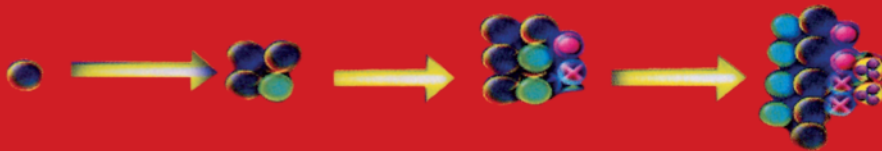


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **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.

- Η επιτακτική ανάγκη για πρόληψη – πρώιμη διάγνωση του καρκίνου
Editorial: Π.Β. Γκινόπουλος
- Ο ρόλος της Υπερθερμίας στην Ογκολογία
A. Herzog
- Λιπίδια στο μεταβολικό σύνδρομο. Διασταυρούμενοι δρόμοι φλεγμονής, καρκινογένεσης και αθηρωμάτωσης
Κ. Λέτσας, Β. Μάμαλη, Β. Μάντικας, Μ. Καραμπέτσου, Ε. Μαλακουνίδου, Α. Μπελέκος, Π. Γκινόπουλος
- Πλαγιοτραχηλικές κυστικές διογκώσεις: Συγγενείς ή μεταστατικές;
Γ. Τσινιάς, Α. Μπόνας, Θ. Παπαδάς
- Κόσμος...Ελλάδα...Δορυφορικά





Cancidas[®] 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^ο χλμ. Θεσ/νίκης Θέρμης (Στ. Καζαντζήδη 47) 570 01 Πυλαία,
Τηλ.: 2310 863634, Fax: 2310 86 36 87, 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 Ιωσφίδου
Ειδ. Γραμματέας: Βασίλειος Καλλιακμάνης
Ταμίας: Βάιος Παννακόπουλος
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
Αγγελάκης Χρήστος
Ανδρεάδης Χαράλαμπος
Αποστολόπουλος Νικόλαος
Ασβεστόπουλος Χαράλαμπος
Γιαννιός Ιωάννης
Γιάφης 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

84

Editorial

**Η επιτακτική ανάγκη για πρόληψη -
πρώιμη διάγνωση του καρκίνου**
Π.Β. Γκινόπουλος

91

Κόσμος... Ελλάδα... Πορφυροϊκό

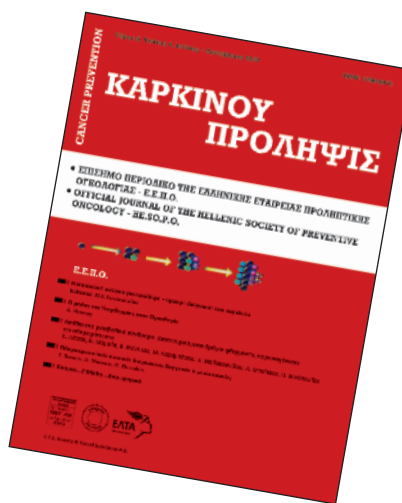
Άρθρα - Ανασκοπήσεις

97

**Ο ρόλος της Υπερθερμίας
στην Ογκολογία**
A. Herzog

103

**Λιπίδια στο μεταβολικό σύνδρομο.
Διασταυρούμενοι δρόμοι φλεγμονής,
καρκινογένεσης και αθηρωμάτωσης**
Κ. Λέτσας, Β. Μάμαλη, Β. Μάντικας,
Μ. Καραμπέτσου, Ε. Μαλακουνίδου,
Α. Μπεδέκος, Π. Γκινόπουλος



117

**Πλαγιотραχηλικές κυστικές
διογκώσεις: Συγγενείς ή μεταστατικές;**
Γ. Τσινιάς, Α. Μπόνας, Θ. Παπαδάς

123

**Η ιστορική στην Αρχαία Ελλάδα
Αέτιος ο Αμιδνός**

125

Εικαστικό
Εικαστικές παρεμβάσεις από...
Τους ιθαγενείς της Κεντρικής Αμερικής

127

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Contents

84

Editorial

The imperative need for cancer prevention – early detection
P.V. Ginopoulos

91

World...Greece...Satellite

Articles-Reviews

97

Hyperthermia in Oncology
A. Herzog

103

Lipids in metabolic syndrome. Crossing pathways between inflammation, carcinogenesis and atherosclerosis
C. Letsas, V. Mamali, V. Mantikas, M. Karampetsou, E. Malakounidou, A. Mpelekos, P. Ginopoulos

117

Cystic masses of the lateral neck: congenital or metastatic?
G.Tsinias, A. Bonas, T. Papadas

123

Medicine in Ancient Greece
Aetius of Amida

125

Artistic
Artistic Interventions by...
The natives of Mesoamerica

127

Instructions to authors



Editorial

Η επιτακτική ανάγκη για πρόληψη – πρόωγη διάγνωση του καρκίνου

The imperative need for cancer prevention – early detection

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

Ο καρκίνος, όπως όλοι γνωρίζουμε, αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε κάθε γωνιά του πλανήτη ανεξαρτήτως του επιπέδου των διαθέσιμων ή υπό χρήση φυσικών πόρων. Ήδη σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου. Τα μηνύματα για την αύξηση της επίπτωσης αλλιά και της θνησιμότητας από καρκίνο είναι πλέον συχνά και έντονα, και το μόνο σίγουρο είναι ότι οι υπεύθυνοι και οι κοινωνίες θα πρέπει να δράσουν άμεσα και αποτελεσματικά.

Σε πρόσφατη δημοσίευση, οι F. Bray, et al¹, από το International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon, France) ανέδειξαν τη παγκόσμια εικόνα του καρκίνου για το 2008 και τις τάσεις του για τα έτη 1988-2002 και, βάσει αυτών, υπολόγισαν τη παγκό-

σμια επιβάρυνση του καρκίνου για το έτος 2030. Τα στοιχεία αυτά αναλύθηκαν σε συνάρτηση με το Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης (ΔΑΑ), ο οποίος συνδυάζει δεδομένα προσδόκιμου επιβίωσης, εκπαίδευσης και κατά κεφαλήν ακαθάριστο εγχώριο προϊόν. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 184 χωρών που περιλαμβάνονται στη βάση GLOBOCAN (<http://globocan.iarc.fr/>) και δεδομένα από τη σειρά μονογραφιών Cancer Incidence in Five Continents (<http://ci5.iarc.fr/>) της IARC. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, παρότι υπάρχουν διάφορα μειονεκτήματα και περιορισμοί στη μελέτη, π.χ. διαθεσιμότητα και ποιότητα των δεδομένων λόγω παντελούς απουσίας ή έλλειψης αρχείων νεοπλασιών υψηλών προδιαγραφών, χρήση πληθυσμια-

κών δεδομένων που βασίζονται σε προβλήψεις, κ.ά., αυτή η ανάληψη της παγκόσμιας εικόνας του καρκίνου μας προσφέρει πολλά.

Οι συγγραφείς, λοιπόν, προβλέπουν αύξηση της επίπτωσης για όλους τους τύπους καρκίνου από 12.7 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις, το 2008, σε 22.2 εκατομμύρια, το 2030, μια αύξηση της ετήσιας επίπτωσης της τάξεως του 75%, εφόσον διατηρηθούν οι τάσεις ανά τύπο καρκίνου και φύλλο των σύννηθων τύπων καρκίνων στις περιοχές με μεσαίο, υψηλό και πολύ υψηλό ΔΑΑ, και οι προβλεπόμενες δημογραφικές αλλαγές (τα Ηνωμένα Έθνη προβλέπουν αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού, από 7 δις το 2012 σε 8.3 δις έως το 2030) όπως αυτές υπολογίστηκαν στη παρούσα μελέτη. Στο πλαίσιο αυτό, προβλέπονται, παγκοσμίως, ετήσιες αυξήσεις στα ποσοστά του παχέως εντέρου, μαστού (γυναίκες) και προστάτη, και σε περιοχές με υψηλό και πολύ υψηλό ΔΑΑ, αύξηση του καρκίνου του πνεύμονος στις γυναίκες. Επίσης, προβλέπουν και ετήσιες μειώσεις, παγκοσμίως, στο καρκίνο του στομάχου και του τραχήλου μήτρας, και, σε περιοχές με υψηλό και πολύ υψηλό ΔΑΑ, μείωση του καρκίνου του πνεύμονος στους άνδρες. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, οι περιοχές με πολύ υψηλό ΔΑΑ φαίνεται να φέρουν ένα μεγαλύτερο ποσοστό της επιβάρυνσης του καρκίνου (το 40% σχεδόν της παγκόσμιας επίπτωσης υπολογίζεται ότι επισυμβαίνει σε αυτές τις χώρες) παρά το γεγονός ότι έχει μόνο το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού.

Σε ερμηνεία των ευρημάτων τους, οι F. Bray, et al, θεωρούν ότι λόγω της ραγδαίας κοινωνικής και οικονομικής μετάβασης πολλών χωρών, η οποία μείωση στην επίπτωση καρκίνων που σχετίζονται με λοιμώξεις αντισταθμίζεται από την αύξηση νέων περιστατικών που σχετίζονται περισσότερο με αναπαραγωγικούς, διατροφικούς και ορμονικούς παράγοντες, προτείνοντας στοχευμένες παρεμβάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε μια ουσιαστική μείωση της προβλεφθείσας αύξησης της επιβάρυνσης του καρκίνου π.χ. στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης για έλεγχο των βασικών παραγόντων μοντέλου ζωής (διακοπή καπνίσματος, μείωση κατανάλωσης αλκοόλ και παχυσαρκίας, προώθηση σωματικής άσκησης), εφαρμογή

προγραμμάτων εμβολιασμού (καρκίνος του ήπατος και του τραχήλου της μήτρας) και εφαρμογή προγραμμάτων πρώιμης ανίχνευσης (καρκίνος του παχέως εντέρου, του μαστού και του τραχήλου της μήτρας).

Στο ίδιο πλαίσιο κινείται και η ετήσια έκθεση για τα στατιστικά του καρκίνου της American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2012², η οποία αποτυπώνει τα ίδια ανησυχητικά νούμερα: για το 2030 αναμένονται 21.4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 13.2 εκατομμύρια θάνατοι από καρκίνο, μόνο λόγω της αύξησης και γήρανσης του πληθυσμού. Η μελλοντική δε αυτή επιβάρυνση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω από την υιοθέτηση συμπεριφορών και μοντέλου ζωής που σχετίζονται με οικονομική ανάπτυξη και αστικοποίηση (π.χ. κάπνισμα, κακή διατροφή, μη σωματική άσκηση) σε χώρες με χαμηλά και μεσαία εισοδήματα. Από τα δεδομένα της αναφοράς, θα περιοριστώ μόνο στα στατιστικά για το κάπνισμα, την πιο αποφεύξιμη αιτία θανάτου παγκοσμίως: ευθύνεται για 5 εκατομμύρια πρόωρους θανάτους ετησίως, και αναμένεται ο αριθμός αυτός να αυξηθεί σε 8 εκατομμύρια, το 2030. Είναι δε υπεύθυνο για το θάνατο 100 εκατομμυρίων ατόμων τον 20^ο αιώνα, και, εάν οι τρέχουσες τάσεις διατηρηθούν, θα είναι υπεύθυνο για το θάνατο 1 δισεκατομμυρίου ατόμων τον 21^ο αιώνα.

Είδαμε παραπάνω μείωση των καρκίνων που σχετίζονται με λοιμώδεις παράγοντες αλλά αύξηση αυτών που σχετίζονται με δεδομένες συμπεριφορές και μοντέλα ζωής. Είναι ξεκάθαρο, ότι εάν παρέμβουμε ουσιαστικά μπορούμε να μειώσουμε σημαντικά αυτές τις προβλεπόμενες αυξήσεις στην επιβάρυνση του καρκίνου, όμως, προκύπτει το εξής ερωτηματικό: έχουμε πράγματι τις απαιτούμενες γνώσεις για αποτελεσματικές παρεμβάσεις πρόληψης – πρώιμης διάγνωσης, και εάν ναι, τι μας εμποδίζει να τις εφαρμόσουμε;

Οι GA, Golditz et al³, σε ανασκόπηση τους στο Science Translational Medicine, ουσιαστικά κρούουν τον «κώδωνα απαξίωσης», θα έλεγα, της υπάρχουσας γνώσης αναφορικά με τις στρατηγικές πρόληψης-πρώιμης διάγνωσης και επισημαίνουν διάφορους ανασταλτικούς παράγοντες για την αποτελεσματική εφαρμογή τους, οι οποίοι είναι οι εξής:

• **Υπάρχει σκεπτικισμός για το ότι ο καρκίνος μπορεί να προληφθεί**, παρότι η γνώση μας είναι σε τέτοιο βαθμό, πλέον, που να μπορούμε να την εφαρμόζουμε μέσω αποτελεσματικών στρατηγικών μείωσης του ρίσκου για καρκίνο και πρόληψής του, π.χ. χρήση επιλεγμένων τροποποιητών οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) και ασπιρίνης, διακοπή καπνίσματος, τροποποίηση μοντέλου ζωής. Για να φανεί όμως το πραγματικό όφελος μιας παρέμβασης απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση, κάτι που συνήθως δεν γίνεται, και αυτό αποτελεί πρόβλημα. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, άνω του 50% των περιπτώσεων καρκίνου και το 75% της επιβάρυνσης του καρκίνου του πνεύμονος μπορεί να αποτραπεί.

να φανούν πλήρως, η έρευνα εκτείνεται συνήθως έως τη 5ετία, γεγονός που αναδεικνύει ένα βασικό περιορισμό του τρέχοντος συστήματος χρηματοδότησης πρωτογενούς έρευνας (ο Πίνακας 1 παρέχει εκτίμηση του χρόνου που απαιτείται ώστε μια προληπτική παρέμβαση να επιφέρει αποτελέσματα). Μακροχρόνια αναμονή μπορεί να απαιτείται, εν μέρει διότι κατά τη παρέμβαση ήδη θα έχει επισυμβεί κάποια καρκινογόνος βλάβη σε κάποια άτομα π.χ. ο καρκίνος λόγω του αμιάντου στο Ηνωμένο Βασίλειο όπου παρατηρείται μια χρονική διαφορά των 40-50 χρόνων μεταξύ παρέμβασης και αποτελεσμάτων. Τα ίδια ισχύει και για παρεμβάσεις δευτερογενούς πρόληψης (εμβολιασμός, screening, κτλ), οι οποίες επιφέρουν ουσιώδη οφέλη και

Πίνακας 1. Αιτίες καρκίνου και δυνητική μείωση της επιβάρυνσης του μέσω προληπτικών μέτρων.

Αιτία*	% πρόκλησης καρκίνου	No θανάτων ΗΠΑ**	Εύρος πιθανής μείωσης (%)	Χρ. περίοδος (έτη)	Παράδειγμα δεδομένων
<i>Smoking</i>	33	188.744	75	10-20	Comparison of lung cancer mortality state
<i>Overweight & obesity</i>	20	114.390	50	2-20	Bariatric surgery and sustained changes in weight and markers
<i>Diet</i>	5	28.600	50	5-20	Folate and colorectal cancer
<i>Lack of exercise</i>	5	28.600	85	5-20	Adolescent physical activity
<i>Occupation</i>	5	28.600	50	20-40	Asbestos workplace regulation
<i>Viruses</i>	5	28.600	100	20-40	Liver cancer reduction by vaccine
<i>Family history</i>	5	28.600	50	2-10	Bilateral oophorectomy for BRCA1/2, aspirin trial for Lynch syndrome
<i>Alcohol</i>	3	17.200	50	5-20	Regulation
<i>UV & ionizing radiation</i>	2	11.400	50	5-40	Reduced medical exposures
<i>Prescription drugs</i>	1	5.720	50	2-10	Hormone therapy – related drop in breast cancer
<i>Reproductive factors</i>	3	17.200	0	N/A	N/A
<i>Pollution</i>	2	11.400	0	N/A	N/A

Συνολική δυνητική μείωση[#] = 54.5%

*adapted from Wolin et al, **εκτίμηση θανάτων από την American Cancer Society, #καθορίζεται ως σύνολο (% αιτία από τροποποιησιμη έκθεση X εύρος μείωσης)

• **Οι βραχυπρόθεσμοι στόχοι της αντικαρκινικής έρευνας.** Τα οφέλη της πρόληψης μπορεί να υποτιμώνται διότι ενώ χρειάζονται δεκαετίες για

τα οποία, μακροπρόθεσμα, ξεπερνούν το ρίσκο των ιατρικών παρεμβάσεων (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Αποδεδειγμένες ιατρικές παρεμβάσεις στη πρόληψη του καρκίνου.

Παρέμβαση	Στόχος	Εύρος μείωσης (%)	Χρ. περίοδος (έτη)	Δεδομένα
<i>Ασπιρίνη</i>	Συνολική θνησιμότητα από καρκίνο	20	20	Δεδομένα παρακολούθησης από 8 RCTs
<i>Ασπιρίνη</i>	Θνησιμότητα από καρκίνο παχ. εντέρου	40	20	5 RCTs και RCT στο σύνδρομο Lynch
<i>SERMSs (ταμοξιφαίνη, ραλοξιφαίνη)</i>	Επίπτωση καρκίνου του μαστού	40-50	5+	RCT
<i>Σαλπινγκο-ωοθηκεκτομή</i>	Οικογενής καρκίνος του μαστού	50	3+	Συνδυασμός δεδομένων παρατήρησης
<i>Screening για καρκίνο παχέως εντέρου (σιγμοειδοσκόπηση & κολινοσκόπηση)</i>	Θνησιμότητα από καρκίνο παχ. εντέρου	Σιγμοειδοσκόπηση, 30-40 Κολινοσκόπηση, 50	10	UK RCT σιγμοειδοσκόπηση Δεδομένα παρατήρησης και disease modeling
<i>Εμβόλια (HPV και ηπατίτιδα)</i>	Επίπτωση καρκίνου τραχήλου μήτρας Επίπτωση καρκίνου ήπατος	50-100 70-100	20+	Modeling vaccination rates και διατήρηση της προστασίας Δεδομένα παρακολούθησης από παγκόσμιο πληθυσμιακό πρόγραμμα εμβολιασμού στη γέννηση
<i>Μαστογραφία</i>	Θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού	30	10-20	RCT and modeling
<i>Σπειροειδής ΑΤ για καρκίνο πνεύμονος</i>	Θνησιμότητα από καρκίνο πνεύμονος	20	6+	RCT

RCT, randomized controlled trial 2

• **Οι παρεμβάσεις πραγματοποιούνται με πολύ μεγάλη καθυστέρηση.** Εδώ, τίθεται το καίριο ερώτημα του εάν παρεμβαίνουμε αρκετά νωρίς σε σχέση με την ηλικία του ατόμου ώστε να επιτυγχάνουμε οφέλη. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο καρκίνος του παγκρέατος αναπτύσσεται σε ένα χρονικό διάστημα των 13-28 ετών, ένα διάστημα παρόμοιο με αυτό του καρκίνου του παχέως εντέρου και του τραχήλου της μήτρας, επιβεβαιώνοντας ότι η αποφυγή της πρόωρης συσσώρευσης ρίσκου πρέπει να γίνεται 20 χρόνια και άνω, πριν την αναμενόμενη εκδήλωση συμπτωματικής νόσου. Γνωρίζουμε ότι αλληλαγές στο μοντέλο ζωής και έγκαιρες παρεμβάσεις σε νεαρές γυναίκες, μειώνουν το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του μαστού. Επομένως κάποιες παρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές όταν ξεκινούν σε νεαρές ηλικίες και στα δύο φύλλα, π.χ. εμβολιασμός, περιορισμένη έκθεση στον ήλιο, κ.ά. Εκτιμάται ότι προγράμματα εμ-

βολιασμού έναντι του ιού HPV μπορούν να μειώσουν την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά 50-70%, ανάλογα με την πληθυσμιακή κάλυψη του εμβολιασμού.

• **Η έρευνα επικεντρώνεται στη θεραπεία και όχι στην πρόληψη.** Τα κονδύλια που επενδύονται στη πρόληψη - πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου σε επίπεδο έρευνας, παροχής ιατρικών υπηρεσιών και εφαρμογής αποτελεσματικών προγραμμάτων είναι πολύ περιορισμένα. Επίσης, μειωμένης μέριμνας τελεί και η εφαρμογή νέων επιστημονικών δεδομένων σε προγράμματα πρόληψης-πρώιμης ανίχνευσης. Οι δε ιατρικές παρεμβάσεις π.χ. φάρμακα, εμβόλια, συνήθως, μειώνουν τη θνησιμότητα από καρκίνο σε ένα δεδομένο όργανο. Επίσης, η επικέντρωση του συστήματος υγείας (ΗΠΑ) σε άτομα υψηλού ρίσκου και οι ακόλουθες παρεμβάσεις π.χ. αφαίρεση πολυπόδων, ναι μεν έχουν επιφέρει αποτελέσματα, όμως, οι παρεμβάσεις που εμ-

πλήκονται με το μοντέλο ζωής και το περιβάλλον, μπορούν να μειώσουν περαιτέρω την επίπτωση του καρκίνου αλλά και την επιβάρυνση άλλων χρόνιων νόσων, βελτιώνοντας ταυτόχρονα τη ποιότητα ζωής.

- **Αντιπαράθεσις μεταξύ των επιστημόνων**, για τον επακριβή βαθμό εις τον οποίο μπορεί να προληφθεί ο καρκίνος, υπονοώντας ότι θα πρέπει πρώτα να είμαστε απόλυτα σίγουροι και μετά να δράσουμε. Προς απάντηση αυτού του ερωτήματος, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες προσεγγίσεις, οι οποίες απέδωσαν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ουσία είναι ότι αυτές οι διαφωνίες επισκιάζουν το γεγονός ότι ήδη γνωρίζουμε ότι περισσότεροι από τους μισούς καρκίνους μπορούν να προληφθούν, και ότι κάθε χρόνος που περνά, αφήνει ένα μεγαλύτερο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού σε ρίσκο για καρκίνο, παρά τη γνώση μας.
- **Κοινωνικοί παράγοντες**. Στη μελέτη του παράγοντα «μοντέλο ζωής», συνήθως απουσιάζει η λεπτομερής ανάλυση της κοινωνικής δομής, η οποία επηρεάζει τα άτομα από τη γέννησή τους. Οι συνθήκες διαβίωσης (γεωγραφική, οικονομική θέση, επίπεδο εκπαίδευσης, παροχές υγείας) επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα και τη προτίμηση των επιλογών, π.χ. η ανέχεια δεν επιτρέπει την υιοθέτηση υγιούς μοντέλου ζωής και τη πρόσβαση σε υπηρεσίες πρόληψης-πρώιμης διάγνωσης. Δεν έχει λοιπόν σημασία η αποτελεσματικότητα π.χ. ενός νέου φαρμάκου εάν τα άτομα δεν μπορούν να το αποκτήσουν. Η βελτίωση όμως των συνθηκών και των ιατρικών υπηρεσιών θα μπορούσε να μειώσει τη δυνατότητα επιβάρυνση του καρκίνου στα χαμηλά στρώματα. Οι κυβερνητικές πολιτικές, επίσης δυσχεραίνουν περαιτέρω τις επιλογές π.χ. επικουρούν αλμυρά και λιπαρά φαγητά, και όχι τα φρούτα και λαχανικά, με αποτέλεσμα να είναι πιο ακριβά.
- **Έλλειψη διεπιστημονικών προσεγγίσεων**. Ενώ είναι γνωστά τα πλεονεκτήματα της λειτουργίας διεπιστημονικών ομάδων, η συνεργασία μεταξύ των εμπλεκόμενων φορέων στην αντικαρκινική θεραπεία και έρευνα, είναι περιορισμένη και συναντάται ελάχιστη ομοφωνία για καίρια ερωτή-

ματα που χρήζουν απάντησης ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η έλλειψη συνεργασίας μεταξύ επιστημόνων και κοινωνικών φορέων καθώς και η μη προώθηση της διεπιστημονικότητας και της εφαρμογής των επιστημονικών αποτελεσμάτων στο πληθυσμό από τις κυβερνητικές πολιτικές (π.χ. δομές με σκοπό μόνο τη καινοτομία) δυσχεραίνουν την εφαρμογή της γνώσης προς όφελος της κοινωνίας. Με κύριο μέλημα τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού, κρίνεται απαραίτητη η αλλαγή της υπάρχουσας πολιτικής και δόμησης των στενών πλαισίων εις τα οποία εργάζονται διάφοροι ερευνητές και επιστήμονες έως σήμερα.

