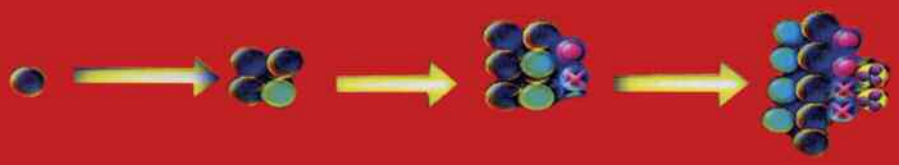
Τόμος 7, Τεύχος 2, Ιούλιος - Δεκέμβριος 2013

ISSN: 1790-6970

CANCER PREVENTION

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.

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο
ΚΕΜΠ.ΑΘ
Αριθμός Άδειας
4149

ΟΜΑΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΟΛΗ

ΕΛΤΑ
Hellenic Post

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.

Illuminating the FOLATE RECEPTOR as a potential biomarker[1,2]

- The folate receptor is expressed on certain tumor cells, such as ovarian, breast, and lung; and some normal tissue, such as the kidneys, lungs, and choroid plexus.[3]
- While some cancerous lesions demonstrate the presence of the folate receptor, others do not.[4]
- In vivo diagnostic tests are in development to identify the presence or absence of folate receptors in lesions.[4]

References: 1. Leamon CP. Folate-targeted drug strategies for the treatment of cancer. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9(12):1277–1286. **2.** Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN Task Force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(suppl 5): S-1–S-33. **3.** Parker N, Turk MJ, Westrick E, et al. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. Anal Biochem. 2005;338(2):284–293. **4.** Elnakat H, Ratnam M. Role of folate receptor genes in reproduction and related cancers. Front Biosci. 2006;1(11):506–519.

MSD Oncology
ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος,
Τηλ.: 210 9897300
INTERNET: www.msd.gr

MSD

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

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία
Ορειβασίου 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.

Διαχείριση καταχωρήσεων: ets Events & Travel Solutions
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

Περιεχόμενα

Contents

Editorial

Κερδίζουμε τον «πόλεμο» έναντι του καρκίνου;

Are we winning the "War on Cancer"?

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

Η υπογραφή του νόμου με την ονομασία «National Cancer Act», το 1971, από τον τότε Πρόεδρο των ΗΠΑ Richard Nixon, χαρακτηρίστηκε ως κήρυξη του «πολέμου έναντι του καρκίνου» («War on Cancer»), και κατέστησε ουσιαστικά τον πόλεμο αυτόν εθνική προτεραιότητα για τις ΗΠΑ. Με την επέτειο των 40 ετών από τότε, το 2011, δημοσιεύθηκε εκτενής αρθρογραφία για το αν τελικά κερδίζουμε ή χάνουμε αυτόν τον πόλεμο. Η επέτειος ναι μεν έδωσε το έναυσμα για πολλαπλά δημοσιεύματα όμως πιστεύω ότι το θέμα αυτό απασχολεί συνεχώς και εμάς τους ιατρούς που προσπαθούμε καθημερινά να προσφέρουμε ότι καλύτερο στον ογκολογικό ασθενή, και τους κυβερνόντες και τους ασφαλιστικούς οργανισμούς που πρέπει να ανταπεξέλθουν στα υψηλά κόστη της αντικαρκινικής φροντίδας αλλά και τους απλούς πολίτες που αναρωτιούνται αν μπορούμε να κερδίσουμε ένα τέτοιον αγώνα.

Στην αρθρογραφία οι απόψεις διίστανται παρότι στην ανάλυσή τους υπάρχουν κοινά σημεία. Πράγματι, αν κάποιος δει τα συνολικά στατιστικά της επίπτωσης και θνητότητας του καρκίνου τότε θα πει ότι μάλλον χάνουμε τον πόλεμο. Από την άλλη θα μπορούσαμε να πούμε ότι π.χ. το ποσοστό θνητότητας του καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ μειώθηκε κατά 2% ανά έτος μεταξύ του 1990 και 2006.

Κάνοντας μια αναδρομή στα 40, και πλέον, χρόνια αναμφισβήτητα έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές εξελίξεις στη γνώση μας για τον καρκίνο, και ουσιαστικά στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία του. Η συνειδητοποίηση ότι οι γονιδιακές βλάβες και μεταλλάξεις προκαλούν καρκίνο ήταν μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις και αυτή που άνοιξε το δρόμο για τις στοχευμένες θεραπείες, οι οποίες μαζί με νεότερα χημειοθεραπευτικά και νέους συνδυασμούς αυτών, με νεότερα υποστηρικτικά, νέους τρόπους χορήγησης αλλά και γενικότερα βελτιωμένες στρατηγικές χρήσης όλων αυτών έχουν οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της ποιότητας και της ποσότητα της ζωής των ογκολογικών ασθενών. Αφετέρου οι τεχνικές πρόληψης και πρώιμης ανίχνευσης έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα σε κάποιους τύπους καρκίνου (π.χ. καρκίνος τραχήλου μήτρας) που μάλιστα έχουν λοιμώδη αιτιολογία στη βάση τους. Ο ρυθμός εξέλιξης σε όλους τους τομείς της Ογκολογίας είναι σήμερα πιο ταχύς από ποτέ.

