ο</sup> Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας, με κύριο θέμα «Διατροφή και Καρκίνος», διεξήχθη στις 9 και 10 Δεκεμβρίου 2011, στη Πάτρα, στο Ξενοδοχείο Πόρτο-Ρίο. Το συνέδριο διοργάνωσε η Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας σε συνεργασία με τη Μονάδα Χημειοθεραπείας - Ογκολογικό του Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας» και τον Όμιλο Εθελοντών Κατά του Καρκίνου, Παράρτημα Αχαΐας, υπό την αιγίδα της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος και του Ιατρικού Συλλόγου Πατρών. Επίσης, χορηγός επικοινωνίας του Συνεδρίου ήταν ο τηλεοπτικός σταθμός Super B.

Ομιλητές ήταν διακεκριμένοι επιστήμονες από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, το Πανεπιστήμιο Πατρών και Θεσσαλονίκης, την Ακαδημία Αθηνών και από νοσοκομεία της χώρας μας, οι οποίοι ανέπτυξαν αναλυτικά το ειδικό αντικείμενο «Καρκίνος και Διατροφή» στα πλαίσια της πρόληψης του καρκίνου αλλά και στην υποστηρικτική αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς, καθώς και άλλα θέματα για την αξιολόγηση του ρίσκου για καρκίνο, τη πρόληψη-πρώιμη διάγνωση επιμέρους μορφών καρκίνου, νέες στοχευμένες θεραπείες και ωμικές τεχνολογίες.

Θερμής ανταπόκρισης έτυχε και η διάλεξη του Πατέρα Επιφάνιου, Γέροντα του Ιερού Καθίσματος Αγίου Ευσταθίου, Ι.Μ. Μεγίστης Λαύρας Αγίου Όρους, κατά την οποία αναπτύχθηκε το θέμα της μοναστηριακής διατροφής και η συσχέτισή της με την πρόληψη του καρκίνου.

Στο συνέδριο χορηγήθηκαν 9 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME Credits) αναγνωρισμένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών (U.E.M.S.) μετά από αξιολόγηση του συνεδρίου από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.



Η κα Τριχοπούλου στην ομιλία της για το πρόγραμμα EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) στην Ελλάδα.

## Αποτελέσματα 2<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Χειρουργικής Κλινικής Ογκολογίας και Πρόληψης Καρκίνου στη Μακεδονία, με Διεθνή Συμμετοχή, στη Πιερία

Με επιτυχία ολοκληρώθηκαν οι εργασίες του 2<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Χειρουργικής Κλινικής Ογκολογίας και Πρόληψης Καρκίνου στη Μακεδονία, το οποίο πραγματοποιήθηκε στις 16-18 Σεπτεμβρίου 2011, στην Πιερία, στο ξενοδοχείο Dion Palace.

Μεταξύ των συμπερασμάτων που αναδείχθηκαν στο συνέδριο είναι και τα σημαντικά πλεονεκτήματα

που επιφέρει η χειρουργική επέμβαση και οι ειδικές εφαρμογές ραδιοσυχνοτήτων στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του ήπατος, καθώς και τα οφέλη από τη αντιμετώπιση των ασθενών με αρχικό ή προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος σε ειδικά κέντρα αναφοράς.

Η θεματολογία του συνεδρίου αφορούσε κυρίως κακοήθειες του ήπατος, παγκρέατος στομάχου και χοληφόρων, αλλά και άλλους καρκίνους όπως του μαστού, ο οποίος αναλύθηκε λεπτομερώς σε ειδικό δορυφορικό συμπόσιο, του προστάτη, του ορθού, και τον γυναικολογικό καρκίνο. Το ζήτημα της πρόληψης του καρκίνου αποτέλεσε θέμα ομιλιών και διαλέξεων, και συζητήθηκε εκτενώς η ιδιαίτερη βαρύτητά της σε σύγκριση με τη θεραπεία, και στα πλαίσια του συνεδρίου αλλά



Ο τ. Υφυπουργός Υγείας κ. Μπόλδαρης απευθύνει χαιρετισμό στη τελετή έναρξης. Στο βάθος, ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής κ. Κ. Παπαπολυχρονιάδης, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ.

και στην επίσημη έναρξη,.