- **Η πολυπλοκότητα της επιτυχούς εφαρμογής**. Όπως είδαμε, η οργάνωση της κοινωνίας και των διαφόρων δομών αποτελούν τροχοπέδη στην επιτυχή εφαρμογή των υπάρχοντων επιστημονικών δεδομένων που μας δείχνουν ότι η μείωση της επιβάρυνσης του καρκίνου, είναι εφικτή. Σε όποια περίπτωση, μπορεί να γίνει, υποστηρίζουν οι συγγραφείς, παραθέτοντας ως παράδειγμα προγράμματα διακοπής καπνίσματος με επιτυχή εφαρμογή. Η πρόληψη του καρκίνου θα πρέπει να εφαρμοστεί μέσω μιας συντονισμένης στρατηγικής, η οποία θα πραγματοποιείται μέσω ιατρικών υπηρεσιών, κυβερνητικών κανονισμών και πολιτικών, και μέσω κοινωνικών αλλαγών και αλλαγών μοντέλου ζωής των ατόμων, και θα πρέπει να έχει μακροχρόνια διάρκεια ώστε να βελτιώσει την υγεία μεγάλου αριθμού ατόμων.

Συμπερασματικά, οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι η τελική ευθύνη για την επιτυχή εφαρμογή της υπάρχουσας γνώσης για την πρόληψη του καρκίνου στη κοινωνία παραμένει μια ανυπερβλήτη πρόκληση. Εάν ξεπεραστούν οι περιορισμοί που αναλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, και θέτουμε επιτεύξιμους στόχους που θα μπορούν να υποστηρίξουν την αλλαγή της πολιτικής βούλησης και της κοινωνίας, η πρόληψη του καρκίνου μπορεί να επισπευστεί ώστε να επιτύχει το μέγιστο όφελος για τη κοινωνία.

Σε παρόμοιο κλίμα είναι και το editorial των M. Plescia et al⁴, δημοσιευμένο στο CA: A Cancer Journal for Clinicians, όπου οι συγγραφείς υπο-

γραμμίζουν το μέγεθος του προβλήματος της μη πραγματοποίησης προληπτικών εξετάσεων από μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, αναδεικνύουν το ρόλο των δομών της δημόσιας υγείας και προτείνουν την ανάληψη πρωτοβουλιών από τους δημόσιους φορείς ώστε να αυξηθούν τα ποσοστά screening για καρκίνο.

Στις ΗΠΑ, παρότι οι εξετάσεις screening για τη πρόωπη ανίχνευση καρκίνου του μαστού, τραχήλου μήτρας και παχέως εντέρου αποτελούν προτεραιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών πρόληψης, δεν έχει παρατηρηθεί καμία βελτίωση στα ποσοστά των προληπτικών εξετάσεων για το καρκίνο του μαστού και τραχήλου μήτρας τη τελευταία δεκαετία, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για το καρκίνο του παχέως εντέρου είναι अपαράδεκτα χαμηλά. Για την εφαρμογή οργανωμένων συστηματικών προσεγγίσεων με στόχο την αύξηση των ποσοστών screening θα πρέπει να γίνουν προσπάθειες αναδιοργάνωσης των υπάρχοντων δομών και δεξιοτήτων των φορέων δημόσιας υγείας, την υιοθέτηση πιο επιθετικών προσεγγίσεων και την ανάπτυξη οργανωμένων συστημάτων screening για καρκίνο (π.χ. συστήματα υπενθύμισης, αρχεία καταγραφής screening, κ.ά.).

Οι δημόσιοι φορείς υγείας έχουν δυνατότητες να εξασφαλίσουν ευρεία, οργανωμένη και ισότιμη συμμετοχή του πληθυσμού σε screening για καρκίνο. Δεδομένου του μεγέθους της νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο, ο δημόσιος τομέας έχει την ευθύνη να καθοδηγήσει μια εθνική προσπάγηση για τον εκτενή, στρατηγικό, και οργανωμένο έλεγχο του καρκίνου, και αυτό πρέπει να είναι η πρώτη και κύρια ενασχόλησή του.

Δυστυχώς, τα νούμερα είναι ανησυχητικά και βλέπουμε ότι οι προσπάθειες μέχρι σήμερα να μειώσουμε την επιβάρυνση του καρκίνου δεν είναι τόσο αποτελεσματικές όσο περιμέναμε. Για τη χώρα μας τα πράγματα είναι λίγο περίεργα, θα έλεγα, διότι δεν γνωρίζουμε τη πραγματική επιβάρυνση του καρκίνου, αφού δεν έχουμε στατιστικά επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου λόγω μη λειτουργίας μέχρι σήμερα του Αρχείου Νεοπλασιών. Είμαστε από τις χώρες εκείνες που σχολιάζει οι F. Bray, et al¹, στις οποίες απουσιάζουν τα δεδομένα, παρότι ανήκουμε σε αυτές με

πολύ υψηλό ΔΑΑ. Περίπου, δανειζόμενοι, στοιχεία από τις γειτονικές χώρες γνωρίζουμε κάποια πράγματα, αλλά βλέπουμε, από τη καθημερινή μας πρακτική, ότι τα νούμερα αυτά φαίνεται να έχουν αυξηθεί όπως βλέπουμε και ότι έχουν αλλάξει και οι ηλικίες επιβάρυνσης.

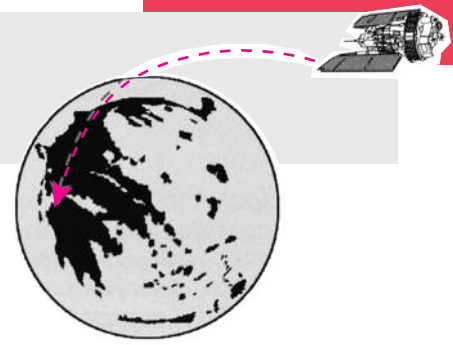
Σαν μια χώρα με πολύ υψηλό ΔΑΑ, η κοινωνία μας και το μοντέλο ζωής μας προάγει τους παράγοντες εκείνους που προωθούν την επιβάρυνση του καρκίνου. Παράγοντες επιβάρυνσης όπως κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, καθιστική ζωή, μη υγιεινή διατροφή, αναπαραγωγικοί, ορμονικοί, κυριαρχούν στο μοντέλο ζωής μας. Από την άλλη, δεν υπάρχει καμία οργανωμένη δράση για πρόληψη, πρωτογενή και δευτερογενή, του καρκίνου σε πληθυσμιακό επίπεδο. Παρότι, εννοείται ότι μέχρι σήμερα ζούσαμε σε μια ευνομούμενη κοινωνία, η προσοχή των υπευθύνων και οι πολιτικές τους δεν προωθούσαν την εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης-πρώιμης διάγνωσης, ούτε την δημιουργία δομών πρόληψης – πρώιμης διάγνωσης, αλλά ούτε και βέβαια ογκολογικών δομών για την υποστήριξη των ασθενών μετά την διάγνωση. Διερωτώμαι τι θα γίνει εφεξής με τη κρίση που περνά η χώρα μας. Εάν δεν μπόρεσε να εφαρμοστεί ολοκληρωμένη στρατηγική εναντίον του καρκίνου τις εποχές που ήταν σαφώς πιο εύκολα και εφικτό οικονομικά, τι θα μπορέσει να κάνει τώρα σε πληθυσμιακό επίπεδο, για εφαρμογή προγραμμάτων. Αλλά και σε ατομικό επίπεδο, ποιες δημόσιες προληπτικές δομές για τον καρκίνο έχουν δημιουργηθεί έως σήμερα για να διατηρηθούν και να έχουν πρόσβαση τα άτομα. Το δικό μας σύστημα υγείας δεν επικεντρώθηκε ποτέ ούτε στα άτομα υψηλού ρίσκου. Αλλά και να υπήρχαν ή και να δημιουργηθούν κάποια, - μάλλον απίθανο με τη συνεχή υποβάθμιση της δημόσιας υγείας-, ποια θα είναι η δυνατότητα πρόσβασης των ατόμων με την ανεργία στα ύψη και κατ'έκταση τη μη ύπαρξη ασφαλιστικής κάλυψης, αλλά και τα προβλήματα των ασφαλιστικών φορέων που συνεχώς σταματούν να καλύπτουν διάφορες εξετάσεις; Αλλά και πέρα από τον δημόσιο φορέα, ποια είναι η οικονομική δυνατότητα των ατόμων να απευθυνθούν στον ιδιωτικό τομέα; Η ψυχολογία δε των πολιτών αυτής της χώρας ήδη έχει επιβα-

ρυνθεί ουσιαστικά, με τα θέματα της οικονομικής επιβίωσης να βρίσκονται στην πρώτη γραμμή. Η πρόληψη του καρκίνου, πράγματι, ποια θέση θα κατέχει στις σκέψεις και τις ανησυχίες τους; Να λάβουμε υπόψη και το ότι είμαστε μια χώρα γερόντων και αυτό απ' ό,τι φαίνεται δεν θα αλλιάξει λόγω της υπογεννητικότητας που ταλανίζει τη χώρα μας τα τελευταία χρόνια, η οποία φαντάζομαι, με την κρίση, θα ενταθεί περισσότερο.

Οι συνθήκες λοιπόν, για τη χώρα μας, και σε επίπεδο πρόληψης – πρώιμης διάγνωσης, θεωρώ ότι θα χειροτερέψουν έτι περαιτέρω. Ποιοι είναι τελικά οι υπεύθυνοι για την αποτελεσματική εφαρμογή της υπάρχουσας γνώσης στη κοινωνία μας για την πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου, διότι, πλέον, πρέπει, να δράσουμε άμεσα και αποφασιστικά.

REFERENCES

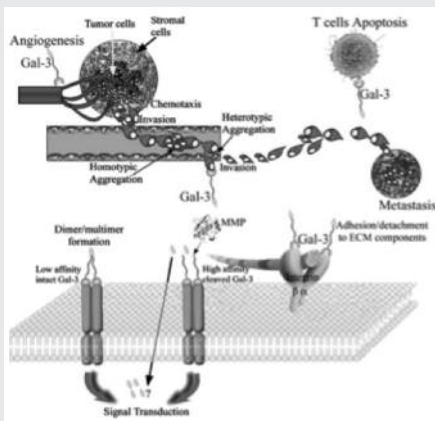
1. Bray, F, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population – based study. *Lancet*, 13 (8): 790-801, 2012, DOI: 10.10116/S1470-2045(12)70211-5
2. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2012*. Atlanta, American Cancer Society; 2012
3. Golditz, GA, et al. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med*, 4, 127rv4, 2012, DOI: 10.1126/scitranslmed.3003218
4. Plescia, M, et al. New roles for public health in cancer screening, editorial. *CA Cancer J Clin*, 62 (4): 217-219, 2012



Μ. Σουγλήρη, Μ. Ιωσηφίδου, Α. Γκιάφης, Χ. Αγγελάκης, Β. Καλλιακμάνης, 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.

Αναγνώριση πρωτεΐνης η οποία εμπλέκεται στον καρκίνο και στα καρδιαγγειακά νοσήματα και δημιουργία παράγοντα που μπλοκάρει την επίδρασή της



Σε παρουσίαση που πραγματοποιήθηκε στο 244th National Meeting & Exposition της American Chemical Society αναφέρθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα μιας πρωτεΐνης αίματος, η οποία ονομάζεται galectin-3, μπορούν να αυξήσουν το ρίσκο των καρδιακών προσβολών, του καρκίνου και άλλων νόσων, και βοηθούν στην πρόβλεψη της έκβασης αυτών των νόσων.

Ο υπεύθυνος ερευνητής, στην παρουσίασή του, υπογράμμισε ότι η galectin-3 σε φυσιολογικά επίπεδα δεν ενέχει κανένα κίνδυνο. Σε υψηλά όμως επίπεδα μπορεί να οδηγήσει σε εξέλιξη του καρκίνου και μετάσταση, και αποτελεί έναν αποδεδειγμένο ενεργό δείκτη καρδιαγγειακής

νόσου. «Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται με δύο από τις πιο ενεργές θανατηφόρες νόσους παγκοσμίως». Η galectin-3, έχει επίσης συσχετιστεί άμεσα με τον διαβήτη και άλλες εκφυλιστικές νόσους.

Στην παρουσίαση περιγράφηκε η galectin-3 και ο τρόπος που τα υψηλά επίπεδα της συμβάλουν στην εξέλιξη των νόσων καθώς και δεδομένα από μια 10-ετή πληθυσμιακή μελέτη, τα οποία επιδείκνυαν ότι τα επίπεδα της galectin-3 προβλέπουν τη θνητότητα ανεξάρτητα από την ηλικία ή τη νόσο. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα galectin-3 μπορούν να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της πρόγνωσης και των κλινικών αποτελεσμάτων στον καρκίνο και στην καρδιαγγειακή νόσο. Σε ογκολογικούς ασθενείς, υψηλότερα επίπεδα galectin-3 αποτελούν ένδειξη ενός περισσότερου επιθετικού καρκίνου και μειώνουν τις πιθανότητες επιβίωσης, καθώς αυτά προωθούν την εξέλιξη του όγκου, τη μετάσταση, την αγγειογένεση και αναστέλλουν την απόπτωση.

Πρόσφατα, το FDA ενέκρινε μια νέα εξέταση αίματος, η οποία καταγράφει εύκολα τα επίπεδα της κυκλοφορούσας galectin-3. Αυτή η εξέταση χρησιμοποιείται για το screening καρδιαγγειακής νόσου και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση του ρίσκου και της πρόγνωσης του καρκίνου και άλλων νόσων που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή και ίνωση.

Επίσης, ο υπεύθυνος ερευνητής θέτοντας το θέμα αντιμετώπισης των υψηλών επιπέδων της galectin-3, παρουσίασε την τροποποιημένη κιτρική ηλεκτίνη (ΤΚΠ), ως την πρώτη αποδεδειγμένη λύση, μετά από εκτενή έρευνα. Η ΤΚΠ είναι ο μοναδικός θεραπευτικός παράγοντας ικανός να εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, να προσδένεται και να μπλοκάρει την υπερβλήουσα galectin-3 σε όλο το σώμα.

Η ΤΚΠ, προερχόμενη από φλοιούς εσπεριδοειδών, είναι μια ενζυματικά τροποποιημένη μορφή

νηκτίνης, η οποία έχει μια φυσική συνάφεια με την galectin-3. Πολλές δημοσιευμένες μελέτες επιδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της ΤΚΠ έναντι του καρκίνου μέσω πρόσδεσής της στην galectin-3 και μπλοκάροντας τις επιζήμιες επιδράσεις της. Η ΤΚΠ επίσης επιδεικνύει οφέλη ενίσχυσης του ανοσοποιητικού συστήματος και αφαιρεί τα βαριά μέταλλα από το σώμα χωρίς να επηρεάζει τις απαραίτητες ανόργανες ουσίες.

Cancer/Oncology/Heart Disease News, 23/8/2012

Ανίχνευση πρώιμου καρκίνου στοματικής κοιλότητας μέσω νέας γονιδιακής εξέτασης



Μία νέα γονιδιακή εξέταση μπορεί να ανιχνεύσει προκαρκινικά κύτταρα σε ασθενείς με φαινομενικά καλοήθεις βλάβες της στοματικής κοιλότητας και δυνητικά να δώσει το περιθώριο σε ασθενείς με ρίσκο, να λάβουν θεραπεία νωρίτερα και να βελτιώσουν, κατ' επέκταση, σημαντικά τις πιθανότητες επιβίωσής τους.

Η μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε στο *International Journal of Cancer*, αναφέρει ότι το Ma-

lignancy Index Diagnostic System (qMIDS) επέδειξε ποσοστό ανίχνευσης του καρκίνου της τάξεως του 91-94% όταν χρησιμοποιήθηκε σε περισσότερα από 350 δείγματα ιστού κεφαλής και τραχήλου από 299 ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Νορβηγία.

Το qMIDS υπολογίζει τα επίπεδα 16 γονιδίων, τα οποία μετατρέπονται μέσω ενός αλγόριθμου σε έναν «Δείκτη Ταξινόμησης Κακοήθειας», ο οποίος προσδιορίζει το ρίσκο μιας βλάβης να εξελιχθεί σε καρκινική. Είναι μια λιγότερο παρεμβατική διαδικασία σε σύγκριση με τις κλασσικές παθολογοανατομικές μεθόδους, διότι απαιτεί μόνο 1-2mm ιστού, ενώ απαιτούνται λιγότερο από 3 ώρες για να ληφθούν τα αποτελέσματα σε σύγκριση με την πιο χρονοβόρα παθολογοανατομική εξέταση.

Σύμφωνα με τους υπεύθυνους, με αυτή τη νέα εξέταση, οι ασθενείς με ακίνδυνες βλάβες θα αποδεσμεύονται από την τακτική παρακολούθηση και το περιττό άγχος, ενώ ταυτόχρονα θα αναγνωρίζονται οι ασθενείς υψηλού ρίσκου, οι οποίοι θα αντιμετωπίζονται πρώιμα με την κατάλληλη θεραπεία. Ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας όταν ανιχνεύεται πρώιμα, όπου είναι ιδιαίτερα επιδεκτικός στην χειρουργική αντιμετώπιση, έχει υψηλό ποσοστό ίασης.

Παρότι το qMIDS επικυρώθηκε με αυτή τη μελέτη ως έναν διαγνωστικό τεστ πρώιμης ανίχνευσης του καρκίνου, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την αξιολόγηση των μακροχρόνιων κλινικών οφελών του τεστ στους καρκίνους στοματικής κοιλότητας. Επίσης, θα μπορούσε δυνητικά να εφαρμοστεί και σε άλλους τύπους καρκίνου καθώς το τεστ βασίζεται σε ένα καρκινικό γονίδιο το FOXM1, το οποίο έχει υψηλή έκφραση σε διάφορους τύπους καρκίνου.

Cancer/Oncology/Genetics News, 8/10/2012

Νέα τεχνολογία μπορεί να καταστήσει εφικτή την διάγνωση πρώιμου καρκίνου

Η εύρεση μεθόδων πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση πολλών ασθενών. Μια τέτοια μέθοδος είναι η ανίχνευση δεδομένων πρωτεϊνών, οι οποίες εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα, όμως η ποσότητα τέτοιων βιοδεικτών είναι τόσο χαμηλή ώστε καθιστά την ανίχνευσή τους πολύ δύσκολη.

Μια νέα τεχνολογία, η οποία αναπτύχθηκε στο MIT, μπορεί να βοηθήσει στην διευκόλυνση αυτής της διαδικασίας ανίχνευσης βιοδεικτών. Η δεδομένη ομάδα ερευνητών, ανέπτυξε νανοσωματίδια, τα οποία μπορούν να κατευθύνονται στον όγκο και να αλληλεπιδρούν με τις καρκινικές πρωτεΐνες, και να παράγουν χιλιάδες βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν στην συνέχεια να ανιχνευθούν εύκολα στα ούρα του ασθενούς. Αυτό το σύστημα επαύξησης των βιοδεικτών μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην παρακολούθηση για πρόοδο της νόσου και στην ανταπόκριση της θεραπείας.

Τα καρκινικά κύτταρα συχνά παράγουν υψηλές ποσότητες πρωτεασών γνωστών ως MMPs. Αυτές οι πρωτεάσες βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα να διαφεύγουν από τις αρχικές θέσεις τους και να εξαπλώνονται ανεξέλεγκτα κόπτοντας τις πρωτεΐνες του εξωκυττάριου στρώματος. Οι ερευνητές περιέβαλαν τα νανοσωματίδια με πεπτίδια τα οποία στοχεύονται από αρκετές πρωτεάσες MMP. Τα νανοσωματίδια συσσωρεύονται στους όγκους μέσω των διαρρεόντων αιμοφόρων αγγείων που συνήθως περιβάλλουν τους όγκους. Εκεί, οι πρωτεάσες διασπούν εκατοντάδες πεπτίδια από τα νανοσωματίδια, τα οποία απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Τα πεπτίδια συσσωρεύονται άμεσα στα νεφρά και εκκρίνονται στα ούρα, όπου μπορούν να ανιχνευθούν μέσω φασματομετρίας μαζών.

Επίσης, με στόχο την καλύτερη δυνατή ανάλυση των βιοδεικτών, οι ερευνητές σχεδίασαν τα σωματίδια να εκφράζουν 10 διαφορετικά πεπτίδια, το κάθε ένα από τα οποία να διασπάται από μια διαφορετική, από τις δεκάδες πρωτεάσες MMP. Καθένα από αυτά τα πεπτίδια έχει διαφορετικό μέγεθος, καθιστώντας εφικτή την αναγνώρισή τους με φασματομετρία μάζας. Αυτό θα επιτρέπει την αναγνώριση διαφορετικών υπογραφών που σχετίζονται με διαφορετικούς τύπους καρκίνου.

Η μελέτη, στην οποία διερευνήθηκε η δυνατότητα ανίχνευσης καρκίνου του παχέως εντέρου σε πρώιμα στάδια, δημοσιεύθηκε στο Nature Biotechnology.

Cancer/Oncology/Diagnostics News, 21/12/2012

Εξέταση αναπνοής πιθανά να διαγιγνώσκει καρκίνο του παχέως εντέρου

Μια νέα μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε στο British Journal of Surgery, επέδειξε για πρώτη φορά ότι μια απλή ανάλυση της αναπνοής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο screening του καρκίνου παχέως εντέρου.

Ο καρκινικός ιστός έχει διαφορετικό μεταβολισμό από αυτόν των φυσιολογικών κυττάρων και παράγει κάποιες ουσίες, οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν στην αναπνοή αυτών των ασθενών. Η ανάλυση των πτητικών οργανικών συστατικών (volatile organic compounds - VOCs) που συνδέονται με τον καρκίνο αποτελεί ένα νέο μονοπάτι στο screening του καρκίνου.