Μη ξεχνάμε ότι ανάμεσα στις πολλές μάχες που κερδίσαμε συγκαταλέγεται και το ότι σήμερα υπάρχουν πολλές περισσότερες διαθέσιμες ογκολογικές υπηρεσίες σε σχέση με το παρελθόν, είτε αυτές είναι στον ιδιωτικό ή στο δημόσιο τομέα, και οι ογκολογικοί ασθενείς έχουν άμεση πρόσβαση σε αυτές, όπως και το ότι τα διάφορα ασφαλιστικά μοντέλα παρέχουν κάλυψη για την αντικαρκινική φροντίδα, τουλάχιστον μέχρι σήμερα. Όλα τα παραπάνω λοιπόν πιστεύω ότι είναι πολύ ελπιδοφόρα μηνύματα υπέρ του αγώνα έναντι του καρκίνου.

Όμως, συνέπεια και υπό το βάρος της κρίσης, η δημόσια πολιτική ασφάλισης και τα μοντέλα αποζημίωσης μεταβάλλονται συνεχώς, προκαλώντας αβεβαιότητες σε γιατρούς και ασθενείς, αναφορικά με τη διαθεσιμότητα των κατάλληλων θεραπειών στο μέλλον, ιδιαίτερα τώρα με την εισαγωγή των δαπανηρών στοχευμένων θεραπειών. Επίσης,

υπολογίζοντας και τη συνεχώς αυξανόμενη ανεργία, και κατ΄ επέκταση την ανυπαρξία ασφαλιστικής κάλυψης και τη μείωση των εσόδων των ασφαλιστικών ταμείων, προκαλούνται περαιτέρω προβληματισμοί. Όλα αυτά επηρεάζουν και την ύπαρξη ιδιωτικών μονάδων, οι οποίες πιέζονται να λειτουργήσουν σε περιβάλλον τεράστιας αβεβαιότητας με δυνητική συνέπεια τη μείωση των παρεχόμενων υπηρεσιών. Το γεγονός της λειτουργίας, ενός μόνο, ουσιαστικά, ασφαλιστικού φορέα στη χώρα μας, δεν αφήνει εναλλακτική σε οτιδήποτε αυτός αποφασίσει, και είναι αυτός που επιβάλει τους κανόνες στην αγορά, δυσχεραίνοντας περαιτέρω τη διατήρηση των ιδιωτικών δομών δεδομένου ότι, όπως είναι γνωστό, υπάρχει σταθερή σχέση ανταγωνισμού μεταξύ ιδιωτικών και δημόσιων δομών.

Τα παραπάνω ισχύουν και για την πρόσβαση σε προληπτικές εξετάσεις, των οποίων η ασφαλιστική κάλυψη συνεχώς μειώνεται. Το θέμα της πρόληψης του καρκίνου, είναι ένα ευρύτερο πρόβλημα, ουσιαστικά της δημόσιας πολιτικής υγείας, η οποία δεν επενδύει σοβαρά στην πρόληψη. Ως γνωστό, τα οφέλη της πρόληψης είναι μακροπρόθεσμα, και θα πρέπει να επενδύσουμε σήμερα σε αυτή ώστε στο μέλλον να καρπωθούμε τα οφέλη της και σε οικονομικό επίπεδο και σε επίπεδο απώλειας ατόμων, ιδιαίτερα τώρα που η κρίση συνεχώς βαθαίνει καθιστώντας αβέβαιο το μέλλον.

Ένα άλλο τεράστιο πρόβλημα, είναι η σοβαρή κωλυσιεργία που παρατηρείται στην εφαρμογή των νόμων, π.χ. για τα Ογκολογικά Συμβούλια, τις Ογκολογικές Επιτροπές, καταγραφή περιστατικών καρκίνου, κτλ., - νόμοι και δομές που είτε είναι ανύπαρκτοι είτε στήνονται μόνο για το θεαθήναι γιατί πρέπει να εξυπηρετηθούν κάποια μικροσυμφέροντα. Και αυτό εκπορεύεται από τη μικρόψυχη κοντόφθαλμη και περιορισμένη γνώση, πολιτική και ανεπάρκεια των εκάστοτε μέχρι τώρα διοικήσεων των υγειονομικών δομών. Αντί να λειτουργούν οι παραπάνω δομές, που θα βελτιώσουν ουσιαστικά τις παρεχόμενες ογκολογικές υπηρεσίες και θα διασφαλίσουν ότι ο ασθενής έλαβε την βέλτιστη αντιμετώπιση με το μικρότερο δυνατό κόστος, οι διοικήσεις αδρανούν και «προβληματίζονται οι μεγαλοεγκεφαλοι» πως θα τα βγάλουν πέρα με τα κόστη των ογκολογικών ή των δείνα ασθενών, τα οποία συνεχώς αυξάνονται. Κανείς όμως δεν σκέφτηκε να δει ότι όταν δεν εφαρμόζουμε τα διεθνή στάνταρντ και αν δεν προβούμε σε ουσιαστικές μεταρρυθμίσεις, δεν πρόκειται ποτέ να φτάσουμε σε ένα υγειονομικό σύστημα τύπου Σκανδιναβίας, που έχει το ελάχιστο κόστος και την ανώτατη παροχή υπηρεσιών σε όλο τον κόσμο. Είναι λοιπόν διαρθρωτικό το πρόβλημα.