Διακεκριμένοι ομιλητές από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και της Κρήτης και νοσοκομεία της Ελλάδος αλλά και από το Πανεπιστήμιο της Γλασκόβης, ανέπτυξαν λεπτομερώς και σε ευρύ φάσμα (πρόληψη, διάγνωση, χειρουργική αντιμετώπιση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, στοχευμένες θεραπείες) τα παραπάνω θέματα, ενημερώνοντας για τις τελευταίες εξελίξεις.

Το συνέδριο διοργανώθηκε από την Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας και το Lister Department of Surgery, Royal Infirmary, Glasgow University.

Η επίσημη έναρξη του συνεδρίου πραγματοποιήθηκε στο πάρκο Λιτόχωρου του Δήμου Δίου-Ολύμπου, με την παρουσία του τ. Υφυπουργού Υγείας, κ. Μ. Μπόλδαρη, όπου και πραγματοποιήθηκε βράβευση των δύο καλύτερων ανακοινώσεων από διεθνή τριμελή κριτική επιτροπή υπό την Προεδρία του Καθηγητή C. Imrie.

Στο συνέδριο χορηγήθηκαν 15 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) μετά από αξιολόγηση του συνεδρίου από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.



Ο Αντιπρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής του συνεδρίου και Πρόεδρος της ΕΕΠΟ, κ. Π. Γκινόπουλος, απευθύνει χαιρετισμό στη τελετή έναρξης.

## 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακής και Γονιδιακής Ιατρικής και Έρευνας

Το 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακής και Γονιδιακής Ιατρικής και Έρευνας με θέμα: Από την βασική έρευνα στην κλινική πράξη στους καρκίνους: πνεύμονα, μαστού, γα-

ΤΑ ΝΕΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.

στρεντερικού, μελανώματος, θα πραγματοποιηθεί στις 12-14 Οκτωβρίου 2012, στο Βόλο.

Μετά από επίσημη πρόσκληση της Οργανωτικής και Επιστημονικής Επιτροπής του Συνεδρίου, ο κ. Γκινόπουλος, ως Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ο. θα συμμετάσχει στο συνέδριο ως Αντιπρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής του συνεδρίου και απευθύνοντας χαιρετισμό κατά τη διάρκεια της τελετής έναρξης.

Το Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ο. εύχεται στην Οργανωτική και Επιστημονική Επιτροπή του συνεδρίου, καλή επιτυχία.

## Πραστηριότητες της Ε.Ε.Π.Ο. προς άμεση υλοποίηση

Το Δ.Σ. της Ε.Ε.Π.Ο. βρίσκεται στην διαδικασία σχεδιασμού για την υλοποίηση των παρακάτω δραστηριοτήτων κατά τους επόμενους μήνες:

- Την διοργάνωση του 8<sup>ου</sup> Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας. Πληροφορίες θα μπορούν να αντλούνται, σε εύλογο χρονικό διάστημα, από την ιστοσελίδα της Ε.Ε.Π.Ο. [www.cancer-prevention.gr](http://www.cancer-prevention.gr)
- Συνέχιση προβολής ραδιοτηλεοπτικών μηνυμάτων ενημέρωσης για την πρόληψη του καρκίνου
- Την οργάνωση και πραγματοποίηση νέου κύκλου τηλεοπτικής, εβδομαδιαίας εκπομπής επί θεμάτων πρόληψης του καρκίνου σε συνεργασία με τοπικό τηλεοπτικό σταθμό.
- Πραγματοποίηση ενημερωτικών ομιλιών αναφορικά με την πρόληψη – πρώιμη διάγνωση του καρκίνου.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

### Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψης - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

**Πρωτότυπων εργασιών** βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Ανασκοπήσεων** σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Ενδιαφερόντων περιστατικών** για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσέγγισης.