Η υπεύθυνη ομάδα συγκέντρωσε εκπνοές από 37 ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου και 41 από υγιή άτομα, οι οποίες επεξεργάστηκαν για να αξιολογηθεί το προφίλ του VOC. Τα VOCs από την ομάδα των ασθενών είχαν αναγνωριστεί και επιλεχθεί και είχε δημιουργηθεί το προφίλ του VOC, το οποίο μπορούσε να διαχωρίσει τους ασθενείς από τα υγιή άτομα. Για την αναγνώριση του

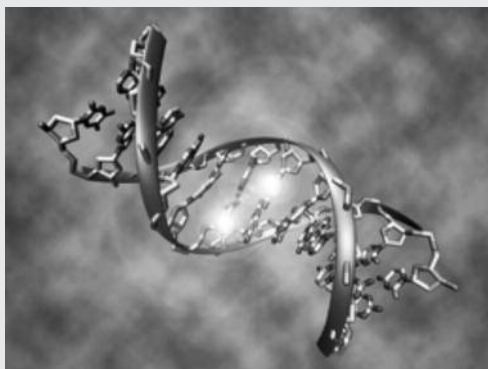
προφίλ των VOCs τα οποία θα μπορούσαν να διακρίνουν καλύτερα τις δύο ομάδες, χρησιμοποιήθηκε ένα πιθανοκρατικό νευρωνικό δίκτυο (probabilistic neural network – PNN).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου είχαν διαφορετικό επιλεκτικό προφίλ του VOC σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, βάσει ανάλυσης των 15 από τα 58 ειδικών συστατικών στα δείγματα των εκπνοών. Το PNN σε αυτή τη μελέτη ξεχώρισε του ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου με μια ακρίβεια της τάξης άνω του 75%, ταξινομώντας στη σωστή κατηγορία 19 ασθενείς.

Σύμφωνα με την υπεύθυνη ομάδα, η τεχνική αυτή είναι πολύ εύκολη και μη παρεμβατική, παρότι η μέθοδος βρίσκεται ακόμα στην πρώιμη φάση ανάπτυξής της. Επίσης, η μελέτη υποστηρίζει περαιτέρω την αξία της εξέτασης της αναπνοής ως ένα εργαλείο screening.

Cancer/Oncology/Diagnostics News, 7/12/2012

Αναγνώριση γονιδίου το οποίο σχετίζεται με τον καρκίνο των ωοθηκών και του μαστού



Μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο γνωστό ως PPM1D, σχετίζονται με ένα υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, και οι οποίες μπορεί να αποτελούν μια νέα καρκινογόνο διαδικασία. Αυτό το εύρημα προέρχεται από μια νέα μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nature και η οποία διεξήχθη από ομάδα ειδικών του Institute of Cancer Research, στο Λονδίνο.

Γυναίκες με μεταλλάξεις στο PPM1D έχουν πιθανότητες 1 στις 5 να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών, δηλαδή έχουν διπλάσιο ρίσκο να εμφανί-

σουν καρκίνο του μαστού και άνω του δεκαπλάσιου ρίσκου να εμφανίσουν καρκίνο των ωοθηκών σε σύγκριση με τις γυναίκες στο γενικότερο πληθυσμό.

Σε προηγούμενη μελέτη, είχε διαπιστωθεί ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο RAD51C σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο της τάξεως του 60-80% για καρκίνο του μαστού και 20-40% για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Το PPM1D φαίνεται να λειτουργεί με έναν εντελώς διαφορετικό τρόπο από αυτόν των γονιδίων που σχετίζονται με ένα αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένου των BRCA1 και BRCA2. Στο ανθρώπινο σώμα ανευρίσκονται δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου. Στην πλειοψηφία των γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο, μια μετάλλαξη σε ένα αντίγραφο κληρονομείται και ευρίσκεται σε κάθε κύτταρο, ενώ ο όγκος εμπεριέχει το δεύτερο μεταλλαγμένο αντίγραφο. Η δεδομένη ομάδα βρήκε ότι σε αυτή τη περίπτωση, οι μεταλλάξεις PPM1D δεν κληρονομούνται και ανευρίσκονται μόνο στα αιμοποιητικά κύτταρα, αντί σε κάθε κύτταρο. Επίσης, δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις στο PPM1D σε φυσιολογικά κύτταρα του μαστού ή των ωοθηκών ή στα καρκινικά κύτταρα.

Το PPM1D υπερεκφράζεται εξαιτίας μεταλλάξεων, οι οποίες προκαλούν μια μείωση της δράσης του TP53, του πιο συχνού μεταλλαγμένου γονιδίου στα καρκινικά κύτταρα.

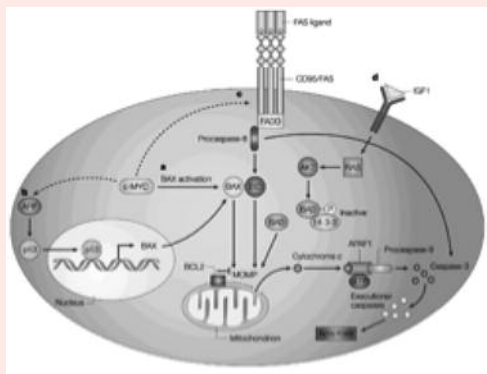
Σύμφωνα με τους υπεύθυνους τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα στην κλινική πράξη, ιδιαίτερα για τον καρκίνο των ωοθηκών, ο οποίος συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Εάν μια γυναίκα γνωρίζει ότι είναι φορέας μιας μετάλλαξης του PPM1D και έχει πιθανότητες 1 στις 5 να εμφανίσει καρκίνο των ωοθηκών, τότε θα μπορούσε να λάβει υπόψη της την αφαίρεση των ωοθηκών μετά την ολοκλήρωση της τεκνοποίησης.

Στη μελέτη διερευνήθηκαν 507 γονίδια, τα οποία σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA, σε 1.150 γυναίκες με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών. Η ανάλυση έδειξε ότι πέντε γυναίκες είχαν μεταλλάξεις στο γονίδιο PPM1D. Στη συνέχεια το γονίδιο PPM1D αναλήφθηκε σε 7.781 γυναίκες με καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών και σε 5.861 γυναίκες από τον γενικό πληθυσμό. Η ομάδα κατέγραψε 25 δυσλειτουργίες στο γονίδιο PPM1D στα άτομα με καρκίνο και μόνο ένα στα υγιή άτομα, μια διαφορά η οποία είναι στατιστικά αξιοσημείωτη.

Σχολιάζοντας τη μελέτη τους οι ερευνητές αναφέρουν: «Αυτή η ανακάλυψη πραγματικά αλλάζει την συμβατική γνώση για τον τρόπο που οι γονιδιακές μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν στον καρκίνο. Όσο ξετυλίγουμε αυτό το παζλ, είναι πιθανό να κερδίσουμε πολύτιμες γνώσεις για το πώς αναπτύσσεται ο καρκίνος, και για νέα εργαλεία αξιολόγησης του ρίσκου των ατόμων γι' αυτή τη νόσο και για στοχευμένη προληπτική θεραπεία».

Ovarian Cancer/Breast Cancer/Genetics News, 21/12/2012

Νεότερες διαπιστώσεις για τις επιδράσεις της Βιταμίνης D στον καρκίνο



Μια ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο McGill ανακάλυψαν μια μοριακή βάση για τις δυσνητικές προληπτικές επιδράσεις της βιταμίνης D στον καρκίνο. Η ενεργή μορφή της βιταμίνης D δρα μέσω αρκετών μηχανισμών για να αναστείλει την παραγωγή και την λειτουργία της πρωτεΐνης cMYC. Η cMYC καθοδηγεί την κυτταρική διαίρεση και υπερκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα σε άνω του 50% όλων των καρκίνων. Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύθηκαν στα Proceedings της National Academy of Sciences.

Παρότι η βιταμίνη D μπορεί να ληφθεί από περιορισμένες διατροφικές πηγές και απευθείας από την έκθεση στον ήλιο, κατά τους μήνες της άνοιξης και του καλοκαιριού, ο συνδυασμός φτωχής διατροφικής πρόσληψης και αποφυγής του ήλιου δημιουργεί ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε μεγάλο ποσοστό πληθυσμών παγκοσμίως. Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη D έχει ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων και ότι υπάρχουν συσχετισμοί μεταξύ ανεπαρκούς ποσότητας βιταμίνης D και μιας αυξημένης επίπτωσης του αριθμού των περιστατικών καρκίνου. Αυτές οι συσχετίσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τον καρκίνο της πεπτικής οδού, συμπεριλαμβανομένου και του παχέως εντέρου, και δεδομένες μορφές θρομβοκυτταροπάθειας.

Η υπεύθυνη ομάδα, η οποία ασχολείται ιδιαίτερα με την μελέτη των μοριακών μηχανισμών της βιταμίνης D σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα, με έμφαση στον ρόλο της στην διακοπή του πολλαπλασιασμού τους, αναφέρει ότι η βιταμίνη D ελέγχει το ποσοστό παραγωγής και την αποικοδόμηση

του cMYC. Επίσης, διαπίστωσε ότι η βιταμίνη D διεγείρει σθεναρά την παραγωγή ενός φυσικού ανταγωνιστή της cMYC, το οποίο ονομάζεται MXD1, ο οποίος ουσιαστικά διακόπτει την λειτουργία της cMYC.

Η ομάδα, χορήγησε επίσης βιταμίνη D στο δέρμα ποντικών και παρατήρησε μια μείωση στα επίπεδα της cMYC και βρήκε στοιχεία μιας μείωσης στην λειτουργία του. Επίσης, σε άλλα ποντίκια, τα οποία είχαν έλλειψη του δεδομένου υποδοχέα της βιταμίνης D, βρέθηκαν ιδιαίτερα ανεβασμένα επίπεδα της cMYC σε διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του επιθηλίου του παχέως εντέρου.

Σχολιάζοντας συνοληκικά την μελέτη τους οι συγγραφείς αναφέρουν: «*Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η βιταμίνη D φρενάρει την λειτουργία του cMYC υποδεικνύοντας ότι μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη των κυττάρων από προκακοήθη σε κακοήθη κατάσταση και να κρατά τον πολλαπλασιασμό τους υπό έλεγχο. Ελπίζουμε ότι η έρευνά μας θα ενθαρρύνει τα άτομα να διατηρούν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D, και ότι θα προκαλέσει την διεξαγωγή μεγάλων, καλά ελεγχόμενων μελετών χημειοπροφύλαξης του καρκίνου ώστε να διερευνηθούν οι επιδράσεις επαρκούς συμπλήρωσης της*».

Cancer/Oncology/Nutrition News, 27/11/2012

Αναγνώριση γονιδίου που εμπλέκεται στον καρκίνο του πνεύμονος



Ερευνητές από το St Joseph's Hospital and Medical Center στο Φοίνιξ, Αριζόνα, σε συνεργασία με ερευνητές από το Translational Genomics Research Institute και από άλλα ινστιτούτα, αναγνώρισαν ένα γονίδιο το οποίο κατέχει ρόλο στην εμφάνιση και την εξάπλωση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος (ΜΜΚΠ), ανοίγοντας έτσι έναν δρόμο για δυνητικές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο American Journal of Pathology.

Ο καρκίνος του πνεύμονος είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, και σχεδόν το 85% αυτών των περιστατικών είναι

μη μικροκυτταρικοί καρκίνοι. Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ συναντώνται συνήθως μεταλλάξεις στο γονίδιο EGFR. Όταν ενεργοποιείται, αυτό το μεταλλαγμένο γονίδιο οδηγεί σε ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου. Οι ερευνητές, αναλύοντας δείγματα καρκίνου του πνεύμονος από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε εκτομή, παρατήρησαν ότι πολλοί ασθενείς με μεταλλάξεις στο EGFR, είχαν και υψηλότερα, από το φυσιολογικό, επίπεδα, του gene fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14). Οι ερευνητές πιστεύουν ότι η ενεργοποίηση του EGFR μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκφραση και δράση το γονιδίου Fn14.

Η ερευνητική ομάδα, παρατήρησε επίσης ότι ενώ η υπερέκφραση του Fn14 ενισχύει την εμφάνιση και μετάσταση του καρκίνου του πνεύμονος, η καταστολή του Fn14 μειώνει τη μετάσταση στο ΜΜΚΠ.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα δεδομένα της μελέτης τους υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα του Fn14 μπορούν να συμβάλουν στην κυτταρική μετανάστευση και διήθηση στον ΜΜΚΠ. Κατ' επέκταση η καταστολή του όγκου μέσω στόχευσης του Fn14 μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική παρέμβαση στον ΜΜΚΠ και άλλους τύπους καρκίνου. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα Fn14 και σε άλλους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του γλοιοβλαστώματος και δεδομένων τύπων καρκίνου του μαστού, υποδεικνύοντας ότι το Fn14 μπορεί να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για πολλαπλές αντικαρκινικές θεραπείες.

Genetics/Cancer/Oncology News, 3/12/2012

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

HYPERTHERMIA IN ONCOLOGY

Prof. Dr. med. Alexander Herzog

*Chief physician, Dr. Herzog's Special Hospital,
Germany*

Prof. Dr. med. Alexander Herzog

*Chief physician, Dr. Herzog's Special Hospital,
Germany*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερθερμία στην αντιμετώπιση του καρκίνου σημαίνει ουσιαστικά υπερθέρμανση των καρκινικών ιστών. Ως αντικαρκινική θεραπεία, η υπερθερμία, έχει διερευνηθεί ουσιαστικά τις τελευταίες δεκαετίες, και είναι πολλοί οι μηχανισμοί δράσης της που μπορούν ν' αποσαφηνιστούν.

Σε κλινικές μελέτες καταδεικνύεται ότι η δράση των σπάνταρντ αντικαρκινικών θεραπειών, όπως η ακτινοθεραπεία ή η χημειοθεραπεία, μπορεί να ενισχυθεί από την υπερθερμία. Η υπερθερμία περιλαμβάνει τεχνικές τοπικής υπερθερμίας και ολοσωματικής.

Καθώς η υπερθερμία κερδίζει συνεχώς έδαφος, ολοένα και περισσότερα κέντρα υπερθερμίας δημιουργούνται σε διάφορες χώρες.

Λέξεις - κλειδιά: τοπική υπερθερμία, ολοσωματική υπερθερμία, ογκολογία, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του παχέως εντέρου, evidence based medicine, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, καρκίνος του πνεύμονος, μελάνωμα, καρκίνος των ωοθηκών, όγκοι κεφαλής - τραχήλου, σάρκωμα, καρκίνος του προστάτη, γλιιοβλάστωμα, μεταστατική νόσος.

ABSTRACT

Hyperthermia in cancer means heating up cancerous tissues. As anticancer treatment it has been researched in the last decades and many mechanisms of action could be clarified. In studies in human beings it could be shown that the activity of standard cancer treatments like radiation or chemotherapy could be enhanced by hyperthermia. Hyperthermia treatment includes local hyperthermia and whole body hyperthermia techniques.

As hyperthermia gains ground, more hyperthermia centers are established in various countries.

Key Words: Local hyperthermia, whole body hyperthermia, oncology, breast cancer, colon cancer, evidence based medicine, chemotherapy, radiotherapy, lung cancer, melanoma, ovarian cancer, ENT- tumors, sarcoma, prostate cancer, glioblastoma, metastatic disease.

Introduction

In the last 14 years hyperthermia treatment has become an intensively discussed complementary treatment. Hundreds of publications show the mechanisms of action when heating up tumor tissue to around 42°C. Effects include a negative interference with several repair mechanisms, denaturation of p- glucoproteins, microthromboses in tumor vessels and increased perfusion/circulation of the tumor tissue.

Combining hyperthermia with chemotherapy a temperature dependent increase of activity of cytotoxic drugs was found. Combined with radiation higher efficacy of radiation was observed in plenty of studies.

Nowadays in some countries for some cancers hyperthermia is considered as standard treatment, e.g. in Holland a combination of hyperthermia and radiation in patients with advanced cervical cancer. In Germany e.g. the combination of hyperthermia and chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma is considered as superior to the treatment with chemotherapy alone and so this treatment frequently is covered by the social health insurances.

Even though hyperthermia has shown in all studies up to now positive effects against nearly every type of cancer cells it has to be established in separate studies for each tumor disease how effective hyperthermia is and in which treatment combination it should be used best. In the last 20 years studies reaching different levels of evidence have been performed in several different tumor types.

Hyperthermia treatment includes local hyperthermia mainly using electromagnetic waves (microwaves or short waves) to induce a localized increase of temperature by local absorption of energy. For whole body hyperthermia techniques like whole body radiation with high energetic water filtered infrared A light or whole body hot steam chambers are used.

In an increasing number of countries hyperthermia centers are established, just recently in Canada, Japan, Australia and Turkey.

Hyperthermia and radiation in cancer of the cervix uteri

The combination of hyperthermia and radiation in advanced cervical cancer has been researched very well in randomized studies. In different studies it has been shown that performing hyperthermia in addition to radiation the rate of complete remissions could be increased from 57 % to 87 % and the 3- year survival could be increased from 37 % to 51 %¹. So in Holland this treatment combination is used as standard treatment for advanced cancer of the cervix. **Image 1** shows a patient with an advanced cancer of the cervix before and after combined local hyperthermia and radiation.

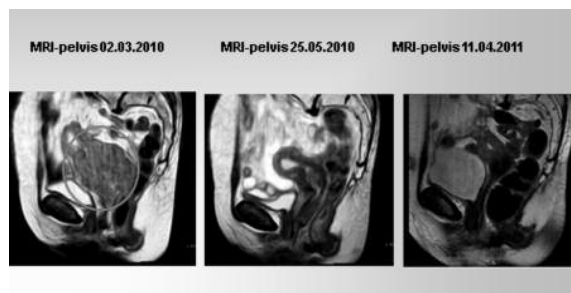


Image 1. Case report: advance cervix ca, treatment with radiation and local hyperthermia.

Hyperthermia in breast cancer

Also as treatment of locally recurrent breast cancer there are studies showing benefit of local hyperthermia in combination with a second-line radiation. In a meta-analysis of 5 studies using different techniques of hyperthermia it could be shown that local disease control could be improved by 35 %². Phase II studies showed a complete remission in up to 50 %³.

As in recurrent breast cancer the disease frequently is already systemic also whole body hyperthermia in combination with chemotherapy could be considered as shown in **Image 2**.

In an own small study in patients with metastatic breast cancer 75% showed a partial remission after whole body hyperthermia and chemotherapy⁴.

Case report: Chest wall recurrence of a breast cancer

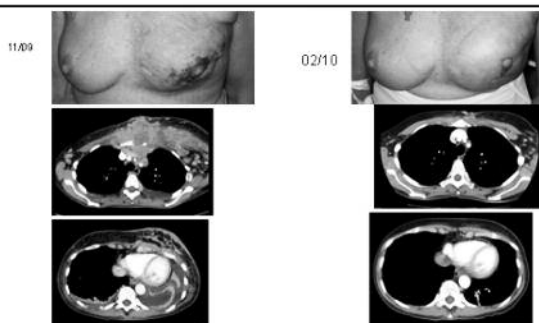


Image 2. Case report: Whole body hyperthermia and local hyperthermia in combination with vinorelbine and mitimycin.

Hyperthermia in ovarian cancer

Ovarian cancer is a tumor of the abdominal cavity. So local hyperthermia in these cases doesn't reach all abdominal tumors. A more aggressive local approach to treat the abdominal cavity with hyperthermia is the HIPEC treatment (hyperthermic intra- peritoneal chemotherapy).

In a study combining whole body hyperthermia with chemotherapy⁵ successful results could be shown with remission in 50% and stable disease in 42% of the patients⁶.

Image 3 shows an impressive case of an inoperable patient who we treated with whole body hyperthermia and chemotherapy (Carboplatin/Cyclophosphamid). The tumor masses could be reduced to a 5 mm remaining tumor in the left ovary which completely could be removed in a second look surgery. Nearly 5 years later the patient still is free of disease (image 3).

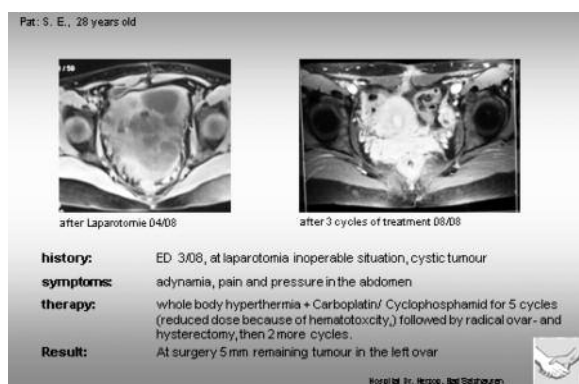


Image 3. Advanced ovarian cancer – inoperable. Neoadjuvant chemotherapy and whole body hyperthermia.

Hyperthermia in ENT-tumors

ENT-tumors frequently grow locally. They can be reached well using local hyperthermia. There are randomized studies showing an improved activity of a combination treatment of hyperthermia and radiation compared to radiation alone. Interestingly this mainly is valid for advanced stages.

But also a combination of local hyperthermia and chemotherapy can be beneficial in ENT-tumors.

Image 4 shows a patient in who after several recurrences and pretreatments like radiochemotherapy and several surgeries a treatment combination of chemotherapy and local hyperthermia could achieve a complete remission lasting for 4 years.

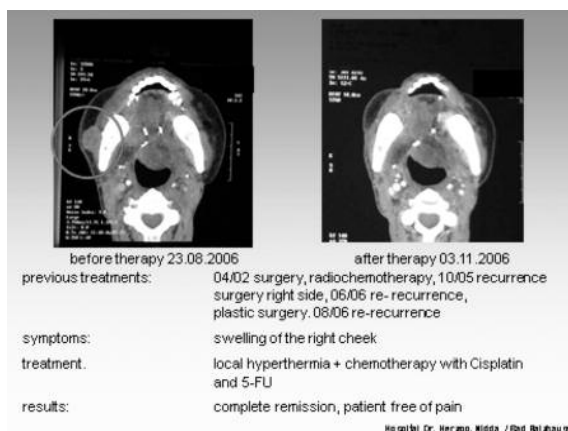


Image 4. Case report: local hyperthermia in recurrence of a tongue cancer at the right cheek.

Also another patient with cervical lymph node metastases of a squamous cell cancer of the tonsil a combination of chemotherapy and local hyperthermia could achieve a lasting complete remission (**Image 5**).

This patient had refused radiation as she didn't want to go through radiation- induced side effects.