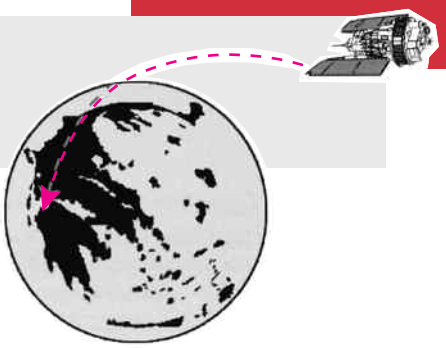
Οι κεφαλαιώδεις αλλαγές στον τρόπο οργάνωσης και παροχής αντικαρκινικής φροντίδας γίνονται ολοένα και πιο αναγκαίες, σήμερα μάλιστα που η γνώση μας για την βιολογία του καρκίνου έχει φτάσει σε ένα επίπεδο που μπορούν να οργανωθούν ορθολογιστικά θεραπευτικά μοντέλα έναντι ειδικών στόχων, ενισχύοντας σοβαρά την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας την τοξικότητα, αυξάνοντας βέβαια το κόστος του τελικού προϊόντος – φαρμάκου. Άρα είναι αδήριτη ανάγκη η κατά λέξη εφαρμογή των μοντέρνων τρόπων διοίκησης των υγειονομικών μονάδων όπως ακριβώς γίνεται στις προχωρημένες κοινωνίες της δύσης μακριά από φαβοριτισμός και ένοχες ανεπάρκειες.

Προσωπικά ως Ογκολόγος που υπηρετεί την Ογκολογία 30 χρόνια, πιστεύω ότι σαφώς και έχουμε κερδίσει σοβαρές μάχες. Σαφώς βρισκόμαστε στον ορθό δρόμο. Θυμάμαι όταν ξεκίνησα, στα χέρια μου είχα ελάχιστα όπλα, σε θεραπευτικό και υποστηρικτικό επίπεδο, και όλα αυτά τα χρόνια γέμισα με όπλα στη καθημερινή πρακτική και αντιμετωπίζω προβλήματα τα οποία τότε που ξεκίνησαν που φάνταζαν ανυπέρβλητα.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι έχουμε κάνει προόδους και έχουμε κερδίσει μάχες στον πόλεμο έναντι του καρκίνου. Τα «όπλα» είναι στη θέση τους και αυξάνονται σε εξειδίκευση και ακρίβεια έτσι ώστε ο καρκίνος να καταστεί μια πραγματικά χρόνια νόσος εάν δεν καταφέρουμε να φτάσουμε στην ίαση. Πιθανά να μην έχει τόση μεγάλη σημασία να φτάσουμε στην ίαση, κοινωνικά, διότι αν καταφέρουμε και ξεπεράσουμε το μέσο όρο ζωής από θνητότητα άλλων αιτιών και των καρκινοπαθών, τότε λύσαμε το πρόβλημα στη πράξη χωρίς να φτάσουμε στην ίαση του καρκίνου.

Το πρώτο στάδιο του πολέμου που ενέπλεκε την επιστημονική ανάπτυξη, εξέλιξη και γνώση μηχανισμών, έχει ήδη πραγματοποιηθεί και οι βάσεις έχουν τοποθετηθεί. Είναι θέμα πλέον μεθοδολογίας και κόστους. Το επόμενο στάδιο είναι η εφαρμογή αυτής της γνώσης μέσω ορθολογικού μοντέλου, οικονομικού και κοινωνικού, που έχει αποδείξει στην πράξη τη αποτελεσματικότητά του και που θα επιβεβαιώνεται συνεχώς η απόδοσή του στη σύγχρονη ελληνική πραγματικότητα.

Εδώ θα πρέπει να λάβουμε υπόψη και το θέμα επενδύσεων. Κάποιοι υγιώς σκεπτόμενοι οικονομολόγοι – κοινωνιολόγοι θα μας πουν ότι οι επενδύσεις θα πρέπει να στραφούν σε άλλους τομείς ώστε να υπάρξει εργασία και να παραχθεί προϊόν, το οποίο θα κερδηθεί ή θα μοιραστεί για να επιβιώσει η κοινωνία γενικότερα. Προσωπικά θα απαντούσα ότι και οι επενδύσεις στο τομέα της υγείας είναι και επένδυση γενικότερης ανάπτυξης και μοχλός οικονομικής ευμάρειας και απασχόλησης. Γιατί αν το άτομο πληρώνει για όλα τα πράγματα στη ζωή του και αγοράζει μέχρι και «σκουπίδια», σίγουρα ευχάριστα, θα αγοράσει υπέρ του πρώτου αγαθού της ζωής του δηλαδή την ίδια του την υγεία.



Μ. Σουγλέρη, 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.

Διατροφή πλούσια σε ντομάτα μπορεί να μειώσει το ρίσκο για καρκίνο του μαστού

Είναι γνωστό ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρίσκονται σε υψηλότερο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού όμως νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η υιοθέτηση διατροφής πλούσιας σε ντομάτες μπορεί να μειώσει το ρίσκο. Τα δεδομένα της μελέτης δημοσιεύθηκαν στο Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, η οποία διεξήχθη στο Rugers University.