**Ειδικά θέματα** γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Γράμματα αναγνωστών** έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

**Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων**, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μετα-δημοσιεύσεις εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

### Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/ση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ορειβασιού 1 & Φλέμινγκ, Πάτρα, Τ.Κ. 26335, τηλ/φαξ: 2610-220544, www.cancerprevention.gr

### Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πλη-

ροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.
3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.
4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελεία (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντομησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».
5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

### Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** EMEND 80 ή 125 mg σκληρά καψάκια. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε καψάκιο περιέχει 80 ή 125 mg απρεπιτάντη. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Συγχρόνηση με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, ασπεμιζόλη ή σισαπριδίη. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το EMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς των ασθενείς. Το EMEND θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα από το στόμα χορηγούμενα δραστικές ουσίες, που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του συστήματος CYP3A4 και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σπρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανίλη, και κινιδίνη. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση με φρινοτεκάνη θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, επειδή ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με παράγωγα εργοταμινικών αλκαλοειδών, τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των δραστικών ουσιών στο πλάσμα. Γι' αυτό συστήνεται προσοχή λόγω του δυνητικού κινδύνου για τοξικότητα που σχετίζεται με εργοταμινικά παράγωγα. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με βαρφαρίνη οδηγεί σε μειωμένο χρόνο προθρομβίνης, που αναφέρεται ως Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR). Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η σχέση INR θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EMEND και για τις 2 επόμενες εβδομάδες μετά από κάθε αγωγή 3-ημερών με EMEND για ναυτία και εμετό που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά την διάρκεια και για 28 ημέρες μετά την χορήγηση του EMEND. Εναλλακτικές ή συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια της θεραπείας με EMEND και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του EMEND. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με δραστικές ουσίες, οι οποίες προκαλούν ισχυρή επαγωγή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοϊόνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της απρεπιτάντης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (Hypericum perforatum) δεν συστήνεται. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με δραστικές ουσίες οι οποίες προκαλούν αναστολή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελθιρομυκίνη, νεφαζοδόνη, και αναστολείς πρωτεασών) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της απρεπιτάντης στο πλάσμα. Το EMEND περιέχει σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια ινβερτάσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα δεδομένα ασφαλείας της απρεπιτάντης είχαν αξιολογηθεί περίπου σε 5.300 άτομα. Ανεπιθύμητες ενέργειες, που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ότι σχετίζοντο με το φάρμακο είχαν αναφερθεί περίπου σε 17 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης σε σύγκριση περίπου με το 13 % των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία (ΙΕΧ). Η απρεπιτάντη διεκόπη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 0.6 % των ασθενών που έλαβαν δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης σε σύγκριση περίπου με το 0.4 % των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Σε μία συνδυασμένη ανάλυση 2 κλινικών μελετών με ασθενείς που έλαβαν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία (ΜΕΧ), είχαν αναφερθεί κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες περίπου σε 14 % των ασθενών που έλαβαν δοσολογικό σχήμα με απρεπιτάντη σε σύγκριση περίπου με 15 % των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Η απρεπιτάντη διεκόπη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 0.7 % των ασθενών που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης σε σύγκριση με 0.2 % των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης από ότι σ' αυτούς που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία ήταν: λόξυγας (4.6 % έναντι 2.9 %), εξασθένιση/κόπωση (2.9 % έναντι 1.6 %), αύξηση της αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) (2.8 % έναντι 1.5 %), δυσκοιλιότητα (2.2 % έναντι 2.0 %), κεφαλαλγία (2.2 % έναντι 1.8 %), και ανορεξία (2.0 % έναντι 0.5 %). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία ήταν κόπωση (1.4 % έναντι 0.9 %). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν παρατηρηθεί και στις δύο μελέτες, την ΙΕΧ ή την ΜΕΧ σε ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης και σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό, τι σ' αυτούς που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία: Η συχνότητα ορίζεται ως: πολύ συχνές (≥1/10) | συχνές (≥1/100, έως <1/10) | όχι συχνές (≥1/1,000, έως <1/100) σπάνιες (≥1/10,000 έως <1/1,000) και πολύ σπάνιες (<1/10,000, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Έρευνες	αυξημένη ALT, Αυξημένη AST αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, υπεργλυκαιμία, μικροσκοπική αιματοουρία, υπονατράμια, μειωμένο βάρος, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	συχνή όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών, καρδιαγγειακή διαταραχή	όχι συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	εμπύρετη ουδετεροπενία, αναμία	όχι συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη μη φυσιολογικά όνειρα, γνωστική διαταραχή, λήθαργος, υπνηλία	συχνή όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές	επιπεφυκίτιδα	όχι συχνή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	εμβοές	όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,	λόξυγας φαρυγγίτιδα, φτάρνισμα, βήχας, οπισθορινική καταρροή, ερεθισμός του λαιμού.	συχνή όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ερυγή, διαπιτραίνον δωδεκαδακτυλικό έλκος, ναυτία *, έμετος*, παλινδρόμηση οξέος, δυσγευσία, επιγαστρική δυσανεξία, επίμονη δυσθεράπτευτη δυσκοιλιότητα, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, εντεροκολίτιδα, μετεωρισμός, στοματίτιδα, κοιλιακή διάταση, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κοιλίτιδα	συχνή όχι συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	πολυουρία, δυσουρία, πολλακισουρία	όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, ακμή, φωτοευαισθησία, υπεριδρώση, λιπαρό δέρμα, κνησμός, δερματικό βλάβη κνιδωτικό εξάνθημα.	όχι συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή κράμπα, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία.	όχι συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία αύξηση του βάρους, πολυδιψία	συχνή όχι συχνή
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	καντιτίαση, σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις.	όχι συχνή
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη	όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση/κόπωση οίδημα, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, δίψα, ρίγη, διαταραχή στο βάδιωμα.	συχνή όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές:	αποπροσανατολισμός, ευφορία, ανησυχία.	όχι συχνή