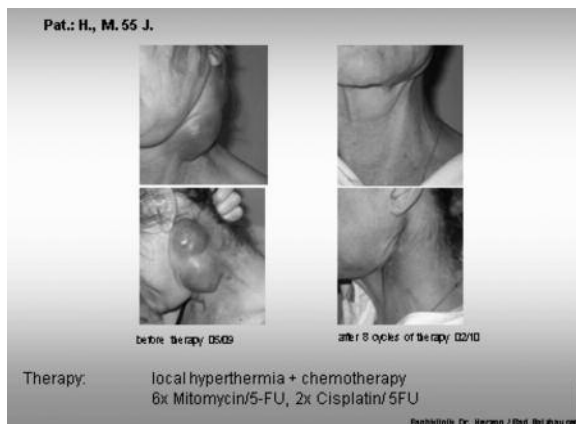


Image 5. Squamous cell cancer of the tonsil with metastases to the lymph nodes and lungs

Hyperthermia in rectal cancer

There is one randomized study showing improved remission rates from 49 to 66 % and prolonged time to recurrence from 20 to 28 months when a neoadjuvant radio-chemotherapy was combined with local hyperthermia⁷.

An own case report shows a patient who had suffered from a slow growing rectal cancer for more than 7 years finally with penetration through the anus. After neoadjuvant radio-chemotherapy and local hyperthermia the tumor masses could be reduced that much that surgery could be performed regaining a normal stool passage. (Image 6)

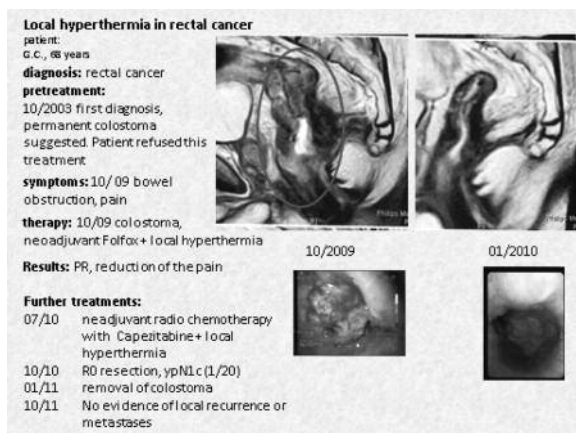


Image 6. Local Hyperthermia in rectal cancer

Hyperthermia in brain tumors

About the treatment of brain tumors with hyperthermia up to now there are no randomized studies available. But there are published case reports showing that also in these conditions a successful treatment is possible.

In one of our cases, a patient with an advanced Oligodendroglioma grade II which had been progressed after several pre-treatments in an experimental approach combining regional chemoperfusion of the tumor (Prof. Vogl, University hospital of Frankfurt) and local hyperthermia a surprising good response and disappearance of the symptoms could be achieved (Image 7)

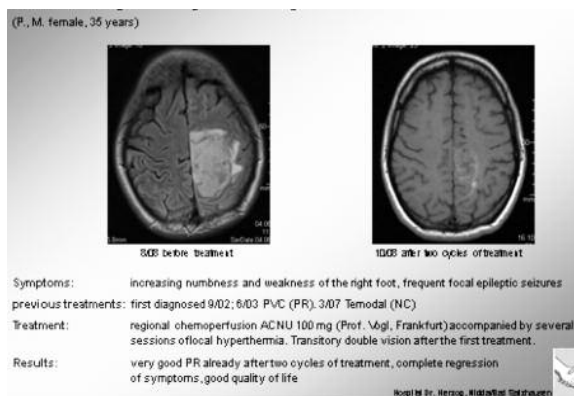


Image 7. Interdisciplinary treatment: regional chemoperfusion with nimustin and local hyperthermia in advanced oligodendroglioma WHO grade II.

Evidence of hyperthermia

Considering the number and the quality of the published study the level of evidence of hyperthermia treatment can be established (Table 1).

Table 1. Level of evidence of hyperthermia treatment

Level	Criteria	Type of disease
1	Frequent randomized controlled studies Grad of recommendation: A	Hyperthermia and Radio -(Chemo) - Therapy: - Advanced cancer of the cervix uteri - Local recurrent breast cancer - Cancer of the esophagus - ENT tumors
2	One randomized controlled study Grad if recommendation: A	- Locally advanced rectal cancer (+radiation) - Recurrent malignant melanoma (+radiation) - Sarcoma (+radio-chemotherapy)
3	Methodically good studies, not randomized frequent Phase II studies Grad of recommendation: B	- Different solid tumors
4	Successful well documented case reports and positive opinions of experts Grad of recommendation: C	- Many case reports about different types of diseases showing good and very good success

Following the generally accepted evidence criteria there is evidence level A for diseases like advanced cancer of the cervix uteri, recurrent breast cancer, esophagus cancer and ENT-tumors, which means that there is a grade A of recommendation for the use of hyperthermia.

For local recurrent rectal cancer, malignant melanoma and sarcomas there is at least one randomized controlled study. So also here the grade of evidence A may be assumed.

In other tumors up to now there are lower levels of evidence but there still is grade of recommendation B or C for treatment with hyperthermia.

Conclusion

The criteria of evidence based medicine for hyperthermia for several types of disease are fulfilled with high grade of recommendation as there are many randomized and not randomized studies. For other oncological diseases there are well documented positive case reports and experiences. In these diseases further research is necessary.

REFERENCES

1. van der Zee J, et al. Comparison of radiotherapy along with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2000; 355: 1119-1125.
2. Vernon CC, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jul 1;35(4):731-44.
3. Bicher HI, et al. Microwave hyperthermia as an adjunct to radiation therapy: summary experience of 256 multifraction treatment cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 Sep; 12(9):1667-71.
4. Herzog, Komplement, 2002
5. Dolphin Study in Munich
6. Strobl B. et al. Chemotherapy with carboplatin/ifosfamide combined with whole body hyperthermia in recurrent ovarian cancer - results of a phase II study (Dolphin-1-Study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 2523)
7. Rau B, et al. Radiochemotherapy plus hyperthermia in rectal carcinoma. *Praxis (Bern 1994).* 2001 Apr 5;90(14):587-92.

ΛΙΠΙΔΙΑ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ. ΔΙΑΣΤΡΑΥΟΥΜΕΝΟΙ ΟΡΟΜΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ, ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

LIPIDS IN METABOLIC SYNDROME. CROSSING PATHWAYS BETWEEN INFLAMMATION, CARCINOGENESIS AND ATHEROSCLEROSIS

¹Κ. Α. Λέτσας, ¹Β. Α. Μάμαλη, ¹Β. Μάντικας,
¹Μ. Καραμπέτσου, ¹Ε. Μαλακουνίδου,
¹Α. Μπελέκος, ²Π. Γκινόπουλος

¹C. A. Letsas, ¹V. A. Mamali, ¹V. Mantikas,
¹M. Karampetsou, ¹E. Malakounidou,
¹A. Mpelekos, ²P. Ginopoulos

¹Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ανατολικής Αχαΐας,
Αίγιο

¹Dept. of Internal Medicine, General Hospital
of East Achaia, Aegion, Greece

²Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Γ.Ν. Πατρών

²Dept. of Clinical Oncology, General Hospital
of Patras, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεγμονή βρίσκεται συχνά στην παθογένεση πολλαπλών νοσολογικών οντοτήτων. Είτε ως οξεία ή ως χρόνια αντίδραση, η φλεγμονή παίζει έναν κεντρικό ρόλο σε διάφορες παθήσεις, όπως οι ρευματικές παθήσεις, οι ασθένειες του καρδιαγγειακού, και του καρκίνου. Στην ανασκόπηση αυτή θα προσπαθήσουμε να καταγράψουμε τις ομοιότητες και τις συνδέσεις μεταξύ της καρδιαγγειακής φλεγμονής και του καρκίνου με έμφαση στους λιπιδιακούς παράγοντες. Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι το μεταβολικό σύνδρομο, είναι υπεύθυνο όχι μόνο για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, αλλά και για αυξημένη επίπτωση καρκινογένεσης. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια μεταφέρουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, με δυνητικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και τον καρκίνο. Η τροποποίηση στην διατροφική πρόσληψη λιπιδίων και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η μεφορμίνη, και οι στατίνες θα μπορούσαν να αλλάξουν τη χρόνια φλεγμονώδη ανταπό-

ABSTRACT

Inflammation is found in the pathogenesis of multiple nosologic entities. Whether acute, or a chronic reaction, inflammation plays a central role in various diseases such as the rheumatic diseases, diseases of the heart, and cancer. In this review we will try to map out the similarities and links between the cardiovascular inflammation and cancer with focus to lipid factors.

In recent years it has become clear that the metabolic syndrome is responsible not only for cardiovascular attacks but also for increased incidence of carcinogenesis. Cholesterol and triglycerides carry inflammatory responses, with a potential risk to cardiovascular events and cancer. Modification of lipid uptake and medications used in the treatment of the metabolic syndrome, like metformin, and statins could change the chronic inflammatory response seen in the metabolic syndrome, and decrease the incidence of its adverse events.

κριση που παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο, και να μειώσουν τη συχνότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών του.

Λέξεις - κλειδιά: μεταβολικό σύνδρομο, φλεγμονή, καρκινογένεση, καρδιαγγειακά νοσήματα, ω-3, λιπίδια, χοληστερόλη, μετφορμίνη, στατίνη, διατροφή.

Key words: metabolic syndrome, inflammation, carcinogenesis, cardiovascular, omega-3, lipids, cholesterol, metformin, statin, nutrition.

Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή αποτελεί το μεγαλύτερο κεφάλαιο στην παθογένεια πολλαπλών νοσηλογικών οντοτήτων. Εκδηλώνεται είτε ως οξεία φλεγμονή, είτε ως χρόνια φλεγμονή, σε διάφορα νοσήματα, όπως στα ρευματικά νοσήματα, το διαβήτη, τις ασθένειες της καρδιάς, στο σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, στη νόσο Alzheimer, στο Parkinson, σε διάφορες αλλεργικές καταστάσεις, το άσθμα, στον καρκίνο και αλλού. Οι μεσοληβητές της χρόνιας φλεγμονής, τα κύτταρα που την απαρτίζουν και η διαδικασία αποκατάστασης αποτελούν αντικείμενο των βασικών επιστημών και εμπλέκουν όλους τους τομείς της ιατρικής. Στην παρούσα ανασκόπηση θα προσπαθήσουμε να καταγράψουμε τις ομοιότητες και τις συσχετίσεις μεταξύ της καρδιαγγειακής φλεγμονής και του καρκίνου κάτω από το πρίσμα της επίδρασης λιπιδιακών παραγόντων. Η φλεγμονή πράγματι παρουσιάζει αρκετούς κοινούς τρόπους και τρόπους εμφάνισης μεταξύ των συστημάτων.

Για παράδειγμα, μια χρόνια φλεγμονή, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, εκδηλώνει παράλληλα μια αυξημένη επίπτωση εμφάνισης ειδικής νεοπλασίας (ήμφώματα) καθώς και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπεύθυνο για περίπου το ένα τρίτο των θανάτων από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αντίστοιχα η φυματίωση, μία χρόνια ινωτική εξεργασία, παρουσιάζει επίσης πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στην περιοχή της βλάβης.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σαφές πως τα νοσήματα του μεταβολικού συνδρόμου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η ινσουλινοαπαιμία, καθώς και

η παχυσαρκία αποτελούν καταστάσεις που κατακλύζονται από κυτταροκίνες παρόμοιες με αυτές της χρόνιας φλεγμονής. Το μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζει σε μεγαλύτερη συχνότητα συγκριτικά με έναν υγιή πληθυσμό καρδιαγγειακά συμβάματα και νεοπλασίες.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτό δεν έχουν ξεκαθαριστεί ακόμη πλήρως¹.

Η "Οξεία φλεγμονή" είναι ουσιαστικά μια αντίδραση προστασίας σε τραυματισμό ή σε μια κάκωση κάποιας περιοχής. Στις οξείες φλεγμονώδεις διεργασίες εμφανίζονται στην περιοχή λευκοκύτταρα και παράγονται ειδικές πρωτεΐνες, για παράδειγμα κλάσματα του συμπληρώματος και αντισώματα. Μορφολογικά, η οξεία φλεγμονή κλινικά εμφανίζει τις 4 χαρακτηριστικές της μεταβολές, που οφείλονται στις αγγειακές αλλαγές, το οίδημα και κυρίως την ουδετεροφιλική διήθηση, που επιγραμματικά συνοψίζονται στα 4 σημεία, της ερυθρότητας (rubor), του όγκου (tumor), της θερμότητας (calor) και του πόνου (dolor).

Οι οξείες φλεγμονές οδηγούνται στην αποκατάσταση όταν ο γενεσιουργός παράγοντας της φλεγμονής αδρανοποιείται και ο ιστός επιστρέφει στην φυσιολογική του κατάσταση. Ωστόσο, αν ο βλαπτικός παράγων (μικροβιακός, φυσικός ή χημικός) δεν εξαλειφθεί, η φυσιολογική διαδικασία της αποκατάστασης διαταράσσεται, και η οξεία φλεγμονή εξελίσσεται στην παρατεταμένη χρόνια φλεγμονή. Η χρονιότητα αποτελεί μια παρατεταμένη βλαπτική κατάσταση, στην οποία, η διαταραχή του ιστού και η προσπάθεια αποκατάστασης / λύσης της φλεγμονής συνυπάρχουν.

Αν και η χρόνια φλεγμονή μπορεί να ακολουθήσει μια οξεία φλεγμονή, στις πιο κοινές χρόνιες ασθένειες της νοσολογίας, πιο πιθανό είναι να ξεκινά η διαδικασία της φλεγμονής ύπουλα, ως μια χαμηλού βαθμού, υποβόσκουσα διαδικασία, χωρίς τις εκδηλώσεις της οξείας αντίδρασης. Το τελευταίο παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία. Στην τρέχουσα βιβλιογραφία γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητό πως ο λιπώδης ιστός, το μεγαλύτερο ίσως σε έκταση ενδοκρινικό όργανο, καθώς εκλύει διάφορες κυτταροκίνες και πρωτεΐνες με ορμονική δράση, μιμείται μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής. Δείκτες φλεγμονής όπως η *cpr* καθώς και οι (TNF- α , IL-6, IFN- γ και NF- κ β) είναι αυξημένοι σε παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να ονομαστεί μεταβολική φλεγμονή, και έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από σπλαχνική παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η σπλαχνική παχυσαρκία, θεωρείται σημαντικό ισοδύναμο της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου σε έναν ασθενή, και έχει πλέον αποδείξει τους κλινικούς κινδύνους όσον αφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την ογκογένεση².

ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΑΝ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η αυξημένη παροχή λιπιδίων στον οργανισμό τα οδηγεί σε ηπατική ή περιφερική οξειδωση. Αυτές οι οξειδωμένες LDL χοληστερόλες προκαλούν την ενεργοποίηση των μιτοχονδρίων και των περοξυσωμάτων. Η ενεργοποίηση αυτή προκαλεί την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ή αζώτου), που αυξάνει το οξειδωτικό στρές. Το μεταβολικό σύνδρομο συνυπάρχει συνεπώς με οξειδωτικό στρές. Το οξειδωτικό στρές σε κυτταρικό επίπεδο, προκαλείται από την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ή αζώτου) από τα τις οξειδάσες των μιτοχονδρίων και του κυτοχρώματος P450. Οι οξειδάσες του κυτοχρώματος, μεταβολίζουν μια πληθώρα ουσιών, όπως στεροειδείς ορμόνες, λιπίδια και άλλες ουσίες, για παράδειγμα φάρμακα. Η διάχυση ή η υπερβολική παραγωγή δραστικών

ριζών οδηγεί σε κυτταρική βλάβη, για το ίδιο το κύτταρο ή τα παρακείμενα κύτταρα. Το τελευταίο επακόλουθο, προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την εκδήλωση χαμηλής έντασης συστηματικής φλεγμονής.

Μια πληθώρα ορμονικών ουσιών με χοληστερολικό δακτύλιο, όπως οι επινεφριδιακές ορμόνες, τα ρετινοειδή, η βιταμίνη Δ, οι θυρεοειδικές ακόμη ορμόνες (συμ)μεταβολίζονται και αυτές στα ισοένζυμα του κυτοχρώματος. Η χημική κινητική του μεταβολισμού τους στα κυτοχρώματα μπορεί να απελευθερώσει ένα πολλαπλασιαστικό δυναμικό αυτών των ορμονών, ή να παρατείνει την φλεγμονώδη ή καρκινογόνο δράση άλλων ξеноβιοτικών ουσιών, που συναγωνίζονται ή ανταγωνίζονται για τις θέσεις οξειδωσης των ενδογενών (χοληστερινικών και άλλων) λιπιδίων. Η βιταμίνη D για παράδειγμα συμμετέχει πέραν της οστικής ομοιοστάσης στην εγγενή και προσαρμοστική ανοσία, ενώ η έλλειψή της συνδέεται με ινσουλινοαντίσταση, στο μυοσκελετικό και το λιπώδη ιστό⁸. Η συμμετοχή της βιταμίνης D στην πρόληψη εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου, και η μέσω αυτής τροποποίηση των μεταβολικών μονοπατιών στα κύτταρα του παχέος εντέρου, ώστε να καταστρέφουν μεταβολικά καρκινογόνες ουσίες έχει αναφερθεί προηγουμένως⁹.

Το μεταβολικό σύνδρομο συνυπάρχει με παχυσαρκία. Η παχυσαρκία συνδέεται άμεσα με την χρόνια φλεγμονή. Η ενεργοποίηση της χρόνιας φλεγμονής στο λιπώδη ιστό προσελκύει καλλιπύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχει μια σύζευξη δημιουργίας λιποκυττάρων, και αγγειογένεσης, κάτω από την παρουσία ανοσολογικής διέγερσης M1 μακροφάγων και CD8+ διεγερμένων T λεμφοκυττάρων. Τα διεγερμένα μακροφάγα, μπορούν να εκκρίνουν TNF α που διαφοροποιεί τα λιποκύτταρα και εξοικονομεί λίπος, οδηγώντας σε σπλαχνική παχυσαρκία^{7,11}. Τα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα ενορχηστρώνουν την φλεγμονή του μεταβολικού συνδρόμου. Τα ω 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται πως εξασθενούν την φλεγμονή στο λιπώδη ιστό παχυσάρκων ασθενών και ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο²¹.

Στην παχυσαρκία και το διαβήτη, παρατηρείται μει-

ωμένη φαγοκυτταρική και χημειοτακτική ικανότητα, ενώ τα T λεμφοκύτταρα των διαβητικών φαίνεται πως υπερεκφράζουν το δείκτη CD152, που συμβάλλει σε άρση της ανοσιακής απάντησης. Η μειωμένη οψονική δραστηριότητα σε κόκκους και μειωμένη ικανότητα παραγωγής αδρανοποιητικών αντισωμάτων σε εμβόλια για ηπατίτιδα β, μειωμένη προστασία σε εμβόλια τετάνου και γρίπης, μας αποδεικνύουν πως και η προσαρμοζόμενη ανοσία πάσχει στο διαβητικό ασθενή¹⁴.

Η υπερινσουλιναίμία, του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας, συμμετέχει και αυτή στην είτε με τους υποδοχείς της ινσουλίνης είτε με τους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα igf, τους οποίους και μπορεί να διεγείρει. Η τελική επίδραση της παχυσαρκίας στην καρκινογένεση αποδεικνύεται από επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες συσχετίζεται με διάφορους καρκίνους^{12,13,14}. Η παχυσαρκία ενοχοποιείται συνολικά για το 25% των καρκίνων¹⁰.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Μαστός
Παχύ έντερο
Ενδομήτριο
Πάγκρεας
Προστάτης
Χοληδόχος κύστη
Νεφρός
Οισοφάγος

Η ΜΕΤΑΓΩΓΗ ΣΗΜΑΤΟΣ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΛΙΠΙΔΙΑΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Η χοληστερόλη παίζει ένα καθοριστικότερο ρόλο στην πληροφοριακή και μεταβολική κατάσταση του κυττάρου, καθώς τίθεται αναμεταξύ κομβώσεων στις λιπιδιακές ουρές των ακορέστων φωσφολιπιδίων, και σταθεροποιεί την μεμβράνη. Η περιεκτικότητα των μεμβρανών σε χοληστερόλη, κορεσμένα τριγλυκερίδια και άλλα ακόρεστα λιπίδια έχει αποδειχθεί πως τροποποιείται στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, ενώ η

τροποποίηση των λιπιδίων της μεμβράνης αλλάζει και το μιτωτικό τους δυναμικό.

Η μεμβράνη, αλλάζοντας την περιεκτικότητά της σε λιπίδια και χοληστερόλη, γίνεται μηχανικά πιο ρευστή κατά την μίτωση, με σκοπό την διευκόλυνση της κυτταρικής διαίρεσης και τη δημιουργία των δύο θυγατρικών κυττάρων. Η αλλαγή της μεμβρανικής σύνθεσης τροποποιεί άμεσα τις χημικές ισορροπίες των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στην μεταγωγή σήματος ή την γενικότερη μεταβολική ισορροπία του κυττάρου, καθιστώντας διαφορετικές τις ουδούς ενεργοποίησης των διακυτταρικών σημάτων, σήματα που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, μεταβολισμό και απόπτωση των κυττάρων.

Στην μεμβρανική διπλοστιβάδα, έχουν παρατηρηθεί μοτίβα συσσώρευσης χοληστερόλης και λιπιδίων, που ονομάζονται λιπιδιακές σχεδίες, lipid rafts. Η ονομασία αυτή οφείλεται στην κατασκευαστική μορφή μιας σχεδίας, από παράλληλους σφικτά τοποθετημένους κορμούς δένδρων. Διάφορες πρωτεΐνες, όπως διαμεμβρανικοί υποδοχείς ή άλλες ενδοκυττάριας πρωτεΐνες εμφανίζουν συγκεκριμένες αμινοξικές αλληλουχίες, που ονομάζονται CRAC, cholesterol recognition/interaction aminoacid consensus, που είναι υπεύθυνες για την πρόσδεσή τους πάνω στις λιπιδιακές σχεδίες. Η λειτουργική τους ακεραιότητα εξαρτάται από αυτή την σύνδεση, και σε επέκταση από την σύσταση των λιπιδίων της μεμβράνης. Τα πληροφοριακά συστήματα που πηγάζουν από τις πληροφορίες που λαμβάνει το εσωτερικό της μεμβράνης (Gproteins, διακυττάριοι υποδοχείς, αραχιδονικό οξύ, κινάσες εξαρτώμενες από AMP ή GMP) μέσω των πρωτεϊνών της μεμβράνης μπορούν να τροποποιηθούν μέσω αλλαγής στη σύνδεση της μεμβράνης.

Η ύπαρξη διαφορετικής συγκέντρωσης και φωσφολιπιδίων στις μεμβράνες των κυττάρων από καρκίνο του μαστού και του προστάτη έχει συσχετιστεί με το μεταστατικό τους δυναμικό. Και η αυξημένη συγκέντρωση λιπιδικών συσσωμάτων (lipid raft) συγκριτικά με τα αντίστοιχα φυσιολογικά κύτταρα ενισχύει την βιοσιμότητα των καρκινικών κυττάρων.

Η ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ Ω3 ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται πως προλαμβάνουν την εκδήλωση της ανοσολογικής φλεγμονής στο λιπώδη ιστό παχυσάρκων ασθενών και ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο^{19,21}.