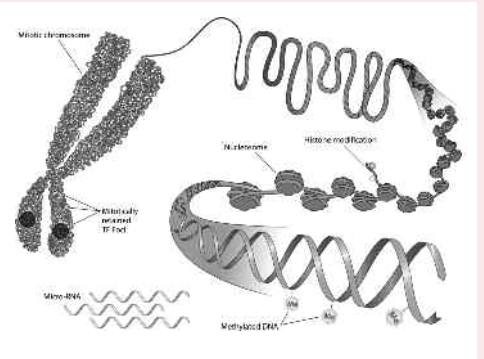
Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνει περαιτέρω με την αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), όμως με τα νεότερα αυτά δεδομένα υποδεικνύεται ότι το ρίσκο μπορεί να μειωθεί υιοθετώντας μια διαφορετική διατροφή. Στη μελέτη αναλύθηκαν δεδομένα από 70 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα οποία συλλέχθηκαν σε ένα διάστημα των 20 εβδομάδων. Στις 10 πρώτες εβδομάδες οι συμμετέχουσες ακολούθησαν διατροφή πλούσια σε ντομάτες, συγκεκριμένα έπρεπε να καταναλώνουν ημερησίως κατ' ελάχιστον 25mg λυκοπένης, ένα αντιοξειδωτικό το οποίο συναντάται στις ντομάτες και άλλα φρούτα και λαχανικά. Τις υπόλοιπες 10 εβδομάδες, ακολουθήθηκε διατροφή πλούσια σε σόγια, συγκεκριμένα έπρεπε να καταναλώνουν ημερησίως κατ' ελάχιστον 40g πρωτεϊνών σόγιας. Επίσης, ζητήθηκε από όλες τις συμμετέχουσες η αποφυγή κατανάλωσης προϊόντων σόγιας ή ντομάτας για 2 εβδομάδες πριν από την κάθε διατροφή της μελέτης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όταν οι γυναίκες ακολουθούσαν τη διατροφή με τη ντομάτα, παρουσίαζαν αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης κατά 9%. Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων λίπους και του σακχάρου του αίματος. Η επίδραση δε αυτή ήταν πιο εμφανής στις γυναίκες με χαμηλότερο ΔΜΣ. Αντίθετα, η διατροφή με τη σόγια οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης. Τα χαμηλά επίπεδα της σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο παχυσαρκίας και ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη.

Οι υπεύθυνοι σχολιάζουν ότι τα ευρήματά τους υποδεικνύουν ξεκάθαρα τα οφέλη της κατανάλωσης υψηλής ποσότητας ντομάτας και προϊόντων της ακόμα και σε μικρό χρονικό διάστημα. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, τα οποία είναι πλούσια σε αναγκαία διατροφικά στοιχεία, βιταμίνες και ανόργανες ουσίες και φυτοχημικά όπως η λυκοπένη, επιφέρει σημαντικά οφέλη. Πιστεύουν δε ότι η τακτική κατανάλωση τουλάχιστον της προταθείσας ημερήσιας ποσότητας φρούτων και λαχανικών θα προάγει την πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε πληθυσμό με ρίσκο. Επίσης, υπογραμμίζουν τη σημασία της πρόληψης της παχυσαρκίας, αφού η διατροφή πλούσια σε ντομάτα είχε μεγαλύτερη επίδραση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στις γυναίκες με υγιές σωματικό βάρος.

Breast cancer/Nutrition News, 23/12/2013

Επιγενετική: Μια νέα συσχέτιση μεταξύ διατροφής και καρκίνου



Σε ανασκόπηση με τίτλο «Epigenetics: A new link between nutrition and cancer» που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nutrition and Cancer: An International Journal διερευνούνται οι πιθανές επιδράσεις της διατροφής στην γονιδιακή έκφραση μέσω επιγενετικών μηχανισμών. Η διευκρίνιση της επίδρασης της διατροφής στους επιγενετικούς μηχανισμούς μπορεί να βοηθά στην πρόβλεψη της προδιάθεσης ενός ατόμου να εμφανίσει καρκίνο, στην παροχή διατροφικών συστάσεων ή στην παροχή θεραπευτικών εφαρμογών με φυσικά συστατικά έναντι του καρκίνου.