\* Ναυτία και έμετος ήταν παράμετροι αποτελεσματικότητας κατά τις 5 πρώτες ημέρες μετά την χημειοθεραπεία και είχαν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνον στο επόμενο διάστημα. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών στην επέκταση Πολλαπλών-κύκλων των μελετών ΙΕΧ και ΜΕΧ για έως 6 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον κύκλο 1. Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν απρεπιτάντη (40 mg) για μετεγχειρητική ναυτία και εμετό και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με ονδανσετρόνη: άλγος, της άνω κοιλίας, μη φυσιολογικό εντερικό ήχοι, δυσαρθρία, δύσπνοια, υπαισθησία, αιπνία, μύση, ναυτία, διαταραχή αισθητικότητας, δυσφορία στομάχου, μειωμένη οπτική οξύτητα, συριγμός. Επιπλέον, αναφέρθηκαν δύο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σχετικά με μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (ΜΕΝΕ) σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερη δοσολογία απρεπιτάντης: μία περίπτωση δυσκοιλιότητας, και μία περίπτωση ατελούς-ειλεού. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση συνδρόμου Stevens-Johnson ως μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ένα ασθενή που έλαβε απρεπιτάντη που έκανε χημειοθεραπεία καρκίνου. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση αγγειοοιδημάτων και κνίδωση ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ένα ασθενή που λαμβάνει απρεπιτάντη σε μία μελέτη μη-NEX/ μη-MENE εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (αγνώστου συχνότητας): Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: αντιδράσεις υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Sharp & Dohme Ltd. - Hertford Road, Hoddesdon - Hertfordshire EN 11 9BU Ηνωμένο Βασίλειο. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/03/262/001 EU/1/03/262/002 EU/1/03/262/003. **Τιμή:** 81,62 €.

# EMEND<sup>®</sup>

(aprepitant, MSD)

Ανώτερη Πρόληψη από την Αρχή<sup>1,2</sup>

Μειώστε τη Ναυτία  
και τον Έμετο  
από Χημειοθεραπεία  
πριν αρχίσει<sup>1</sup>



Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλούμε συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

**Βιβλιογραφίες:** 1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 2. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, *et al.* The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials.



**MSD**

Αθήνα: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 9897 300  
Θεσ/νίκη: 9<sup>ο</sup> χλμ. Θεσ/νίκης Θέρμης (Στ. Καζαντζίδη 47) 570 01 Πυλαία,  
Τηλ.: 2310 863634, Fax: 2310 86 36 87, [www.merck.com](http://www.merck.com)

# Στοχεύστε

στην αναστολή  
του mTOR



# Ανοίξτε

τον δρόμο  
για παράταση του PFS

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12ο χλμ., Εθνικής Οδού

Αθηνών - Λαμίας

144 51 Μεταμόρφωση

Τηλ.: 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:

12ο χλμ. Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών

570 01 Θέρμη

Τηλ.: 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΗΣΗ: 210 2828812