Στόχοι θεραπευτικής προσέγγισης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων αποτελούν η χρησιμοποίηση τους για την αλληλαγή στην πολυαπλησιαστική ισχύ, την ιστική διήθηση, τη μετάσταση και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, καθώς και η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης, με πιθανά οφέλη το καρδιαγγειακό και τις χρόνιες φλεγμονώδεις διαδικασίες και την αγγειογένεση. Το αραχιδονικό οξύ, ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ, που ευρίσκεται και αυτό δεσμευμένο σε τριγλυκερίδια στη μεμβράνη, μπορεί με την απελευθέρωσή του συνεπεία φωσφολιπασών να παράγει προσταγλανδίνες, θρομβοξάνη, λευκοτριένια και άλλα παράγωγα, ενώ άλλες λιπάσες ελευθερώνουν φωσφοινοσιτόλη και διακυλογλυκερόλη, σημαντικά μόρια μεταγωγής σήματος και μεταβολικής τροποποίησης σε πλειάδα κυττάρων, με ένα φάσμα παραγομένων εικοσανοειδών που συμμετέχουν (προσταγλανδίνες) στην κυτταρική ρύθμιση, ανοσολογική ένταση και ανοσιακή απόκριση, απόπτωση, αγγειογένεση, θρόμβωση (TXA₂), σύσπαση λειών μυικών ομάδων (λευκοτριένια-HETE).

Οι κύριες μελέτες των φωσφολιπιδίων γίνονται σε ζώα, ενώ επιδημιολογικά στοιχεία διατροφής συλλέγονται από ανθρώπους²⁸.

Η διαιτητική πρόσληψη άλλων λιπιδίων, όπως των ω3 πολυακόρεστων (π.χ. το εικοσαπενταενικό οξύ) μπορεί να παρέμβει στα βιοχημικά μονοπάτια του αραχιδονικού και να παράξει την σειρά 3 (πχ προσταγλανδίνη PGE₃ κλπ) με ανταγωνιστική δράση ως προς τις προσταγλανδίνες της σειράς 2 του αραχιδονικού οξέος. Τα ω3 πολυακόρεστα, ενσωματώνονται στις κυτταρικές μεμβράνες, και αλληλάζουν την αναλογία μεταξύ των ω3 και ω6 πολυακόρεστων της μεμβράνης, καθώς και των μεταβολιτών τους. Τα πολυακόρεστα φωσφολιπίδια της σειράς ω3 προέρχονται κυρίως από λιπίδια ψαριών ή άλλων οργανισμών.

Για παράδειγμα η φωσφοχολίνη της σόγιας, μειώνει την επαγόμενη συνθάση του μονοξειδίου του

αζώτου, που συμμετέχει στις φλεγμονώδεις, αγγειογενετικές, αγγειοκινητικές και αγγειοδιασταλτικές διεργασίες. Ακόμη, η προετοιμασία καρκινικών κυττάρων παχέος εντέρου με φωσφολιπίδια σόγιας και ιβουπροφαίνη προκαλούσε ισχυρότερη αναστολή στην σύνθεση του DNA συγκριτικά με τα δείγματα ελέγχου. Η παρατήρηση εξάηλου πως σε ένα αρχέγονο είδος, τους καρχαρίες, η επίπτωση όγκων είναι εξαιρετικά μικρή, έχει οδηγήσει στην έρευνα των επιδράσεων των λιπιδίων ειδών καρχαρία για την πρόληψη της καρκινογένεσης²¹.

Η συμμετοχή των ω3 πολυακόρεστων λιπιδίων σε κύτταρα με καρκίνο του προστάτη, οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση ενώ αυξημένη βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων παρατηρείται με τα ω6 πολυακόρεστα. Παρόμοια προστατευτικό ρόλο φαίνεται να παίζουν τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε ζωικά μοντέλα με καρκίνο του προστάτη, του μαστού και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Όσον αφορά την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου, οι αναστολείς της COX₂, που έχουν σαν αποτέλεσμα την μειωμένη προσφορά των ω6 ακόρεστων και των παραγομένων εικοσανοειδών της σειράς 2, έχει ήδη αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες και σε επιδημιολογικές μελέτες. Η ευεργετική επίδραση της ασπιρίνης στον καρκίνο σε πρόσφατη μετανάλυση σε 21000 περιστατικά έδειξε πως η καθημερινή λήψη ασπιρίνης για περισσότερο από 5 έτη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο (γαστρεντερικούς και μή καρκίνους) κατά 30%²⁹.

Πρόσφατα προτάθηκε και ο ακριβής μηχανισμός της προστατευτικής δράσης της ασπιρίνης σε καρκινώματα του παχέος εντέρου. Σε ασθενείς με μεταλλαγμένη την κινάση 3 της διφωσφορικής φωσφατιδυλινουσιτόλης, η καταλυτική δράση του ενζύμου διαφέρει από το φυσικό ένζυμο, και η ασπιρίνη επηρεάζοντας την μεταφορά των σημάτων αραχιδονικού / φωσφατιδυλινουσιτόλης, προσφέρει προστασία στους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου³⁰.

Σημαντική ωστόσο αντικαρκινική δράση παρατηρείται στα πολυακόρεστα τα προερχόμενα από ιχθυέλαιο συγκριτικά με τα φυτικής προελεύσεως έλαια. Κλινικές μελέτες σχετιζόμενες με ω3 συμ-

πληρώματα διατροφής, απώλειας βάρους, και επάρκειας ανοσιακού συστήματος, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και εμφάνισης καρκίνου ή βελτίωσης σταδίου ευρίσκονται σε εξέλιξη ήδη από το 2008⁵².

Πολλές είναι ακόμη οι παρατηρήσεις που συσχετίζονται με τα λιπίδια των μεμβρανών, όπως η εμφάνιση φωσφατιδυλσερίνης στην εξωτερική περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης των νεοαγγείων που παρατηρείται σε 15-40% των όγκων και προσφέρεται για μονοκλωνική στόχευση. Η μεταφορά των λιπιδίων γίνεται από τις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης μεταθετάσης (translocase), η οποία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά δαπάνη ενεργείας των φωσφολιπιδίων, από την εσωτερική στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης και αντίστροφα²⁷.

Η χρήση των πολυακορέστων λιπαρών οξέων, έχει ευεργετικές επιδράσεις και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τα ω3 πολυακορέστα λιπαρά οξέα, ιδίως αυτά με μακρά αλυσω, μειώνουν τα τριγλυκερίδια και εμφανίζουν ευεργετικές επιδράσεις σε διάφορες παραμέτρους του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ωφέλειά τους στην μείωση αιφνιδίου θανάτου έχουν καταγραφεί σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, όμως η συνεισφορά τους σε άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα, (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μη θανατηφόρο έμφραγμα, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η λήψη 250 mg ημερήσια ω3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσω (ιχθυελαίου) συνιστάται για τη διατροφή του γενικού πληθυσμού, από πολλές καρδιολογικές εταιρείες²², ενώ στην μελέτη ORIGIN, η ημερήσια χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων απέδειξε σημαντική μείωση στην εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, (ασθενείς με παθολογική γλυκόζη νηστείας, ή παθολογική γλυκαιμία ή διαβήτη)(25). Αρκετές επιδημιολογικές παρατηρήσεις και μελέτες σε ζώα και κυτταροκαλλιέργειες υποδεικνύουν την ωφελιμότητα των ω3 πολυακορέστων στην πρόληψη του καρκίνου²⁶. Φαίνεται λοιπόν πως η χρήση ειδικών φωσφολιπιδίων εμφανίζει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην έκβαση ασθενών με καρκίνο, όσο και σε ασθενείς με προδιάθεση για

καρδιαγγειακά νοσήματα²⁰.

Ο ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Η θερμιδική στέρση συσχετίζεται με αποφυγή της μεταβολικής γήρανσης, μείωση του οξειδωτικού στρες και της ινσουλινοαντοχής/αντίστασης. Σε αυτή συμμετέχει το βιοχημικό μονοπάτι της σιρτουίνης. Οι σιρτουίνες, sirtuins θεωρούνται μόρια αντιγήρανσης. Μεταξύ των 7 σιρτουίνων των θηλαστικών, οι SIRT1, SIRT3 και SIRT6 επάγονται κάτω από συνθήκες περιορισμού θερμίδων και συνδέονται με τον κυτταρικό μεταβολισμό ενεργειακής διαχείρισης και την οξειδοαναγωγική κατάσταση μέσω πολλαπλών βιοχημικών δρόμων. Η σιρτουίνη έχει την ιδιότητα να αναστέλλει τα γονίδια της φλεγμονής που προκαλούνται από τη διέγερση του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα igf. Το ίδιο βιοχημικό μονοπάτι αναστέλλει το φαινολικό ρεσερβατρόλη που απαντάται σε σημαντικά ποσά στο κόκκινο κρασί.

σχηματική παράσταση μεταβολικού δρόμου
σιρτουίνης /ραπαμυσίνης

IGFR1 - IRS1 - PI3K - PTEN - Akt - TOR
(reservatrol)- S6K (rapamycin) - NFKb - γονίδια

GLUT - ATP - AMP - AMPK (metformin,
reservatrol) - NFKb (sirtuin1) - γονίδια

η ινσουλίνη και η γλυκόζη οδηγούνται στους υποδοχείς τους και τελικός αποδέκτης είναι η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα NFKb που αποτελεί ένα μεταγραφικό στοιχείο ελέγχου που ενέχεται σε καρκινογένεση φλεγμονή και γήρανση. Η αναστολή του μονοπατιού από ρεσερβατρόλη, ραπαμυσίνη ή μετορμίνη οδηγεί σε αντιγήρανση³⁶.

Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η καρδιακή λειτουργία αποτελεί ένα δόκιμο αντικείμενο μελέτης φλεγμονωδών παραγόντων. Το μυοκάρδιο, η αντλία παροχής αίματος του οργανισμού, μπορεί να εκδηλώσει συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία. Η συστολική δυσλειτουργία κατά ένα μεγάλο ποσοστό οφείλεται στην ισχαι-

μική καρδιοπάθεια. Η διαταραχή στην ικανοποιητική αιμάτωση του μυοκαρδίου, προκαλείται από την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων.

Σε οξείες καταστάσεις, η ρήξη μιας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας, ή η σύσπαση του αθηρωματικού αγγείου, οδηγεί στην έκκλιση από την πλάκα και τη στροβιλώδη αιματική ροή, χημικών αγγειοσυσταλτικών και προθρομβωτικών παραγόντων. Ο περιορισμός στην παροχή αίματος στο μυοκάρδιο, προκαλεί την λειτουργική του ανεπάρκεια. Ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας, όπως και τα γεγονότα που μπορεί να την κάνουν ασταθή και εύκολη προς ρήξη, αποτελούν εντατικό αντικείμενο μελέτης. Σε όλη την τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης είναι παρούσα η χρόνια φλεγμονή και τα αφρώδη μακροφάγα.

Παράλληλα με την αθηρωμάτωση, το καρδιαγγειακό με την πάροδο του χρόνου οδηγείται σε γήρανση. Αυτό οφείλεται στην εκφύλιση και ίνωση των μυοκαρδιακών ινών τόσο του αντλητικού μυοκαρδίου, όσο και του μυοκαρδιακού συστήματος αγωγής. Η γήρανση περιγράφεται ως ελαττωμένη δεκτικότητα της αριστεράς κοιλίας να υποδεχτεί αρκούντως ικανό φορτίο για τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού, αρχικά σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων, όπως σε μια εμπύρετο κατάσταση, ή κατά την άσκηση μυϊκού έργου, και βαθμιαία, σε καταστάσεις με μικρότερες ενεργειακές απαιτήσεις. Η αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεων και της ανάπτυξης ίνωσης στο μυοκάρδιο, περιγράφει την κατάσταση της διαστολικής δυσλειτουργίας, μια από τις δύο εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας.

Με σκοπό να εξυπηρετήσει η καρδιά τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού στην παροχή αίματος, ο οργανισμός επιστρατεύει τα συστήματα αύξησης πιέσεων.

Οι κατεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη, και ντοπαμινεργικό σύστημα) εκλύονται για να αυξήσουν την ινότηροπη, χρονότροπη και δρομότροπη λειτουργία του μυοκαρδίου, απαντώντας στις πληροφορίες που λαμβάνουν από τους υποδοχείς τους. Παρόμοια, ο νεφρός, με την μειωμένη αιματική του παροχή, αυξάνει την ευαισθησία και την επίδραση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης και

το επινεφρίδιο ανταποκρίνεται με την έκκλιση αλδοστερόνης. Η ίδια η περιφέρεια κατακλύζει την καρδιά με τις κυτταροκίνες φλεγμονής και απόπτωσης, που πληροφορούν την καρδιά πως η περιφέρεια πάσχει.

Η χρήση των πολυακορέστων λιπαρών οξέων, έχει ευεργετικές επιδράσεις και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ιδίως αυτά με μακρά άλυσσο, μειώνουν τα τριγλυκερίδια και εμφανίζουν ευεργετικές επιδράσεις σε διάφορες παραμέτρους του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως η αρτηριακή πίεση, η αποδοτικότητα του μυοκαρδίου, η αγγειακή δυσλειτουργία και η αγγειακή φλεγμονή. Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν άμεσες αντιαρρυθμικές δράσεις. Οι πιθανές βιοχημικές εξηγήσεις αυτών περιλαμβάνουν αλληλαγές στα χημικά και φυσικές ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης, αλληλεπίδραση με διαύλους της μεμβράνης, και διαφόρων υποδοχέων, ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων μέσω ελέγχου μεταγραφικών παραγόντων και πυρηνικών υποδοχέων, αλληλαγές στη σύνθεση των εικοσανοιδών, μετατροπή των ω3 πολυακορέστων σε βιοδραστικούς μεταβολίτες. Η ωφέλεια σε αιφνίδιο θάνατο και σε στεφανιαία σύνδρομα, έχουν καταγραφεί σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, ενώ η συνεισφορά τους σε άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα, (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μη θανατηφόρο έμφραγμα, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η λήψη 250 mg ημερήσια ω3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (ιχθυελαίου) συνιστάται για τη διατροφή του γενικού πληθυσμού, από πολλές καρδιολογικές εταιρείες²⁴.

Ωστόσο σε κλινική μελέτη (ORIGIN), η ημερήσια χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων απέδειξε σημαντική μείωση στην εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, (ασθενείς με παθολογική γλυκόζη νηστείας, ή παθολογική γλυκαιμία ή διαβήτη²⁵).

ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ω3 ΣΤΗΝ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Παράλληλα με την συζήτηση για τις ωφέλειες των λιπαρών οξέων στο καρδιαγγειακό σύστημα, αρ-

κετές επιδημιολογικές παρατηρήσεις και μελέτες σε ζώα και κυτταροκαλλιέργειες καταδεικνύουν την ωφελιμότητα των ω3 πολυακόρεστων στην πρόληψη του καρκίνου. Κατεξοχήν, η προσκόλλησή τους σε παράλληλη διατάξη, δίκην κορμών σε σχεδία, (lipid raft) σε συνδυασμό με τα χοληστερολικά μόρια, δημιουργούν λειτουργικές πτυχώσεις με τις οποίες τροποποιούν την λειτουργικότητα των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, οι οποίες συχνά είναι και ειδικόι μεμβρανικοί υποδοχείς.

Για παράδειγμα η φωσφοχολίνη της σόγιας, μειώνει την επαγόμενη από φλεγμονές συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου, που συμμετέχει στις φλεγμονώδεις, αγγειογενετικές, αγγειοκινητικές και αγγειοδιασταλτικές διεργασίες.

Ακόμη, η προετοιμασία καρκινικών κυττάρων παχέος εντέρου με φωσφολιπίδια σόγιας και ιβουπροφαίνη προκαλούσε ισχυρότερη αναστολή στην σύνθεση του DNA συγκριτικά με τα δείγματα ελέγχου. Παράλληλα η φωσφοχολίνη από σόγια μείωσε τα επίπεδα ομοκυστείνης πλάσματος, σε κλινική μελέτη.

Φαίνεται λοιπόν πως η χρήση ειδικών φωσφολιπιδίων εμφανίζει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην έκβαση ασθενών με καρκίνο, όσο και σε ασθενείς με προδιάθεση για καρδιαγγειακά νοσήματα²².

Η παρατήρηση πως σε ένα αρχέγονο είδος, τους καρχαρίες, η επίπτωση όγκων είναι εξαιρετικά μικρή, έχει οδηγήσει στην έρευνα των επιδράσεων των λιπιδίων ειδών καρχαρία για την πρόληψη της καρκινογένεσης^{23,26}.

Άλλες μελέτες δείχνουν την επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην κυτταρική ομοιοστασία.

Η αλληλαγή των επιπέδων ενδοκυττάρου ασβεστίου, των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων ασβεστίου οδηγούν σε αλληλαγή της έκφρασης / μεταγραφής ογκογονιδίων, κυκλινών και άλλων μορίων που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο. Η συμμετοχή των ω3 πολυακόρεστων λιπιδίων σε κύτταρα με καρκίνο του προστάτη, οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση ενώ αυξημένη βιωσιμότητα παρατηρείται με τα ω6 πολυακόρεστα. Παρόμοια προστατευτικό ρόλο φαίνεται να παίζουν τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε ζωικά μοντέλα με

καρκίνο του προστάτη, του μαστού και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε μερικά μοντέλα μάλιστα φάνηκε πως τα ω3 πολυακόρεστα μειώνουν την ανάπτυξη καρκινικών μοσχευμάτων, λόγω της τροποποίησης της ανοσολογικής τους απάντησης προς το νεοπλασματικό μόσχευμα. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονταν σε πειραματόζωα στα οποία είχε μεταφερθεί γονιδιακά το ένζυμο που μετατρέπει τα ω6 προς ω3 ακόρεστα λιπαρά οξέα. Η ανάπτυξη του όγκου είχε επιβραδυνθεί συγκριτικά με τα πειραματόζωα που δέν έφεραν το συγκεκριμένο ένζυμο.

Όσον αφορά την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου, οι αναστολές της COX2, που έχουν σαν αποτέλεσμα την μειωμένη προσφορά των ω6 ακόρεστων και των παραγόμενων εικοσανοειδών της σειράς 2, έχει ήδη αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες και σε επιδημιολογικές μελέτες. Η ευεργετική επίδραση της ασπιρίνης στον καρκίνο σε πρόσφατη μετανάλυση έδειξε πως η καθημερινή λήψη ασπιρίνης για περισσότερο από 5 έτη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο (γαστρεντερικούς και μή καρκίνους) κατά 30%. Οι θάνατοι από καρκίνο ή διαφορετική αιτία καταγράφησαν μέσω των πιστοποιητικών θανάτου σε 21000 περιστατικά²⁹.

Πρόσφατα καταγράφηκε και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης ως προστασία σε καρκινώματα του παχέος εντέρου. Σε ασθενείς με μεταλλαγμένη την κινάση3 της διφωσφορικής φωσφατιδυλοινωσιτόλης, η καταλυτική δράση του ενζύμου διαφέρει από το φυσικό ένζυμο, και η ασπιρίνη επηρεάζοντας την μεταφορά των σημάτων αραχιδονικού / φωσφατιδυλ ινωσιτόλης, προσφέρει προστασία στους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου(30).

Σημαντική ωστόσο αντικαρκινική δράση παρατηρείται στα πολυακόρεστα τα προερχόμενα από ιχθυέλαιο παρά από φυτικής προελεύσεως έλαια. Κλινικές μελέτες σχετιζόμενες με ω3 συμπληρώματα διατροφής, απώλειας βάρους, και επάρκειας ανοσιακού συστήματος, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και εμφάνισης καρκίνου ή βελτίωσης σταδίου ευρίσκονται σε εξέλιξη ήδη από το 2008. (<http://clinicaltrials.gov/>).

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Η προσπάθεια θεραπευτικής ή διαιτητικής μείωσης της χοληστερόλης βρήκε σαν υποστηρικτές πολλές κλινικές μελέτες επιβίωσης, μέσω των οποίων καταγράφηκε η μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που συμμορφώνονταν στην θεραπευτική παρέμβαση. Αξιοσημείωτες οι μελέτες της ροσουβαστατίνης, της ισχυρότερης στατίνης του φαρμακευτικού μας οπλοστασίου, που κατέδειξε αρχικά (Corall 2004, Andromeda, Uranus) την μείωση σημαντικά της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με αθηρωματογόνο δυσλιπιδαιμία και διαβήτη τύπου II, σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη. Η ροσουβαστατίνη σε δόση των 10mg και 20mg μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 10-15% περισσότερο από την ατορβαστατίνη των 10 και 20mg. Η υπερηχογραφική μείωση των αθηρωματικών πλάκων στις καρωτίδες (METEOR) και στα στεφανιαία (ASTEROID), απέδειξε την κλινική δραστηριότητα του φαρμάκου. Στην METEOR μελέτη 984 ασθενείς ηλικίας 45 έως 70 ετών και με χαμηλό κίνδυνο (δεκαετής κίνδυνος κατά Framingham < 10%), και μέσες τιμές LDL-χοληστερόλης 154,5 mg/dL, τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 40 mg ροσουβαστατίνης συγκριτικά με placebo, με καταληκτικά σημεία την μεταβολή στο πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδος. Το σκέλος της ροσουβαστατίνης επιβράδυνε σημαντικά το ρυθμό εξέλιξης του πάχους.

Η πρόσφατη μελέτη JUPITER 2008, στην οποία έλαβαν μέρος 17.802 υγιείς άνδρες και γυναίκες, ηλικίας άνω των 50 ετών, με χαμηλή (<130) LDL χοληστερόλη που παρουσίαζαν αυξημένη CRP (>2 mgr/l). Η χορήγηση ημερησίως 20 mgr ροσουβαστατίνης συγκρίθηκε με placebo χορήγηση. Καταληκτικά σημεία ήσαν σε αυτή τη μελέτη το έμφραγμα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι αγγειακές παρεμβάσεις επαναγγείωσης, η ασταθής στηθάγχη και ο θάνατος από καρδιαγγειακά συμβαμάτα. Η μελέτη διακόπηκε μετά από 2 έτη, καθώς κατέδειξε σημαντική μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 44% σε αυτούς τους φαινομενικά υγιείς ασθενείς, συγκριτικά με το placebo σκέλος της μελέτης, θέτοντας ισχυρούς προβληματισμούς αν όχι αποδείξεις για την

συμμετοχή της χρόνιας λανθάνουσας φλεγμονής στα καρδιαγγειακά συμβαμάτα^{32,33,34}. Η JUPITER μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε πρωτογενή πρόληψη, ακόμη και σε υγιή άτομα με αυξημένα επίπεδα CRP³⁵.

Μέσα από αυτές τις μελέτες, διαφαίνεται όμως πως οι στατίνες έχουν μεν την ικανότητα να μειώνουν την χοληστερόλη ή το LDL κλάσμα της, αλλά η in vitro δράση τους οφείλεται στις παράπλευρες δράσεις τους.