Οι επιγενετικές αλλαγές είναι κληρονομικές και πιθανές αναστρέψιμες αλλαγές της γονιδιακής έκφρασης, οι οποίες δεν απαιτούν αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Οι κύριοι μηχανισμοί του επιγενετικού ελέγχου είναι η μεθυλίωση του DNA, τροποποίηση ιστόνης, και αποσιώπηση του RNA. Η δυνητική αναστρεψιμότητα των επιγενετικών αλλαγών υποδεικνύουν ότι θα μπορούσαν να ρυθμιστούν μέσω διατροφής και βιοενεργών διατροφικών συστατικών. Κατ' επέκταση οι επιγενετικές τροποποιήσεις θα μπορούσαν να μεσολαβήσουν στα περιβαλλοντολογικά σήματα και να παράσχουν έτσι ένα σύνδεσμο μεταξύ των γονιδίων προδιάθεσης και των περιβαλλοντολογικών παραγόντων στην αιτιολογία του καρκίνου.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι δυνατή η ύπαρξη όποιου προστατευτικού οφέλους λόγω ενός μόνο διατροφικού συστατικού, και κατ' επέκταση, είναι αναγκαία η αναγνώριση δεδομένων σχετικών συστατικών και μεταβολιτών. Ο μεταβολισμός επίσης μπορεί να εμπλακεί ευρέως στην επίδραση της δυνατότητας πρόκλησης επιγενετικών αλλαγών. Μαζί με τα διατροφικά στοιχεία, τα μοντέλα διατροφής, και τους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, υπάρχουν πολλές μεταβλητές που μπορούν να εμπλακούν σε μελέτες οι οποίες στοχεύουν στην αναγνώριση δεδομένων συστατικών τα οποία μπορούν να προλαμβάνουν την ανάπτυξη του καρκίνου.

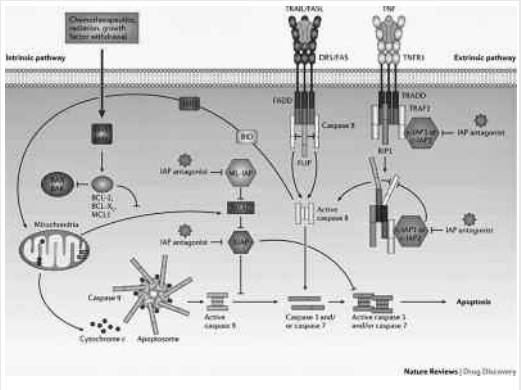
Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό των αποτελεσματικών δόσεων και συγκεντρώσεων βιοενεργών διατροφικών στοιχείων στην πρόληψη ή θεραπεία του καρκίνου, καθώς και για τον καθορισμό της σωστής ανταπόκρισης των υγιών ατόμων στα πλαίσια της πρόληψης, και των ατόμων σε διαφορετικά στάδια του καρκίνου.

Nutrition/Cancer News, 13/1/2014

Η αυτοφαγία προβλέπει ποια καρκινικά κύτταρα θα επιβιώσουν και ποια θα αποβιώσουν όταν έρχονται αντιμέτωπα με αντικαρκινικούς παράγοντες

Σε μελέτη του University of Colorado Cancer Center, η οποία δημοσιεύθηκε στο Nature Cell Biology, περιγράφεται η δυνητική διαφοροποίηση μεταξύ των ευαίσθητων και ανθεκτικών κυττάρων: η αναλογία με την οποία τα κύτταρα είναι ικανά να αποδομηθούν μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται αυτοφαγία ή αυτοφαγοκυττάρωση.

Προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η αυτοφαγία προωθεί την επιβίωση του κυττάρου, – κάτω από



συνθήκες έντασης ή έλλειψης, τα κύτταρα αποδομούν μη απαραίτητα συστατικά για να παρέχουν ενέργεια ή χρησιμοποιούν την ίδια στρατηγική για να αποτρέψουν την κυτταρική βλάβη μέσω αποδόμησης και ανακύκλωσης δυνητικά επιβλαβών πρωτεϊνών. Και έτσι φαίνεται λογικό ότι τα καρκινικά κύτταρα με χαμηλή αυτοφαγία έχουν υψηλότερη θνησιμότητα όταν έρχονται αντιμέτωπα με αντικαρκινικά φάρμακα. Μια νέα μελέτη αναφέρει ότι τα ποσοστά κυτταρικού θανάτου μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν ανάλογα με τα επίπεδα της αυτοφαγίας και των ειδικών μηχανισμών των αντικαρκινικών παραγόντων.

Στη μελέτη, καρκινικά κύτταρα διαχωρίστηκαν σε πληθυσμούς με χαμηλή και υψηλή αυτοφαγία, και μετά χορηγήθηκαν δύο παράγοντες, οι οποίοι αμφότεροι θα έπρεπε να ενεργοποιήσουν το θάνατο τους. Όταν χορηγήθηκε ο πρώτος παράγοντας, τα κύτταρα με υψηλή αυτοφαγία είχαν την υψηλότερη θνησιμότητα, όταν όμως χορηγήθηκε ο δεύτερος παράγοντας, τα κύτταρα με τη χαμηλή αυτοφαγία είχαν την υψηλότερη θνησιμότητα. Ανάλογα δηλαδή με τον παράγοντα, η επίδραση της αυτοφαγίας ήταν αντίθετη. Οι παράγοντες που χορηγήθηκαν ήταν TRAIL και FAS ligand, οι οποίοι ενεργοποιούν τους υποδοχείς θανάτου. Οι παράγοντες αυτοί μεταδίδουν αποπτωτικά σήματα, και πράγματι κάποια κύτταρα οδηγήθηκαν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Τα κύτταρα με υψηλή αυτοφαγία ήταν πιο ευαίσθητα στο Fas ligand, ενώ τα κύτταρα με χαμηλή αυτοφαγία ήταν πιο ευαίσθητα στο TRAIL. Παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων, - σε κάποιους καρκίνους, η αυτοφαγία παρείχε προστασία έναντι αυτών των παραγόντων και σε άλλους τα καθιστούσε πιο ευαίσθητα.