Για παράδειγμα, ο μεταφορέας της γλυκόζης, Glut1 είναι πρωτεΐνη που περιέχει δομή CRAC και επηρεάζεται λειτουργικά στην παρουσία στατίνης, διότι με τις στατίνες τροποποιείται το ποσοστό της χοληστερόλης και των λιπιδιακών σχεδίων στην κυτταρική μεμβράνη. Η πρόσληψη της γλυκόζης σε διάφορες κυτταρικές σειρές στην παρουσία στατίνης επηρεάζεται, ενώ η προσθήκη χοληστερόλης στα καλλιεργητικά υλικά, επαναφέρει στο φυσιολογικό την πρόσληψη της γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο Glut1 δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη, αλλά από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος. Σε ένα καρκινικό κύτταρο, μερικοί τέτοιοι μηχανισμοί μπορεί να το οδηγήσουν σε μία καλώς εννοούμενη μεταβολική πίεση επιβίωσης ή απόπτωσης¹⁸.

Η χρήση στατινών στην πρόσληψη γλυκόζης έχει αποδειχθεί και in vivo, κατά την διενέργεια PET-τομογραφίας. Οι στατίνες μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα PET. Στην πράξη, η μειωμένη χρήση γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα, τα οδηγεί σε μεταβολική πίεση για αναερόβια γλυκόλυση, ή απόπτωση, ακόμη και όταν η ανάπτυξη του όγκου δεν έχει υποστεί την υποξαιμική επιλογή κλώνων με νεοαγγειο-γενετικές δυνατότητες.

Σήμερα θεωρείται πως οι στατίνες προκαλούν μια καλή βιολογική/ ενεργειακή/ και πληροφοριακή πίεση (stress) στα κύτταρα, καθώς εξαναγκάζουν τα κύτταρα να μεταβολίζουν περισσότερα χοληστερινικά ανάλογα και να μειώνουν τις οξειδωμένες μορφές της LDL. Η "καλή" ενεργειακή - μεταβολική και πληροφοριακή πίεση, σε κύτταρα που έχουν την τάση να αυτονομούνται (προκαρκινικά κύτταρα), αναγκάζει αυτά τα κύτταρα, να

υποστούν αυτό το μεταβολικό στρές και να οδηγηθούν είτε σε απόπτωση, είτε να συμπεριφερθούν όπως τα φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία ανέχονται αυτά τα βιολογικά στρές.

Η ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Στην αντιδιαβητική φαρέτρα, εξέχοντα ρόλο τις τελευταίες δύο δεκαετίες κατέχει η μετφορμίνη. Η μετφορμίνη, αναστέλλει την παθολογική ηπατική νεογλυκογένεση που παρατηρείται στο προδιαβητικό στάδιο και στον τύπου 2 διαβήτη, αναστέλλει την πυροσταφυλική αφυδρογονάση, και μειώνει την μετατροπή του γαλακτικού σε πυροσταφυλικό, προάγοντας την αναερόβια γλυκόλυση στην περιφέρεια. Η μετφορμίνη ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος μειώνοντας την ηπατική νεογλυκογένεση (ηπατική παραγωγή γλυκόζης). Επίσης αναστέλλει το μιτοχονδριακό σύμπλεγμα 1, προλαμβάνει την μιτοχονδριακή οξειδωση και μειώνει την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης ενώ βοηθά στην αυξημένη χρησιμοποίηση γλυκόζης από το εντερικό επιθήλιο. Μειώνει στα μακροφάγα και την περιφέρεια την παραγωγή των δραστικών παραγώγων του οξυγόνου, και ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης. Το μόριο της μετφορμίνης, παράγωγο πρόδρομης ουσίας, της φαινφορμίνης, είχε για πολύ καιρό πέσει σε επιστημονική "δυσμένεια", καθώς η φαινφορμίνη προκαλούσε συχνά θανατηφόρα μεταβολική οξέωση (9 περιπτώσεις σε 100000 έτη θεραπείας ασθενών μετφορμίνης). Τις τελευταίες όμως δεκαετίες, η μετφορμίνη κέρδισε την θέση της στην αντιδιαβητική θεραπεία, και απέδειξε την αθωότητά της στην πλειονότητα των διαβητικών ασθενών. Οι περιορισμοί των οδηγίων των φαρμακευτικών οργανισμών για την μετφορμίνη, καταρρίπτονται μάλιστα στην πράξη, καθώς η κλινική εμπειρία αποδεικνύει την ασφάλεια του φαρμάκου και στην τρίτη ηλικία. Η μετφορμίνη είναι καλή ανεκτή κλινικά, και εμφανίζει σχετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, 3 ώρες, εμφανίζει μάλιστα όγκο κατανομής στα ερυθροκύτταρα, από τα οποία μπορεί να απελευθερώνεται παρατείνοντας την δράση της. Οι δείκτες φλεγμονής, (TNF-α, IL-6, IFN-γ και NF-κβ) μειώνονται με τη χρήση της ενώ η ίδια μέσω της 5 AMP κινάσης ρυθμίζει την

ενεργειακή κατάσταση και παρέχει μηχανισμό αντιγήρανσης. Παρόμοια μείωση των δεικτών φλεγμονής παρατηρείται σε διαιτητικό περιορισμό θερμίδων σε παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς³⁶.

Στο βιοχημικό της μάλιστα μονοπάτι, η μετφορμίνη αναστέλλει το σύμπλεγμα 1 του μιτοχονδρίου, που συμμετέχει στην ηλεκτρονική αλυσίδα. Αυτή η αναστολή οδηγεί σε έκφραση της μιτοχονδριακής πρωτεΐνης Hsp60, η οποία παράγεται συνεπεία της μιτοχονδριακής αναστολής. Αυτή η πρωτεΐνη εμφανίζει σημαντικές ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, και εκφράζεται σε μονοκύτταρα, στα οποία είναι υπεύθυνη για την υπερέκφραση του δείκτη CD14 (που ανήκει στην ομάδα TLR, και είναι υποδοχέας του LPS) στα μονοκύτταρα, που αποτελεί δείκτη διαφοροποίησης των μονοκυττάρων. Η μετφορμίνη δρά σημαντικά στο σκέλος της καταστολής της χρόνιας φλεγμονής¹⁹.

Με βάση τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις πως η μετφορμίνη όχι μόνον ωφελεί στην καρδιαγγειακή χρησιμότητα αλλά καταγράφει μειωμένη επίπτωση εμφάνισης καρκίνου σε πληθώρα διαβητικών ασθενών, η μετφορμίνη τέθηκε πάλι στο ερευνητικό μικροσκόπιο.

Τελευταία, αποδεικνύεται πως η μετφορμίνη, προκαλεί ένα κλινικά επιθυμητό στρές, σε κύτταρα με οριακό γονιδίωμα. Τα προκαρκινικά και τα καρκινικά κύτταρα τείνουν να χρησιμοποιούν τους ευκολότερους ενεργειακούς πόρους, χωρίς να είναι ικανά να υπακούουν σε πιο σύνθετους μεταβολικούς περιορισμούς, ενώ η μετφορμίνη φαίνεται να πιέζει μεταβολικά τα κύτταρα αυτά και συμβάλλει στην αντικαρκινική πρόληψη. Οι βιοχημικοί δρόμοι στους οποίους συμμετέχει είναι πολύπλοκοι, και εξαρτώνται από την φαρμακοκινητική της στους ιστούς. Η έκφραση των μεταφορέων του φαρμάκου σε κάθε είδος κυττάρου, η επιλεκτική έκφραση των γονιδιακών ομάδων κάτω από την πίεση της μετφορμίνης μεταξύ καρκινικών κυττάρων και φυσιολογικών συζυγών κυττάρων, αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας³⁷. Σε εργαστηριακά μοντέλα, οι ιστικές δόσεις της μετφορμίνης για την αντινεοπλασματική της δράση, είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτές που επιτυγχάνονται in vitro. Ο επαναπρογραμματισμός του

ενεργειακού δυναμικού του κυττάρου, φαίνεται πως είναι ο κύριος μηχανισμός της αντικαρκινικής της δράσης, με το ενεργειακό στρές τον σημαντικότερο παράγοντα επιλογής³⁷.

Προοπτικές μελέτες που θα αποδείξουν την αντινεοπλασματική δράση της μετορμίνης δέν έχουν δει ακόμη το φώς της δημοσιότητας. Αντίθετα, μιά εκ των αναδρομικών μελετών διερεύνησε την συσχέτιση της χρήσης μετορμίνης σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, για μιά μικρή χρονική διάρκεια, περίπου 2 ετών. Η μελέτη περίπου ενός εκατομμυρίου ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, που διεξήχθη στην Taiwan, έδειξε αφ' ενός μεν πως οι διαβητικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, αφ' ετέρου δε πως η ομάδα των ασθενών που έλαβαν μετορμίνη είχε σημαντικά μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Μια μεγαλύτερη επίπτωση εμφάνισης καρκίνου στην ομάδα των νέων διαβητικών οφείλεται στην μεγαλύτερη χρονικά επίδραση στην καρκινογένεση του προδιαβητικού σταδίου, στο οποίο οι ασθενείς υφίσταντο τις βλαπτικές συνέπειες του οξειδωτικού στρές και της υπερινσουλιναϊμίας, χωρίς την προστατευτική επίδραση της μετορμίνης. Η μετορμίνη συνολικά μείωνε κατά 27% τον κίνδυνο καρκίνου σε αυτό το διάστημα 2 ετών³⁸.

Και σε εργαστηριακές μελέτες ευρίσκονται απαντήσεις για το αν η μετορμίνη έχει τη δυνατότητα να μειώνει το μεταστατικό δυναμικό, για παράδειγμα καρκινικών κυττάρων ωοθηκών σε γυμνά (άθυμα) ποντίκια. Η μετορμίνη ανέστειλε την μεταστατική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων, ενώ δοσοεξαρτώμενα περιόριζε και την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων στην προσκόλληση, διήθηση και μετανάστευση. Η διήθηση μακροφαγών και η έκφραση του von Willebrand παράγοντα (ενός σταθερού συστατικού των ενδοθηλιακών κυττάρων ου εκκρίνεται από το διεγερμένο ενδοθήλιο) στην καρκινική εισβολή ήταν επίσης μειωμένη³⁹.

Η επίδραση της μετορμίνης σε τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (αρνητικοί υποδοχείς ER,PR HER2/neu) σε προεμμηνοπαυσιακές αφροαμερικανίδες, εμφανίζει μιά σημαντικά αξιοσημείωτη

αποπτωτική συμπεριφορά. Φαίνεται πως η μετορμίνη και σε αυτές τις περιπτώσεις οδηγεί δοσοεξαρτώμενα σε έκφραση πρωτεϊνών κυτταρικού στρές, όπως η CYP1A1, DDIT3, CYP1A1 και GDF-15. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μετορμίνη προκαλούσε μείωση στην κυτταρική επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και αυξημένη απόπτωση, ενώ η κυτταρική μορφολογία και η κατανομή της χρωματίνης σε ιστολογικά παρασκευάσματα εμφάνιζε ομοιότητες με αυτές που παρατηρούνται σε μόνιμη αναστολή του πολυπληθασιασμού⁴⁰. Στις πηλακώδεις δυσπλασίες κεφαλής και τραχήλου, η μετορμίνη είναι υπεύθυνη για την αναστολή του συμπλέγματος ραπαμυσίνης (sirolimus, rapamycin complex 1, mTORC1), που αποτελεί δρόμο ογκογόνου πληροφορίας.

Η ραπαμυσίνη χορηγήθηκε σε μεσήλικα ποντίκια τα οποία μείωσαν το ρυθμό γήρανσής τους στατιστικά σημαντικά. Η χρήση της τίθεται όταν υπάρχει αναγκαιότητα να "τυφλώνεται" η ανοσία και η απόρριψη μοσχεύματος, όπως σε περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων. Η ραπαμυσίνη, γνωστή επίσης ως σιρόλιμους, είναι ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην ιατρική των μεταμοσχεύσεων, προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση των T και B κυττάρων διότι αναστέλλει την απάντηση αυτών των κυττάρων στην ιντερλευκίνη 2. Αυτό το μεταβολικό μονοπάτι της ραπαμυσίνης συνδέει τον αποπτωτικό μηχανισμό με την ανοσιακή αποβολή των καρκινικών κυττάρων.

Η μετορμίνη αίρει την δράση του μονοπατιού της ραπαμυσίνης. Τίθεται μάλιστα ο προβληματισμός αν η μετορμίνη δρα άμεσα μειώνοντας το μονοπάτι μεταγωγής της ογκογόνου πληροφορίας, ή έμμεσα, αναστέλλοντας την έκκριση πρωτεϊνών που ομοιάζουν με την ραπαμυσίνη από γειτονικά, μη καρκινικά κύτταρα. Η μετορμίνη μεταφέρεται ενδοκυττάρια μέσω των μεταφορέων των οργανικών κατιόντων. Φαίνεται μάλιστα πως ο μεταφορέας 3 (OCT-3) έχει υψηλή έκφραση σε καρκινικές κυτταρικές σειρές εκ πηλακωδών κυττάρων, και σε δυσπλαστικά κύτταρα. Η αναστολή του μάλιστα αναστέλλει την επίδραση της μετορμίνης ως αποπτωτικού μορίου στα πηλακώδη καρκινικά κύτταρα⁴¹.

Ο παράγοντας TGFb (Transforming Growth Fac-

tor-b) αποτελεί μια δύναμη που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία ποληλαπλών νοσημάτων. Συμμετέχει στην μεταναστευτική δυναμική των καρκινικών κυττάρων, ενώ παράλληλα οδηγεί φαινόμενα ενσπόθεσης ινικής και κολλαγόνου στα πηλαίσια ποληλαπλών νοσημάτων και της γήρανσης. Η μετφορμίνη, μάλιστα, εξασθενεί και αυτόν τον μηχανισμό. Λειτουργεί συνεχώς και σαν μηχανισμός αντιγήρανσης⁴⁷. Η μετφορμίνη μαζί με πηλατίνη μελητήθηκε σε καρκινικές κυτταρικές εκ πηλακωδών, αδενικών και εκ μεγάλων κυττάρων σειρές. Η δυναμική της μετφορμίνης στον κυτταρικό ποληλαπλησασμό και την δημιουργία κλώνων, παρατηρήθηκε σε μακρά επίδραση μετφορμίνης, πάνω από 10 ημέρες. Η μετφορμίνη προκάλεσε σημαντική απόπτωση περισσότερο στις κυτταρικές σειρές των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων, ενώ οδήγησε σε παραμονή των κυττάρων στην G0 φάση^{42,43}. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται σε κυτταρικές σειρές από καρκινώματα εκ πηλακωδών κυττάρων της στοματικής κοιλότητας. Η αναστολή της ολοκλήρωσης του κυτταρικού κύκλου, στην G0/G1 φάση, η ενεργοποίηση της AMP ειδικής κινάσης (5' adenosine monophosphate activated protein kinase AMPK) και η μείωση του μονοπατιού της ραπαμυσίνης παρατηρήθηκε στα καρκινώματα αυτά εκ πηλακωδών κυττάρων της στοματικής κοιλότητας, ενώ παράλληλα προκλήθηκε και απόπτωση σε αυτές τις κυτταρικές σειρές. Το τελευταίο οφείλονταν στην επίδραση της μετφορμίνης στην έκφραση των αποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 και Bcl-xL, της αποπτωτικής Bax πρωτεΐνης και της κυκλίνης D1.

Η μελέτη ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes Project Integrating Available Care) κατέδειξε μικρότερη θνησιμότητα από καρκίνο σε διαβητικούς ασθενείς σε δοσοεξαρτώμενη βάση. Η μελέτη αυτή είναι από τις πρώτες προοπτικές μελέτες που σχεδιάστηκαν για την έκβαση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που περιγράφει αυτή την υπεροχή της μετφορμίνης⁴⁴.

Άλλες ομάδες αντιδιαβητικών δισκίων, δέν μπόρεσαν να επιτύχουν μια τέτοια σημαντική παρέμβαση όσον αφορά το σκέλος της καρκινογένεσης και της αντικαρκινικής πρόληψης. Οι Θειαζολιδινεδιόνες θεωρούνται αγωνιστές της ινσουλινικής

επίδρασης στο υπεροξειδιοσσωμα, και έχει αναφερθεί αντικαρκινική επίδραση, όπως μείωση στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα σε διαβητικούς που ελάμβαναν θειαζολιδινεδιόνες, όμως μόνον σποραδικές αναφορές για αυτό αναφέρονται στην βιβλιογραφία^{45,46}.

Άξιο λόγου είναι το γεγονός πως ασθενείς με διαβήτη που θεραπεύονται με άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα (σουηφονυηουρίες) ή ινσουλίνη, εμφανίζουν περισσότερα περιστατικά καρκίνων, ενώ είναι πρόσφατη η εμπειρία με την χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης, η οποία εμφάνισε (μη στατιστικά σημαντικά) περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα. Όμως οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Η υπεργλυκαιμία, προκαλεί χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή, και συσσώρευση τελικών προϊόντων, πη γηλυκοζηλιωμένων πρωτεϊνών, και μεταβολή των φυσιολογικών μεταβολικών χαρακτηριστικών του κυττάρου. Επίσης η ινσουλιναίμια, διεγείρει όχι μόνον τους υποδοχείς της ινσουλίνης, που ευθύνονται για το μεταβολικό δυναμικό της ορμόνης αυτής, αλλά και τους υποδοχείς του παρόμοιου με ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα, igfR1, (insulin like growth factor Receptor 1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για το μιτωτικό δυναμικό και δυναμικά συμμετέχει στην καρκινογένεση. Η ενεργοποίηση από τον igf1R υποδοχέα της πρωτεϊνοκινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνα (MAPK, mitogen activated protein kinase) και της κινάσης της φωσφοινοσιτόλης 3 (PKI3) εμφανίζει αναλόγως των κυττάρων που εκφράζονται μιτογόνο δράση ή φλεγμονή. Η κατάληψη των δεσμευτικών πρωτεϊνών από την ινσουλίνη διώχνει τον igf1 (ο οποίος με τη σειρά του παράγεται στο ήπαρ) προκαλώντας αυξημένη δραστηριότητα, μιτογόνο και αντιαποπτωτική²⁰.

Οι ινκρετίνες, τα glp1 ανάλογα (πεπτιδία ομοιαζουσα με γηλυκαγόνη) καθώς και οι αναστολές της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP 4) κατατάσσονται στους ευαίσθητοποιητές της ινσουλίνης και εμφανίζουν πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου. Αυτό δικαιολογείται μερικώς εφόσον η επίπτωση του καρκίνου είναι μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με διαβήτη και παχυσαρκία παρά σε αντίστοιχα υγιείς αδύνατους ανθρώπους. Αυτά τα μόρια αυξάνουν τον ποληλαπλησασμό των παγ-

κρεατικών β κυττάρων και των μυελοειδών κυττάρων του θυροειδούς.

Από τις ανωτέρω αναφορές, αποδεικνύεται η υπεροχή της μετορμίνης στην αντικαρκινική πρόληψη. Η διόρθωση της υπερινσοηλαιμίας και της ινσουλινοαντοχής, που μπορεί να επιτευχθεί με τα υπολιπια αντιδιαβητικά σκευάσματα, είναι λιγότερο σημαντική από την διόρθωση της νεογλυκογένεσης και της μειωμένης παραγωγής κυτταροκινών με προφλεγμονώδη δράση, πάνω στην οποία η μετορμίνη λειτουργεί²⁰.

Συμπερασματικά, ένας περιορισμός των θερμίδων

της διατροφής, φαίνεται πως μειώνει το ρυθμό βιολογικής γήρανσης. Παράλληλα φαίνεται πως μειώνει και τις παρενέργειες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως ο διαβήτης, φλεγμονώδη νοσήματα και η καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Αυτή η παρατήρηση οδηγεί σε αναζήτηση μοριακών στόχων.

Η αλλαγή της δίαιτας για ω3 λιπαρά, η χρήση μετορμίνης και στατινών συμμετέχουν στην μείωση του οξειδωτικού στρες που προκαλεί το μεταβολικό σύνδρομο και η παχυσαρκία.

REFERENCES

1. Simon DI. Inflammation and vascular injury basic discovery to drug development. *Circ J*. 2012;76(8):1811-8
2. Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular metabolic and renal diseases, *Circ J*. 2011;75(12):2739-48
3. Whiteside TL. Inhibiting the Inhibitors: Evaluating Agents Targeting Cancer immunosuppression. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 July ; 10(7): 1019-1035
4. Gui T. et al. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:693083
5. Romero – Bermejo FJ, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Current Cardiology Reviews*, 2011, 7, 163-183
6. Simon DI. Inflammation and vascular injury: basic discovery to drug development; *Circ J*. 2012;76(8):1811-8.
7. Legathu C, et al. Long-term treatment with interleukin-1β induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia* (2006) 49:2162-2173
8. Chih-Chien Sung, et al. Role of vitamin D in insulin resistance *J Biomed Biotechnol*. 2012.
9. Garland CF, et al. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009 Jul;19(7):468-83
10. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-91.
11. Smith Barnes A. The epidemic of obesity and diabetes. *Tex Heart Inst J*, vol38:v2,2011 p142-144
12. Osorio-Costa F, et al. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):213-26
13. Renehan AG. Epidemiology of Overweight/Obesity and Cancer Risk. *Energy Balance and Cancer Volume 3*, 2011, pp 5-23
14. Koh GC, et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Apr;31(4):379-88
15. Cohen DH, LeRoith D. Obesity type 2 diabetes and cancer the insulin and IGF connection *Endocr Relat Cancer*. 2012 Sep 5;19(5):F27-45
16. Iftikhar A. Tze P.N., Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012: 456456
17. Nutrition and Physical Activity in Aging Obesity and Cancer. Ed. Young Joon S., Yong Sang, Jae Yong Han, Tae Won Jun, Hye Kyung Na. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 October; 1271(1): 82-87
18. Malenda A., et al. Statins impair glucose uptake in tumor cells. *Neoplasia Vol. 14, No. 4*, 2012, 311-323
19. Tsuei AC, Martinus RD. Metformin induced expression of Hsp60 in human THP-1 monocyte cells. *Cell Stress Chaperones*. 2012 Jan;17(1):23-8
20. Drzewoski J, Drozdowska A, Sliwinska A. Do we have enough data to confirm the link between antidiabetic drug use and cancer development. *Pol Arch Med Wewn*. 2011
21. Kalupahana N., Claycombe K. Moustaid Moussa N. n-3 Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr*, vol 2: 304-316, 2011
22. Kullengerg D, et al. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids in Health and Disease* 2012, 1,1:3

23. Hajimoradi M, et al. The effect of shark liver oil on the tumor infiltrating lymphocytes and cytokine pattern in mice. *J Ethnopharmacol.* 2009 Dec 10;126(3):565-70
24. Mozaffarian D., Wu J. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *JACC Vol. 58, No. 20, 2011, 2047:2067*
25. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia/The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med* 2012; 367:309-318 July 26
26. Berguin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted Therapy of Cancer by Omega-3 Fatty Acids. *Cancer Lett.* 2008 October 8; 269(2): 363–377
27. Judy BF, et al. Vascular Endothelial Targeted Therapy Combined with Cytotoxic Chemotherapy. *Neoplasia* (2012) 14, 352–359
28. Kullenberg D, et al. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids Health Dis.* 2012 Jan 5;11:3.
29. Rothwell PM, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer. *Lancet* 2011; 377: 31–41
30. Liao X, et al. Aspirin Use Tumor PIK3CA Mutation and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med.* 2012 Oct 25;367(17):1596-606
31. Clinical Trials gov, US National Institute of Health. <http://clinicaltrials.gov/>
32. Ridker PM, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women. *n engl j med* 359;21 ; 2195:2207
33. Nissen SE, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis, The ASTEROID Trial. *JAMA*, April 5, 2006—Vol 295, No. 13
34. Cruise Jr, et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness_CIMT_in Low risk individuals with subclinical atherosclerosis: the meteor trial. *JAMA* 2007 Mar 28' 237 (12): 1344-53
35. Antonopoulos A, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 1519-1530
36. Gonzalez Oct. et al. Caloric Restriction and Chronic Inflammatory Diseases. *Oral Dis.* 2012 January ; 18(1): 16–31
37. Riedmaier E., et al. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends in Pharmacological Sciences*, Volume 34, Issue 2, 126-135, 2013
38. Tseng CH. Diabetes metformin use and colon cancer a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol.* 2012 Sep;167(3):409-16
39. Wu B., et al. Metformin inhibits the development and metastasis of ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2012 Sep;28(3):903-8
40. Williams CC, et al. Metformin Induces a Senescence-associated Gene Signature in Breast Cancer Cells. *J Health Care Poor Underserved.* 2013 Feb;24(1 Suppl):93-103
41. Patel H., et al. Differential expression of organic cation transporter OCT-3 in oral premalignant and malignant lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine* Volume 42, Issue 3, pages 250–256, March 2013
42. Ashinuma H., et al. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2012 Jul;28(1):8-14. doi: 10.3892/or.2012.1763
43. Chaudhary SC, et al. Metformin, an antidiabetic agent reduces growth of cutaneous squamous cell carcinoma by targeting mTOR signaling pathway. *Photochem Photobiol.* 2012 Sep-Oct;88(5):1149-56
44. Luo Q., et al. In vitro and in vivo antitumor effect of metformin as a novel therapeutic agent in human oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2012,12:517
45. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 1005 Association between the use of thiazolidinediones and the risk of cancer in diabetic patients
46. Koro C, Barrett S, Qizibash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 485-492.
47. Cufi S, et al. Metformin against TGFβ-induced epithelial to mesenchymal transition: from cancer stem cells to aging-associated fibrosis. *Cell Cycle.* 2010 Nov 15;9(22):4461-8
48. Βαλαβανίδης Θ. Ευσταθίου Κ. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Η Χημική ένωση του μήνα, http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_omegaFA.htm
49. *Clinical Immunology, Principles and Practice*, R.R.Rich 7nd ed.
50. *Textbook Of Biochemistry* T.M.Devlin 3rd ed

ΠΛΑΓΙΟΤΡΑΧΗΛΙΚΕΣ ΚΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΟΓΚΩΣΕΙΣ: ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ;

CYSTIC MASSES OF THE LATERAL NECK: CONGENITAL OR METASTATIC?

¹Γ. Τσινιάς, ²Α. Μπόνας., ¹Θ. Παπαδάς

¹G. Tsinias, ²A. Bonas, ¹T. Papadas

¹Ω.Ρ.Λ. Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών

¹ENT Clinic, University Hospital of Patras, Greece

²Ω.Ρ.Λ. Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αγρινίου

²ENT Clinic, General Hospital of Agrinion, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι π्लाγιοτραχηλικές κυστικές διογκώσεις αποτελούν ένα δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα για τον ωτορινολαρυγγολόγο, αφού μπορεί να αντιπροσωπεύουν τόσο καλοήθεις καταστάσεις, όπως μια συγγενής βραγχιακή κύστη όσο και νεοπλασμάτα, όπως ένα μεταστατικό καρκίνωμα στοματοφάρυγγα σε ένα κυστικά εκφυλισμένο λεμφαδένα. Η περίπτωση της νεοπλασίας είναι πιθανότερη στους ενήλικες άνω των 40 ετών, όπου η διαγνωστική προσπέλαση θα πρέπει να εστιάζει στον αποκλεισμό ενός τέτοιου ενδεχόμενου. Στα διαγνωστικά εργαλεία ανήκουν η ενδοσκόπηση, η απεικόνιση και η παρακέντηση δια λεπτής βελόνης. Ακολουθεί ανοιχτή βιοψία με διεγχειρητική λήψη ταχείων βιοψιών. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος γίνεται αυτομάτως μετατροπή της επέμβασης σε λεμφαδενικό καθαρισμό, πανεδοσκόπηση και αμυγδαλεκτομή για ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Οι κυστικές μεταστάσεις φαίνεται να οφείλονται στον σχετιζόμενο με HPV καρκίνο του στοματοφάρυγγα.

Λέξεις κλειδιά: π्लाγιοτραχηλικές κυστικές διογκώσεις, βραγχιακή κύστη, μεταστατικό καρκίνωμα στοματοφάρυγγα.

ABSTRACT

Cystic masses of the lateral neck represent a difficult diagnostic problem for the otolaryngologist, since they can represent both benign situations, like a congenital branchial cleft cyst, and a metastatic oropharyngeal carcinoma in a lymph node that has undergone cystic degeneration. The chance of a malignancy is high in the adult population over 40 years old and the diagnostic procedure in those ages should focus on the exclusion of such a diagnosis. Diagnostic tools include endoscopy, imaging and fine needle aspiration. Open biopsy follows with intraoperatively frozen section biopsies performed. In the case of positive results the procedure is turned instantly into neck dissection, panendoscopy and tonsillectomy in order to identify the primary. Cystic metastases seem to originate from the HPV related oropharyngeal cancer.

Key words: cystic masses of the lateral neck, branchial cleft cysts, metastatic oropharyngeal carcinoma.

Εισαγωγή

Οι πηλαγοτραχηλικές διογκώσεις αποτελούν συχνό εύρημα στο γενικό πληθυσμό και αντιπροσωπεύουν μεγάλο εύρος παθολογιών. Η διάγνωση εξαρτάται κατά βάση από την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει ο κάθε ασθενής. Στα παιδιά και στους νέους ανθρώπους συνηθέστερα είναι φλεγμονώδους ή συγγενούς αιτιολογίας, ενώ σε ενήλικες άνω των 40 ετών η πιθανότητα της κακοήθειας θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν. Οι πηλαγοτραχηλικές διογκώσεις μπορεί να είναι συμπαγείς ή κυστικές. Όλες οι συμπαγείς παρακεντούνται δια λεπτής βελόνης (FNA). Εξαιρέση πιθανώς αποτελούν τα παιδιά με σημεία φλεγμονής, όπου μπορούν να χορηγηθούν αντιβιοτικά και να τηρηθεί μια μικρή αναμονή. Στα παιδιά και στους νέους εφόσον είναι κυστικές και πληρούνται τα απεικονιστικά κριτήρια μπορεί, σε γενικές γραμμές, να τεθεί η διάγνωση της συγγενούς προέλευσης. Η πιο συχνή συγγενής κύστη του τραχήλου είναι η βραγχιακή κύστη. Η ίδια όμως αρχή δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται και στους ενήλικες αφού η πιθανότητα κακοήθειας είναι υψηλή και η διερεύνηση θα πρέπει να εστιάζει στον αποκλεισμό μιας τέτοιας διάγνωσης. Πολύ συχνά οι πηλαγοτραχηλικές κύστες των ενηλίκων αποτελούν μετάσταση αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας με συχνότερη προέλευση τελικά τον δακτύλιο του Waldeyer. Η διαγνωστική προσπέλαση λοιπόν θα πρέπει να είναι ενδελεχής με ενδοσκόπηση, απεικόνιση και FNA. Εφόσον αποδειχθεί κακοήθεια ακολουθούνται περαιτέρω θεραπευτικές στρατηγικές που περιγράφονται στη συνέχεια ¹.

Συγγενείς κύστες ή μεταστατικό καρκίνωμα;

Οι πηλαγοτραχηλικές κύστες στους ενήλικες θέτουν διαγνωστικό δίλημμα για τον ωτορινολαρυγγολόγο, αφού στη διαφορική τους διάγνωση περιλαμβάνονται τόσο οι καλοήθεις βραγχιακές κύστες, όσο και το μεταστατικό καρκίνωμα σε λεμφαδένες, οι οποίοι παρουσιάζουν κυστική εκφύλιση. Η κλινική διάκριση είναι συχνά δύσκολη ιδίως σε απουσία ευρημάτων που αποκαλύπτουν κάποια πρωτοπαθή εστία. Μια κυστική μάζα μπορεί να είναι το πρώτο και μόνο κλινικό εύρημα

ενός αδιάγνωστου καρκίνου. Οι βραγχιακές κύστες του τραχήλου αποτελούν συγγενείς ανωμαλίες, και είναι κατάλοιπα των βραγχιακών τόξων κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Συχνότερα προέρχονται από το 2^ο βραγχιακό τόξο και εμφανίζονται ως διογκώσεις, θύλακοι ή συρίγγια μπροστά από το στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Η διάγνωση τους στον ενήλικα τίθεται μόνο κατόπιν αποκλεισμού κακοήθειας. Με βάση τη βιβλιογραφία η επίπτωση καρκίνου εκ πηλακώδους επιθηλίου (SCC) στις πηλαγοτραχηλικές κύστες κυμαίνεται στους ενήλικες άνω των 40 ετών από 16% έως 80% ανάλογα με τις σειρές^{2,3,4}. Η πρωτοπαθής εστία αφορά το δακτύλιο του Waldeyer (παρίσθιμες, γλωσσικές αμυγδαλές και ρινοφάρυγγας) στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (72%)⁵. Είναι σύνηθες τα νεοπλασμάτα του στοματοφάρυγγα να μεθίστανται στους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες. Εξάλλου τα νεοπλασμάτα του στοματοφάρυγγα δίνουν κυστικές μεταστάσεις σε ποσοστό έως και 61%⁶. Συνεπώς ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την εξέταση της συγκεκριμένης περιοχής. Ο μηχανισμός του σχηματισμού της κύστης είναι αμφιλεγόμενος. Παρατηρείται κυστική εκφύλιση με κεντρική συλλογή κυτταρικών υπολλημάτων που θεωρείται ότι προκαλείται από αυτόματη αποδόμηση της κερατίνης εντός του λεμφαδένα σχηματίζοντας μια ψευδοκύστη ή σε άλλες περιπτώσεις αληθινή κύστη με νεόπλαστο επιθήλιο στο εσωτερικό της που επενδύεται από λεμφικά στοιχεία⁷. Κυστικές μεταστάσεις μπορούν δώσουν επίσης και τα θηλώδη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς αδένος^{8,9}. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις παρά το λεπτομερή έλεγχο δεν ανευρίσκεται εστία.

Η θεωρία της εξαλληλαγείας βραγχιακής κύστης

Η θεωρία ότι μια νεοπλασματική πηλαγοτραχηλική διογκωση οφείλεται σε εξαλληλαγή μιας βραγχιακής κύστης (branchiogenic carcinoma) προτάθηκε από τον Volkmann το 1881 και έτυχε μεγάλης αποδοχής έως περίπου το 1950. Τότε προτάθηκαν αυστηρά κριτήρια από τον Martin καθώς υπερτονίστηκε ο ρόλος της βιοψίας. Τα κριτήρια αυτά είναι τα εξής: 1. εντόπιση του όγκου στο πρόσθιο χείλος του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, 2. ιστολογικά ευρήματα συμβατά με τα χαρακτηριστικά της βραγ-

χιακής κύστης, 3. ιστολογικά ευρήματα που να αναδεικνύουν την ανάπτυξη όγκου στο επιθήλιο της κύστης, 4. μη εμφάνιση άλλου πρωτοπαθούς όγκου για 5 έτη. Οι ελάχιστες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία που να πληρούν τα παραπάνω κριτήρια καθώς και η τελική ιστολογική τεκμηρίωση που αποκαλύπτει μεταστατικά νεοπλασμάτα καθιστούν τη διάγνωση ενός καρκινώματος προερχόμενο από εξαλληγή βραγχιακής κύστης ανύπαρκτη ή εξαιρετικά σπάνια^{10,11,12,13}. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν αναθεώρηση των κριτηρίων ή και εγκατάλειψη τους¹⁴.

Διαγνωστική προσέλαση

Στα διαγνωστικά εργαλεία για τη διερεύνηση της φύσης μιας πηλαγοτραχηλικής κυστικής διόγκωσης συμπεριλαμβάνονται η ενδοσκόπηση, η απεικόνιση και η βιοψία δια λεπτής βελόνης.

Η ινοπτική ενδοσκόπηση της ανώτερης αεροπεπτικής οδού είναι μια απλή διαδικασία η οποία μπορεί να συνεισφέρει στη διάγνωση εφόσον αναγνωριστούν ύποπτες εστίες για λήψη βιοψίας. Στα αρχικά στάδια η πρωτοπαθής εστία μπορεί να μην παρουσιάζει εξέλιξη ή να είναι πολύ μικρή. Προσεκτική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει αυτές τις μικρές βλάβες καθώς και ασύμμετρες περιοχές που κρύβουν υποβλεννογονικά καρκινώματα.

Η απεικόνιση αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της διερεύνησης και περιλαμβάνει τη χρήση US, CT, MRI αναλόγως ενδείξεων, αφού θα λάβουμε πολύτιμες πληροφορίες για τη θέση και τη μορφολογία της τραχηλικής διόγκωσης και της πιθανής πρωτοπαθούς εστίας¹⁵. Η χρήση της PET-CT είναι λιγότερο αξιόπιστη από τη CT και δεν συστήνεται¹⁶.

Η FNA, παρόλο που έχει κατοχυρωθεί ως το gold standard για τη διάγνωση συμπαγών μαζών, επιδεικνύει λιγότερη διαγνωστική ακρίβεια στις κυστικές μάζες. Το ποσοστό ψευδώς αρνητικών ευρημάτων κυμαίνεται από 27-67%^{17,18}. Η διάγνωση της κακοήθειας με κυτταρολογική εξέταση εξαρτάται από την ανεύρεση άτυπων κυττάρων εκπλακώδους επιθηλίου που χαρακτηρίζονται από πυρηνική ατυπία με ή χωρίς ανώμαλη κερατινοποίηση. Η χαμηλή διαγνωστική ισχύς οφείλεται στο μικρό αριθμό κυττάρων που συλλέγονται και

τα οποία μπορεί να είναι εκφυλισμένα επιθήλια, φλεγμονώδη στοιχεία ή κυτταρικά υποηλίματα. Στην περίπτωση λοιπόν της FNA αξιολογείται μόνο το θετικό εύρημα. Εάν είναι αρνητική επαναλαμβάνει και εφόσον δεν είναι διαγνωστική ο χειρουργός μπορεί να προχωρήσει σε ανοιχτή βιοψία με τροποποίηση του χειρουργείου σε λεμφαδενικό καθαρισμό εφόσον αποδειχθεί καρκίνος διεγχειρητικά στην ταχεία βιοψία.

Νεότερες μέθοδοι δοκιμάζονται προκειμένου να βελτιώσουμε τις διαγνωστικές μας δυνατότητες όπως η DNA-κυτταρομετρία (Image cytometry DNA analysis)¹⁹ και η ανίχνευση του ιού των θηλωμάτων HPV-16 στα κύτταρα²⁰, που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τα καρκινώματα του στοματοφάρυγγα²¹. Τα αρχικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των πηλαγοτραχηλικών κυστικών διογκώσεων στους ενήλικες. Κοινό δόγμα της χειρουργικής κεφαλής και τραχήλου είναι ότι η παραβίαση του τραχήλου με απλή ανοιχτή βιοψία ή εκτομή μιας μάζας όχι μόνο καθυστερεί τη θεραπεία αλλά και θέτει σε κίνδυνο την πρόγνωση, αφού μπορεί να γίνει διασπορά των καρκινικών κυττάρων στον τράχηλο, εφόσον αυτή η μάζα αποδειχθεί τελικά νεοπλασματική. Μετά λοιπόν από τον αρχικό έλεγχο με απεικόνιση και FNA συστήνεται ανοιχτή βιοψία με διεγχειρητική λήψη ταχείων βιοψιών. Σε περίπτωση που οι ταχείες βιοψίες αποβούν θετικές γίνεται τροποποίηση της επέμβασης σε πανενδοσκόπηση, αμυγδαλεκτομή και λήψη τυφλών βιοψιών του δακτυλίου του Waldeyer για την ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας και εκτελείται λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου προκειμένου να εξαιρεθεί η μεταστατική κύστη με τους συνοδούς λεμφαδένες. Ακολούθως ο ασθενής υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία. Εναλλακτικά οι ασθενείς μπορούν αρχικά να υποβληθούν σε πανενδοσκόπηση και αμυγδαλεκτομή, μιας και η υποψία μετάστασης είναι υψηλή. Εφόσον η πανενδοσκόπηση και η αμυγδαλεκτομή είναι αρνητικές ακολουθεί εκτομή της κύστης με ταχεία βιοψία και εφόσον είναι και αυτή

είναι αρνητική γίνεται απλή εκτομή, διαφορετικά λεμφαδενικός καθαρισμός και ακτινοθεραπεία^{22,23}.

Συζήτηση

Οι πηλαγοτραχηλικές κυστικές διογκώσεις πρέπει να διερευνώνται για πιθανή ύπαρξη καρκίνου στους ενήλικες. Είναι σαφές ότι με την αύξηση της ηλικίας αυξάνει και η επίπτωση του καρκίνου, ενώ στις μικρότερες ηλικίες απομακρύνεται αυτή η περίπτωση. Η ηλικία λοιπόν του ασθενούς παίζει ενδεικτικό αλλά όχι απόλυτο ρόλο, καθώς οι ηλικιακές ομάδες που επηρεάζονται τόσο από βραγχιακές κύστες όσο και από καρκινώματα αλληλεπικαλύπτονται. Επίσης μια διογκωση του τραχήλου που προκύπτει μετά από λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού είναι ενδεικτικό σημείο άλλα όχι βέβαιο ότι αφορά μια βραγχιακή κύστη, αφού έχει δειχθεί ότι τέτοιες φλεγμαίνουσες διογκώσεις καθώς ακόμη και αποστήματα του τραχήλου μπορεί να φιλοξενούν καρκίνους²⁴. Η συνεχής βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων θα συνεισφέρει σημαντικά προς τον αποκλεισμό της περίπτωσης του καρκίνου. Εφόσον τελικά αυτές οι κύστες αποδειχθούν νεοπλασματικές φαίνεται ότι διαθέτουν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Εμφανίζονται σε μικρότερες ηλικιακά ομάδες, δεν χαρακτηρίζονται από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (κά-

νισμα, αλκόολ) και έχουν καλύτερη πρόγνωση. Κατά βάση προέρχονται από το δακτύλιο του Waldeyer. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά μοιάζουν με αυτά του σχετιζόμενου με HPV καρκίνου του στοματοφάρυγγα και διαφέρουν σαφώς από αυτά των συμπαγών μεταστάσεων^{25, 26}. Μάλιστα υποστηρίζεται ότι οι κυστικές μεταστάσεις είναι ένα φαινόμενο με προέλευση τον HPV σχετιζόμενο καρκίνου του στοματοφάρυγγα, αφού έχουν πρωτοπαθή εστία το στοματοφάρυγγα και το DNA του ιού ανιχνεύεται σε αυτές²⁷. Περαιτέρω έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη πάνω σε αυτό τον τομέα.

Συμπεράσματα

Οι κυστικές μάζες του τραχήλου στους ενήλικες θα πρέπει να θεωρούνται νεοπλασματικές μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Λεπτομερής διερεύνηση του ασθενούς με ενδοσκόπηση, απεικόνιση και παρακέντηση είναι απαραίτητη για αποκλεισμό του παραπάνω ενδεχόμενου. Η ανοιχτή βιοψία της κύστης με λήψη ταχείων βιοψιών θα καθοδηγήσει το χειρουργό κεφαλής και τραχήλου. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος εκτελείται σε λεμφαδενικός καθαρισμός, πανδοσκόπηση και αμυγδαλεκτομή για τον προσδιορισμό της πρωτοπαθούς εστίας και ακολούθι επαναπροσδιορισμός του θεραπευτικού πλάνου.

REFERENCES

1. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK. *Cummings's Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 5th ed., Mosby Elsevier. 2010. pp 1636-1642.
2. Flanagan PM, Roland NJ, Jones AS. Cervical node metastases presenting with features of branchial cysts. *J. Laryngol. Otol.* 1994; 108: 1068-71.
3. Granström G, Edström S. The relationship between cervical cysts and tonsillar carcinoma in adults. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1989; 74: 483-6.
4. Gourin CG, Johnson JT. Incidence of unsuspected metastases in lateral cervical cysts. *Laryngoscope* 2000;110: 1637-41.
5. Thompson LD, Heffner DK. The clinical importance of cystic squamous cell carcinomas in the neck: a study of 136 cases. *Cancer* 1998;82:944-956.
6. Regauer S, Mannweiler S, Anderhuber W, Gotschuli A, Berghold A, Schachenreiter J. Cystic lymph node metastases of squamous cell carcinoma of Waldeyer's ring origin. *Br J Cancer* 1999;79:1437-42.
7. Verma K, Mandal S, Kapila K. Cystic change in lymph nodes with metastatic squamous cell carcinoma. *Acta Cytol* 1995;39:478-480.
8. Seven H, Gurkan A, Cinar U, Vural C, Turgut S. Incidence of Occult Thyroid Carcinoma Metastases in Lateral Cervical Cysts *Am J Otolaryngol* 2004;25:11-17.
9. Verge J, Guixá J, Alejo M, Basas C, Quer X, De Castro J, Autonell J, Serra C. Cervical cystic lymph node metastasis as first manifestation of occult papillary thyroid carcinoma: report of seven cases. *Head Neck* 21: 370-374, 1999
10. Foss RD, et al. Malignant cyst of the lateral aspect of the neck: branchial cleft carcinoma or metastasis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:214-217.