Η μελέτη ουσιαστικά έδειξε πως η αυτοφαγία δημιουργεί κυτταρικό θάνατο σε κάποιους καρκίνους όταν αντιμετωπίζονται με κάποιους παράγοντες: μια πρωτεΐνη, η FAP-1 είναι παρούσα σε κάποια, όχι σε όλα, τα καρκινικά κύτταρα, η οποία μειώνει την ικανότητα του Fas ligand να σκοτώνει τα κύτταρα. Η αυτοφαγία αποδομεί αυτή την πρωτεΐνη και έτσι καθιστά τα καρκινικά κύτταρα πιο ευαίσθητα στο Fas ligand, μόνο όμως όταν στα κύτταρα υπάρχει η πρωτεΐνη FAP-1.

Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα κύτταρα στο εργαστήριο τείνουν να έχουν πιο ομοιογενή επίπεδα αυτοφαγίας σε σύγκριση με τα κύτταρα στο φυσικό τους περιβάλλον, επομένως είναι πιθανό, τα αποτελέσματα αυτά να μεγιστοποιηθούν.

Cancer/Oncology News 14/1/2014

Σημαντικά οφέλη από τη διατροφή και τη σωματική άσκηση υποδεικνύει μεγάλη μελέτη

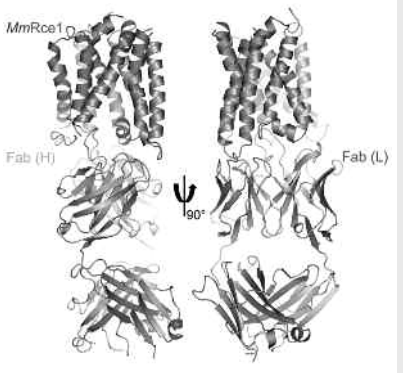
Στη μελέτη αναλύθηκαν δεδομένα από 65.838 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών. Τα δεδομένα αυτά προέρχονταν από τη μελέτη παρατήρησης Women's Health Initiative των US National Institutes of Health, τη μεγαλύτερη μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις ΗΠΑ, η οποία ξεκίνησε το 1992.

Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι γυναίκες που ακολουθούσαν πιο πιστά τις συστάσεις μοντέλου ζωής είχαν χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού κατά 22% και για καρκίνο του παχέως

εντέρου κατά 52%, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν ακολουθούσαν ρητά τις οδηγίες. Οι συστάσεις αφορούν αυτές της American Cancer Society για τη διατροφή και τη σωματική άσκηση, τις οποίες και ενισχύουν τα αποτελέσματα της μελέτης.
Η τήρηση των συστάσεων μοντέλου ζωής βαθμολογούνταν: 0 για ελάχιστη τήρηση των συστάσεων, και 1-2 βαθμούς για διάφορες δράσεις υγιούς συμπεριφοράς, - συνολικά το σκορ μπορούσε να φτάσει έως τους 8 βαθμούς. Οι περισσότερες γυναίκες είχαν τελική βαθμολογία μεταξύ 3-6 ενώ κάτω του 1% είχε 8. Επίσης, γυναίκες με υψηλή βαθμολογία (7-8) είχαν χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο γενικά σε σύγκριση με αυτές με χαμηλή βαθμολογία (0-2).

Cancer/Oncology News 8/1/2014

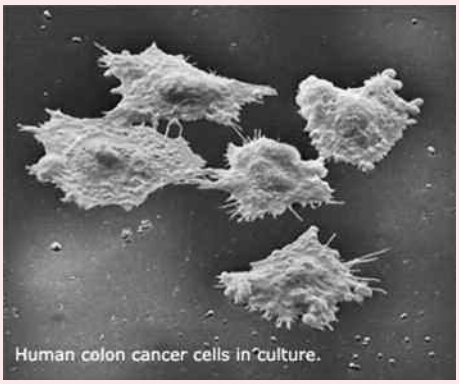
Περιγραφή νέων πρωτεϊνών οι οποίες σχετίζονται με τον καρκίνο



Μια νέα καθοριζόμενη οικογένεια πρωτεϊνών αναλύθηκε από ερευνητές του Institute of Cancer Research του Λονδίνου, οι οποίοι αναφέρουν ότι η επίδραση που ασκούν αυτές οι πρωτεΐνες σε μια άλλη τάξη πρωτεϊνών, τις CAAX οι οποίες εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση, μπορούν να έχουν σοβαρές επιδράσεις στην αντικαρκινική έρευνα. Η νέα οικογένεια πρωτεϊνών, οι διαμεμβρανικές πρωτεάσες γλουταμινικού άλατος (glutamate intramembrane proteases), της οποίας ιδρυτικό μέλος είναι η πρωτεΐνη Rce1, κατέχει σημαντικό ρόλο στη μετατροπή των υγιών κυττάρων σε καρκινικά. Η πρωτεΐνη αυτή είναι τόσο διαφορετική από όποια άλλη γνωστή πρωτεΐνη που έπρεπε να κατηγοριοποιηθεί ξεχωριστά.
Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι η Rce1 αλληλεπιδρά με το μονοπάτι Ras, το οποίο κατέχει σημαντικό ρόλο σε πολλούς διαφορετικούς τύπους καρκίνου, επομένως η στοιχειοθέτηση της μοναδικής δομής της πρωτεΐνης αποτελεί ένα σημαντικό βήμα. Οι πρωτεΐνες CAAX, οι οποίες ελέγχονται από την Rce1, περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη Ras, η οποία στοχεύεται δύσκολα με κλασικά φάρμακα, και γι' αυτό η κατανόηση άλλων πρωτεϊνών που εμπλέκονται με αυτή, είναι ιδιαίτερης σημασίας στα πλαίσια εύρεσης νέων στόχων για θεραπεία.
Μετά τη λεπτομερή μελέτη του methanococcus maripaludis Rce1, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα δεύτερο βακτήριο, το Escherichia coli, για την παραγωγή M. maripaludis Rce1. Μετά από επεξεργασία και ανάλυση του, αναφέρουν ότι η Rce1 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεάση, την οποία δεν μπορούσαν να κατηγοριοποιήσουν στις τρεις γνωστές οικογένειες των διαμεμβρανικών πρωτεασών. Έτσι δημιουργήθηκε μια τέταρτη οικογένεια, με το Rce1, να αποτελεί το μοναδικό, γνωστό, μέλος της. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι τα ευρήματά τους θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νέες δυνητικές αντικαρκινικές θεραπείες. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nature.

Biology/Cancer Oncology News 3/12/2013

Νέος θεραπευτικός στόχος στον καρκίνο του παχέως εντέρου



Μελέτη αναφέρει ότι η απενεργοποίηση ενός γονιδίου στα καρκινικά προγονικά κύτταρα (stem cells), το οποίο ωθεί τον καρκίνο του παχέως εντέρου σταματά την ικανότητά τους να ανανεώνονται. Η μελέτη, σύμφωνα με τους συγγραφείς, προσφέρει ένα σημείο έναρξης θεραπειών που θα μπορούσαν να σταματήσουν τον καρκίνο. Ο κύριος ερευνητής της μελέτης, πρωτοπόρησε στη μελέτη των καρκινικών προγονικών κυττάρων αναγνωρίζοντας τα προγονικά κύτταρα στη λευχαιμία το 1994, ανακάλυψε τα προγονικά κύτταρα στον καρκίνο παχέως εντέρου, και απομόνωσε ακέραιο ανθρώπινο αιμοποιητικό προγονικό κύτταρα ικανό να αναγεννά ολόκληρο το αιμοποιητικό σύστημα. Η παρούσα μελέτη δημοσιεύθηκε στο Nature Medicine.

Τα αποτελέσματα της μελέτης, σύμφωνα με τους υπευθύνους, αποτελούν το πρώτο βήμα προς την κλινική εφαρμογή των αρχών της βιολογίας των καρκινικών προγονικών κυττάρων στον έλεγχο της καρκινικής ανάπτυξης και στην προώθηση της ανάπτυξης θεραπειών με διάρκεια. Στη μελέτη, πραγματοποιήθηκαν προκλινικά πειράματα όπου αντιγράφονταν ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέως εντέρου σε ποντίκια για να ανευρεθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την στόχευση των καρκινικών προγονικών κυττάρων. Βρέθηκε ότι το γονίδιο BMI-1, το οποίο κατέχει ρόλο στην διατήρηση των προγονικών κυττάρων σε άλλους καρκίνους, ωθεί επιπλέον και την αναγέννηση, πολλαπλασιασμό και επιβίωση των προγονικών κυττάρων καρκίνου παχέως εντέρου. Στη συνέχεια μπλόκαραν το γονίδιο με έναν αναστολέα μικρού μοριακού βάρους, υποδεικνύοντας ότι είναι πιθανή η ανάπτυξη φαρμάκων που μπορούν να σταματούν τον καρκίνο στην πορεία. Με το μπλοκάρισμα του μονοπατιού BMI-1, τα προγονικά κύτταρα δεν μπορούσαν να αναγεννηθούν με αποτέλεσμα τη μακρόχρονη και μη αναστρέψιμη εξασθένιση της καρκινικής ανάπτυξης. Επίσης, έχει αναδειχθεί ότι το 65% των ασθενών με καρκίνο του παχέως εντέρου έχει τον βιοδείκτη MBI-1. «Με την αναγνώριση του στόχου, και έναν αποδεδειγμένο τρόπο επίθεσής τους, αυτή η γνώση μπορεί άμεσα να μεταφερθεί σε κλινικές μελέτες για να παρέχει εξατομικευμένη αντικαρκινική ιατρική», σχολιάζουν οι ερευνητές.