11. Micheau C, et al. So-called branchiogenic carcinoma is actually cystic metastases in the neck from a tonsillar primary. *Laryngoscope* 1990;100:878-883.
12. Jereczek-Fossa BA, Casadio C, Jassem J, Luzzatto F, Viale G, Bruschini R, Chiesa F, Orecchia R. Branchiogenic carcinoma--conceptual or true clinico pathological entity? *Cancer Treat Rev.* 2005 Apr;31(2):106-14.
13. Briggs RD, Pou AM, Schnadig VJ Cystic metastasis versus branchial cleft carcinoma: a diagnostic challenge. *Laryngoscope.* 2002 Jun;112(6):1010-4.
14. Mallet Y, Lallemand B, Robin YM, Lefebvre JL. Cystic lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma: pitfalls and controversies. *Oral Oncol.* 2005 Apr;41(4):429-34.
15. Wong K.T, Lee Y.Y.P., King A.D., Ahuja A.T Imaging of cystic or cyst-like neck masses *Clinical Radiology* (2008) 63, 613e622
16. Ferris RL, Branstetter BF, Nayak JV. Diagnostic utility of positron emission tomography-computed tomography for predicting malignancy in cystic neck masses in adults. *Laryngoscope.* 2005 Nov;115(11):1979-82.
17. Sheahan P, O'Leary G, Lee G, Fitzgibbon J. Cystic Cervical Metastases: Incidence and Diagnosis using Fine Needle Aspiration Biopsy *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2002 127: 294
18. Ustün M, Risberg B, Davidson B, Berner A. Cystic change in metastatic lymph nodes: a common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology *Diagn Cytopathol.* 2002 Dec;27(6):387-92.
19. Nordemar S, et al. The clinical value of image cytometry DNA analysis in distinguishing branchial cleft cysts from cystic metastases of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2002;112:1983-1987.
20. Begum S, et al. Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin Cancer Res* 2003;9:6469-6475.
21. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):709-20.
22. Koch WM, et al. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:331-333.
23. Andrews PJ, Giddings CE, Su AP. Management of lateral cystic swellings of the neck, in the over 40s' age group. *J Laryngol Otol.* 2003 Apr;117(4):318-20.
24. Wang CP, Ko JY, Lou PJ. Deep neck infection as the main initial presentation of primary head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2006 Apr;120(4):305-9.
25. Goldenberg D, Sciubba J, Koch WM. Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: a distinct disease variant? *Head Neck.* 2006 Jul;28(7):633-8. Review.
26. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):781-9.
27. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, Califano JA, Tufano RP, Koch WM. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck.* 2008 Jul;30(7):898-903

Αέτιος ο Αμιδηνός

Μ. Παναγιωτοπούλου

Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

Aetius of Amida

M. Panagiotopoulou

Hellenic Society of Preventive Oncologist

Γεννήθηκε στην πόλη Άμιδα της Μεσοποταμίας (6^{ος} αι. μ. Χ.) και σπούδασε στην Αλεξάνδρεια. Άσκησε την ιατρική στην Κωνσταντινούπολη, όπου επί βασιλείας Ιουστινιανού Α΄ έγινε αρχίατρος της αυτοκρατορικής αυλής. Σε κάποια χειρόγραφα αναφέρεται και ως Κόμης Οψικίου.

Ο Αέτιος, όπως και ο Ορειβάσιος, αναφέρεται αναλυτικά στο έργο προγενέστερων ιατρών και παραθέτει αποσπάσματα συγγραμμάτων, τα οποία σε διαφορετική περίπτωση θα είχαν χαθεί όπως αυτά του Αρχιγένη, του Λεωνίδα και του Σωρανού. Επίσης, ο Αέτιος και ο Ορειβάσιος αναφέρουν και περιγράφουν πολλά φάρμακα, τα οποία πέρασαν απαρατήρητα από άλλους.

Το συγγραφικό του έργο αποτελείται από 16 βιβλία («Βιβλία ιατρικά εκκαίδεκα»), τα οποία διαιρούνται σε τέσσερα τόμους (τετραβιβλίο), και αποτελούν είδος ιατρικής εγκυκλοπαίδειας. Καλύπτουν τους περισσότερους τομείς της ιατρικής όπως παθολογία, χειρουργική, οφθαλμολογία, μαιευτική – γυναικολογία.

Ο Αέτιος θεωρείται έμπειρος χειρουργός και τα συγγράμματά του βρίθουν από πολυτίμους σχολιασμούς στο αντικείμενο καθώς και από περιγραφές διάφορων μεθόδων διενέργειας χειρουργικών επεμβάσεων. Επίσης, έχει αναφερθεί εκτεταμένα στην αντιμετώπιση των οφθαλμικών παθήσεων (Βιβλίο Ζ΄, «Περί οφθαλμικών»).

Στο σύγγραμμα του περιλαμβάνονται και αποσπάσματα (από τα ελάχιστα σωζόμενα) από τις πραγματείες του Αρχιγένη και του Λεωνίδα για τη θεραπεία του καρκίνου. Τα αποσπάσματα παρατίθενται σε μια ενότητα αφιερωμένη στα καρκινώματα και ιδιαίτερα στον καρκίνο του μαστού, όπου και αναφέρεται η μέθοδος που ακολουθούσε ο Λεωνίδας για το χειρουργείο καρκίνου του μαστού. Η αναφορά αυτή, συμπληρώνεται και με μια σειρά από επιθέματα για εξηλωμένους καρκίνους, τα οποία προέρχονται από μη σωζόμενη εργασία του Αρχιγένη, καθώς και με μια λίστα από διάφορα φάρμακα, για τη θεραπεία μη εξηλωμένων καρκίνων. Η ενότητα ολοκληρώνεται με αναφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου της μήτρας, που πιθανά, και αυτή, να προέρχεται από τον Αρχιγένη.

Σύμφωνα με τον Hamilton, ο Αέτιος περιγράφει τους λυκανθρώπους ή κυνανθρώπους, για τους οποίους ο Ορειβάσιος είχε αναφερθεί πρώτος, ως άτομα που νοσούντα από αυτή την φρικτή παραφροσύνη, όχι μόνο περιφέρονταν τη νύχτα μιμούμενοι τους λύκους και τους σκύλους, αλλά είχαν και τη συνήθεια να παραβιάζουν τους τάφους. Στα πόδια τους είχαν εξηλώσεις είτε από συχνές πτώσεις είτε από δήγματα σκύλων. Επίσης, σχολιάζει ότι οι επιθέσεις ήταν πιο συχνές κατά τον μήνα Φεβρουάριο.

REFERENCES

1. William Hamilton, M.B. The History of Medicine, Surgery and Anatomy, from the creation of the world to the commencement of the nineteenth century, Vol I. Henry Colburn and Richard Bentley, London, 1831
2. Classical dictionary, Ancient authors, Greeks and Romans, New York, Harper & Brothers Publishers, 1855
3. Κ. Γεωργακόπουλος, Αρχαίοι Έλληνες Ιατροί. Αθήναι, 1998
4. Karpozilos A., Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek Antiquity. Eur J Cancer. 2004 Sep; 40 (14): 2033-40



ΕΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΠΟ...

τους ιθαγενείς της Κεντρικής Αμερικής

ARTISTIC INTERVENTIONS BY...

the natives of Mesoamerica

Η τέχνη και η ιστορία της αρχαίας Κεντρικής και Νότιας Αμερικής ορίζεται συνήθως ως προ-Κολομβιανή, υποδεικνύοντας τις εξελίξεις πριν την άφιξη των Ισπανών, τον 16^οαι. Μέχρι τότε, πολλοί πολιτισμοί είχαν ανθίσει και παρακμάσει. Η επίσημη χρονολογία της Κεντρικής Αμερικής χωρίζεται σε τρεις περιόδους: στη Προκλασική (2000π.Χ.-300μ.Χ.), τη Κλασική (300-900μ.Χ.) και τη Μετακλασική (900μ.Χ.-1521).

Στο προ-Κολομβιανό κόσμο, οι τέχνες λειτουργούσαν ως σύστημα επικοινωνίας, σύμβολο πλούτου και δύναμης, και ως έκφραση θρησκευτικών δοξασιών. Κοιτίδα του πολιτισμού της Κ. Αμερικής θεωρείται ο πολιτισμός των **Ολμέκ** (1500-400π.Χ.). Σε βασικές τοποθεσίες των Ολμέκ (Σαν Λορέντζο, Λα Βέντα) έχουν βρεθεί κολλοσσιαίες κεφαλές από βασάλτη, τοιχογραφίες σε σπηλιές, κεραμικά ειδώλια, και γλυπτά από νεφρίτη είτε σε σχήμα πέλεκυ είτε απεικονίζοντας μορφές με χαρακτηριστικά ανθρώπου και ζώου (σύνηθες θέμα στη Κ. Αμερική, πιθανά συνδέονταν με την πεποίθηση ότι οι ιερείς υποβάλλονταν σε μεταμορφώσεις). Ο πολιτισμός που αναπτύχθηκε στο **Δυτικό Μεξικό**, είναι γνωστός για τα πήλινα γλυπτά του, προερχόμενα κυρίως από ταφικά μνημεία (τάφοι στη Κολίμα). Πρόσφατα, ανακαλύφθηκαν και κτιριακές δομές όπως εξέδρες με διαζώματα και γήπεδα. Γήπεδα και μπάλες από καουτσούκ έχουν βρεθεί σε πολλά μέρη. Χρησιμοποιούνταν για ένα δημοφιλές άθλημα τύπου ποδοσφαίρου, το οποίο, πέραν του ψυχαγωγικού σκοπού του, θεωρείται ότι συνδεόταν με θρησκευτικές πεποιθήσεις και τη μυθολογία (έπος των Μάγια Popol Vuh). Με τον όρο **Τεοτιουακάν** εννοείται η τοποθεσία αηλιά και ο πολιτισμός που αναπτύχθηκε στη Κοιλάδα του Μεξικού (150π.Χ.-750μ.Χ.). Η Τεοτιουακάν (Πόλη των Θεών) αποτέλεσε ένα από τα σημαντικότερα πολιτισμικά, οικονομικά και θρησκευτικά κέντρα της Κ. Αμερικής. Η πόλη διαιρείται σε πολυάριθμους τομείς από κάθετους και οριζόντιους άξονες, και θεωρείται ότι αστρονομικά φαινόμενα κατεύθυναν το προσανατολισμό της πόλης και των πυραμίδων. Εδώ συναντάμε, σε εξελιγμένη μορφή, τη διάταξη ναός-πυραμίδα-πλατεία, χαρακτηριστική των μετέπειτα πολιτισμών της Κ. Αμερικής. Στη «Λεωφόρο των Νεκρών», βρίσκεται η μεγαλύτερη κατασκευή της πόλης, η «Πυραμίδα του Ήλιου», η «Πυραμίδα της Σελήνης» καθώς και ο ναός του Κετζαλκοάτλ, ο οποίος ξεχωρίζει για τα γλυπτά του. Οι δρόμοι και τα κτίρια ήταν βαμμένα με ζωηρά χρώματα και περίτεχνες τοιχογραφίες, οι οποίες απεικόνιζαν κυρίως θεότητες, τελετουργικές πράξεις, πομπές ιερέων, πολεμιστών (ξεχωρίζουν αυτές του οικιστικού συγκροτήματος Τεπαντίτλα). Η απαρχή του πολιτισμού των **Μάγια** τοποθετείται στην Προκλασική εποχή (~600π.Χ.), ο οποίος έφθασε στο ζενίθ του την περίοδο 200-900μ.Χ. Οι Μάγια δημιούργησαν τεράστια αστικά συγκροτήματα με βαθμιδωτές πυραμίδες-ναούς, παλάτια, πλατείες, γήπεδα και κατοικίες. Είχαν εξελιγμένες γνώσεις μαθηματικών, αστρονομίας και μηχανικής, και επιτόνησαν ένα περίπλοκο ημερολόγιο. Ήταν οργανωμένοι σε αυτόνομες πόλεις-κράτη, οι οποίες βρίσκονταν μεταξύ τους σε συνεχείς διαμάχες. Η τέχνη λειτουργούσε ως μέσο προβολής της δύναμης και της αίγλης της άρχουσας τάξης, η οποία απεικονίζεται με πολυτελείς ενδυμασίες με φτερά, δέρμα ιαγουάρου και νεφρίτη. Έχουν βρεθεί, επίσης, πολλά κεραμικά αγαλματίδια, τα οποία απεικονίζουν διάφορους τύπους ανθρώπων και δραστηριοτήτων. Στη ζωγραφική, χρησιμοποιούσαν το ονομαζόμενο «Μπλε των Μάγια», ένα συνδυασμό δεδομένου είδους πηλού και του ινδοκοφόρου φυτού (εκπληκτικές είναι οι τοιχογραφίες στο Μπόναμπακ).



Παίκτης ποδοσφαίρου, Μάγια, νήσος Jaina, Μεξικό, 700-900μ.Χ. Εθνικό Μουσείο Ανθρωπολογίας, Πόλη του Μεξικού.

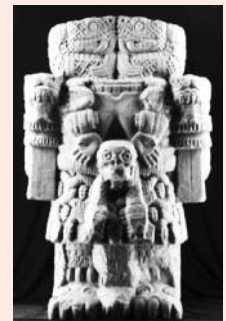


Η πυραμίδα με τις 365 εσοχές, Κλασική Βερακρούζ, Ελ Τατζίν, Μεξικό, 6ος αι. μ.Χ.

Χαρακτηριστικές τοποθεσίες του πολιτισμού τους είναι το Κοπάν, το Παλένκε και το Τικάλ. Στο Κοπάν βρίσκεται πλήθος ιερογλυφικών επιγραφών και πολύ καλά διατηρημένα μνημεία. Στο Παλένκε, στο «Ναό των Επιγραφών», βρέθηκαν οι δύο μεγαλύτερες επιγραφές των Μάγια. Ο ναός έχει εννέα επίπεδα, όσα και αυτά του Κάτω Κόσμου σύμφωνα με τις δοξασίες των Μάγια. Στο Τικάλ υπήρχαν περίπου 3.000 κτίσματα. Από τα πιο εξέχοντα μνημεία, είναι η πυραμίδα-ναός του «Μεγάλου Ιαγουάρου» (εννέα διαζώματα). Όταν ο πολιτισμός των Μάγια άρχισε να παρακμάζει (~9^{ος} αι.), οι περισσότεροι εγκατέλειψαν τις πόλεις με προορισμό τη Γιουκατάν. Στη Κλασική Περίοδο ανήκουν και οι **Ζαποτέκοι**, στη Μόντε Αλμπάν, Οαζάκα, οι **Μιξτέκοι**, επιδέξιοι χρυσοτέχνες, με μεγάλη φήμη στα ψηφιδωτά με τυρκουάζ λίθους και ο πολιτισμός της **Κλασικής Βερακρούζ**, με κύρια τοποθεσία το Ελ Τατζίν, όπου βρίσκεται πυραμίδα με 365 εσοχές συνολικά στις τέσσερις πλευρές της, - όσες και οι ημέρες του έτους, η οποία και συγκαταλέγεται στα μνημεία της Κ. Αμερικής που συνδέονται με την αστρονομία και τις ημερολογιακές μετρήσεις. Μετά την κατάρρευση των πολιτισμών της Κλασικής Περιόδου, οι Μάγια και οι Τολτέκοι, διαδραμάτισαν κάποιο ρόλο έως την έλευση των Αζτέκων. Στη Γιουκατάν, οι **Μάγια**, πειραματίστηκαν στη κατασκευή οικοδομών και υλικών. Σημαντικά οικοδομήματα είναι η πυραμίδα-ναός Castillo, με εννέα επίπεδα και σύνολο 365 σκαλοπάτια, και το Καρακόλ (κοχλίας), ένας κυλινδρικός πύργος, που πιθανά χρησιμοποιούσαν ως αστεροσκοπείο (βρίσκονται στη Τσίτσεν Ιτζα). Οι **Τολτέκοι** (950-1200μ.Χ.) εισέβαλαν από τα βόρεια και εγκαταστάθηκαν στο κεντρικό Μεξικό. Είχαν πολύ καλή πολιτική και στρατιωτική οργάνωση, και ήταν άριστοι τεχνίτες και γεωργοί. Η πρωτεύουσά τους, Τούλα, εγκαταλείφθηκε το 1180μ.Χ., για άγνωστους λόγους. Χαρακτηριστικό του στρατιωτικού καθεστώτος των Τολτέκων είναι οι πέτρινοι γιγάντιοι πολεμιστές, στη κορυφή της αναστηλωμένης «Πυραμίδας Β». Στην «**Ενδιάμεση περιοχή**» (μεταξύ Κεντρικής και Νότιας Αμερικής) συναντάμε τα πιο πρώιμα κεραμικά της Αμερικής, απίστευτη ποικιλία από πήλινα αγγεία και εδώλια, γλυπτά από πέτρα και νεφρίτη και αξιοθαύμαστα χρυσοτεχνήματα (π.χ. Β. Κολομβία, **Ταϊρόνα**, 1000μ.Χ.). Ο τελευταίος πολιτισμός της Κ. Αμερικής ήταν αυτός των **Αζτέκων** (1325-1521μ.Χ.). Έχτισαν την πρωτεύουσά τους, την Τενοχτιτλάν, στη λίμνη Τεξκόκο, ακολουθώντας μια προφητεία. Η πόλη, χωριζόταν σε ζώνες και επιμέρους χωροταξικά διαμερίσματα και η μεταφορά γινόταν μέσω καναλιών. Ήταν γεμάτη οικοδομήματα, πλατείες και κήπους, και αποτελούσε μια τεράστια αγορά με συνεχή δραστηριότητα. Στο κέντρο της υπήρχε ο «Μέγας Ναός», ναός-πυραμίδα στην κορυφή της οποίας βρισκόνταν δίδυμοι ναοί αφιερωμένοι σε δύο θεότητες (εκεί γίνονταν ανθρωποθυσίες, μια πρακτική με μακρά ιστορία στη Κ. Αμερική-Ολημέκ, Τεοτιουακάν, Μάγια). Η ποιότητα της τέχνης των Αζτέκων θεωρείται καταπληκτική και το ύφος της γλυπτικής τους μοναδικό. Δημιούργησαν αγάλματα, εξαιρετικά είδη κεραμικής, χρυσοτεχνίες και τυρκουάζ ψηφιδωτά. Γνωστή είναι η «πέτρα του ήλιου», που συχνά ονομάζεται ημερολόγιο των Αζτέκων, για την οποία έχουν διατυπωθεί πλήθος ερμηνειών. Το 1519 έγινε η πρώτη επαφή με τους Ισπανούς. Το 1521, η αυτοκρατορία των Αζτέκων κατέρρευσε. Από την Ισπανική καταστροφή διασώθηκαν και κάποια χειρόγραφα από τους Μάγια και τους Μιξτέκους, και από την περιοχή Πουέμπλα [συλλογικά το είδος ονομάζεται Mixteca-Puebla, (Borgia Group)].



Παντατίφ σε μορφή ανθρώπου-νυχτερίδας, Ταϊρόνα, Β.Α. Κολομβία, 1000μ.Χ. Μетроπολιτικό Μουσείο Τέχνης, Ν.Υ.



Κοατλίκουε, Θεά Γη, Αζτέκοι, Τενοχτιτλάν, Μεξικό, 1487-1520, Εθνικό Μουσείο Ανθρωπολογίας, Πόλη του Μεξικού.

REFERENCES

1. Fred S. Kleiner. Gardner's Art through the Ages, Non - Western perspectives, 13th Ed., 2010, Wadsworth, Boston, USA
2. Museo Nacional De Antropologia, Mexico City, <http://www.mna.inah.gob.mx/>

Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

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 προσπέλασης.

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 τραπέζων, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Σύνταξη 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.

- 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.
- 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.
- 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 τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντομης 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».
- 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 πλεονά 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 απρεπιτάνη. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Συγχρόνηση με πιμοζιδή, τερφεναδίνη, ασεμιζόλη 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 τους 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, σιρόλιμους, 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 συνιστάται 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, φαινοϊνίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή ο συνδυασμός οδηγεί σε μειώσεις των συγκεντρώσεων της απρεπιτάνης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (Hypericum perforatum) δεν συνιστάται. Η ταυτόχρονη χορήγηση του EMEND με δραστικές ουσίες οι οποίες προκαλούν αναστολή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελλιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, και αναστολείς πρωτεασών) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της απρεπιτάνης στο πλάσμα. Το EMEND περιέχει σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορίσης της γαλακτικής-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας ινβερτάσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Τα δεδομένα ασφαλείας της απρεπιτάνης είχαν αξιολογηθεί περίπου σε 5.300 άτομα. Ανεπιθύμητες ενέργειες, που θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ότι σχετίζονται με το φάρμακο είχαν αναφερθεί περίπου σε 17 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάνης σε σύγκριση περίπου με το 13 % των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία (ΙΕΧ). Η απρεπιτάνη διεκόπη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 0.6 % των ασθενών που έλαβαν δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάνης 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 απρεπιτάνη σε σύγκριση περίπου με 15 % των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Η απρεπιτάνη διεκόπη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 0.7 % των ασθενών που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα απρεπιτάνης 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 απρεπιτάνης από ότι σ' αυτούς που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία ήταν: λόξυγας (4.6 % έναντι 2.9 %), εξασθένηση/κόπωση (2.9 % έναντι 1.6 %), αύξηση της αιμοτρανσφεράσης 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 με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν δοσολογικό σχήμα απρεπιτάνης από ότι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν 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 απρεπιτάνης 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 < 1/10,000 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, υπονατραμία, 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, αναιμία	όχι συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη μη φυσιολογικά όνειρα, γνωστική διαταραχή, λήθαργος, υπνηλία	συχνή όχι συχνή
Όφθαλμικές 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, διαπυρρίνιο δωδεκαδακτυλικό έλκος, ναυτία *, έμετος*, παλινδρόμηση οξέος, δυσγευσία, επιγαστρική δυσανεξία, επίμονη δυσθεράπευτη δυσκοιλιότητα, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, εντεροκολίτιδα, μετεωρισμός, στοματίτιδα, κοιλιακή διάταση, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κολίτιδα	συχνή όχι συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	πολυουρία, δυσουρία, πολλακισουρία	όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, ακμή, φωτοευαίσθησία, υπεριδρώση, λιπαρό δέρμα, κνησμός, δερματική βλάβη κνιδιωτικό 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
Άγγειακές διαταραχές	έξαψη	όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένηση/κόπωση οίδημα, θωρακική δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, δίψα, ρίγη, διαταραχή στο βάδιωμα.	συχνή όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές:	απτοπροσανατολισμός, 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 Πολυλαπών-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 απρεπιτάνη (40 mg) για μετεγχειρητική ναυτία και εμετό και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με ονδανσετρόνη: άλγος, της άνω κοιλίας, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, δυσαρθρία, δύσπνοια, υπαισθησία, αίσπνια, 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 απρεπιτάνης : 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 απρεπιτάνη που έκανε χημειοθεραπεία καρκίνου. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση αγγειοοίδηματος και κνιδίωση ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ένα ασθενή που λαμβάνει απρεπιτάνη 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 (αγνωστού συχνότητας): Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: κνησμός, εξάνθημα, κνιδίωση. 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[®]

(aprepitant, MSD)

Ανώτερη Πρόληψη από την Αρχή^{1,2}

Μειώστε τη Ναυτία
και τον Έμετο
από Χημειοθεραπεία
πριν αρχίσει¹



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^ο χλμ. Θεσ/νίκης Θέρμης (Στ. Καζαντζίδη 47) 570 01 Πυλαία,
Τηλ.: 2310 863634, Fax: 2310 86 36 87, www.merck.com