Genetics/Colorectal Cancer 2/12/2013

Διατροφή υψηλή σε λιπαρά κατά την εφηβεία συνδέεται με καρκίνο του μαστού

Έρευνα από το Michigan State University, η οποία δημοσιεύθηκε στο Breast Cancer Research, αναφέρει ότι οι έφηβες θα μπορούσαν να μειώσουν το ρίσκο για καρκίνο του μαστού εάν αποφύγουν διατροφή υψηλή σε λιπαρά. Η ομάδα, πειραματιζόμενη σε ποντίκια, αναφέρει ότι 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της διατροφής υψηλής σε λίπη, παρατηρήθηκαν αλλαγές στο μαστό, καθώς και αυξημένη κυτταρική αύξηση και αλλαγές στα ανοσοποιητικά κύτταρα. Παρατηρήθηκε ότι αυτές οι αλλαγές ήταν μόνιμες και μπορούσαν να οδηγήσουν σε ταχεία ανάπτυξη προκαρκινικών βλαβών και

καρκίνο του μαστού.
Ένας άλλος ανησυχητικός παράγοντας που παρατηρήθηκε ήταν ότι αυτός ο τύπος διατροφής προκάλεσε μια διάφορη γονιδιακή υπογραφή σε όγκους συμβατούς με μια μικρή ομάδα καρκίνων γνωστοί ως βασικοκυτταρικοί ή τριπλά αρνητικοί καρκίνοι του μαστού. Το 15-20% των καρκίνων του μαστού στις ΗΠΑ είναι βασικοκυτταρικοί και συνήθως συναντώνται σε νεότερες γυναίκες. Δυστυχώς, είναι ιδιαίτερα επιθετικές μορφές της νόσου, αναπτυσσόμενες ταχύτερα, έχοντας περισσότερες πιθανότητες μακρινής μετάστασης.
Σχολιάζοντας τα ευρήματά τους, οι υπεύθυνοι αναφέρουν ότι είναι πολύ σημαντικά διότι ακόμα και αν οι καρκίνοι εμφανίζονται από τυχαίες μεταλλάξεις, η γονιδιακή υπογραφή που υποδεικνύει βασικοκυτταρικό καρκίνωμα μαστού δείχνει τη δυνητικά επίδραση που έχει η διατροφή αυτού του τύπου στο μαστό. Επίσης, οι αλλαγές στο μαστό συνέβησαν ανεξάρτητα με το εάν υπήρχε αύξηση βάρους επομένως τα ευρήματα αφορούν μεγαλύτερο ποσοστό πληθυσμού και όχι μόνο αυτούς που είναι υπέρβαροι.
Οι ερευνητές επισείουν την προσοχή διότι τα πρώιμα δεδομένα της μελέτης υποδεικνύουν ότι οι επιδράσεις της διατροφής υψηλής σε λίπη στην εφηβεία μπορεί να είναι μόνιμες ακόμα και εάν αργότερα ακολουθηθεί διατροφή με χαμηλότερα λιπαρά.

Breast Cancer/Nutrition 29/11/2013

Ανεύρεση κληρονομούμενων γονιδιακών εξετάσεων στο 20% των γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών

Τα ευρήματα προέρχονται από την πρώτη μελέτη ευρείας κλίμακας ανάλυσης της συνδυασμένης επίδρασης των κληρονομούμενων και επίκτητων μεταλλάξεων στον καρκίνο των ωοθηκών. Στα πλαίσια της μελέτης διερευνήθηκαν 429 γυναίκες με σποραδικό καρκίνο των ωοθηκών, χωρίς γνωστό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών ή του μαστού, ή σπάνιων καρκινικών συνδρόμων, παράγοντες δηλαδή που αυξάνουν το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών.
Στη μελέτη αναλύθηκε το DNA του όγκου κάθε γυναίκας και συγκρίθηκε με DNA από το δέρμα τους. Από τη σύγκριση, ήταν εφικτή η αναγνώριση των επίκτητων μεταλλάξεων για τον κάθε όγκο. Επίσης, συγκρίθηκε το DNA δέρματος της κάθε γυναίκας με αυτό από 557 γυναίκες χωρίς καρκίνο των ωοθηκών, για να αναγνωριστούν κληρονομούμενες μεταλλάξεις. Συνολικά, βρέθηκαν 222 κληρονομούμενες μεταλλάξεις, οι οποίες αυξάνουν το ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών. Κάποιες από αυτές είναι ήδη γνωστές, όπως το BRCA1/2, ενώ άλλες δεν είχαν συσχετιστεί ποτέ με τον καρκίνο των ωοθηκών.
Οι υπεύθυνοι της μελέτης θεωρούν ότι το 20% είναι πιθανά μια συντηρητική εκτίμηση, αφού βρέθηκαν αρκετές άλλες μικρότερες, κληρονομούμενες, γονιδιακές αλλαγές, ενώ ελπίζουν ότι τα ευρήματά τους θα οδηγήσουν σε βελτιωμένες μεθόδους screening του καρκίνου των ωοθηκών. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο Nature Communications.

Ovarian Cancer/Genetics News 23/1/2014

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: ΝΕΟΤΕΡΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

[1]Π. Γκινόπουλος, [1]Μ. Σουγλέρη, [2]Β. Αλιβιζάτος, [3]Αθ. Ρηγόπουλος, [4]Α. Ρηγοπούλου, [5]Β. Καλλιακμάνης

[1]Μ.ΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
[2]Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
[3]Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
[4]Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
[5]Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ετήσια αναφορά της American Society of Clinical Oncology (ASCO), η οποία πλέον βρίσκεται στον όγδοο χρόνο δημοσίευσης της, τεκμηριώνει τις σημαντικές εξελίξεις στην κλινική έρευνα έναντι του καρκίνου και αναδεικνύει τις τρέχουσες τάσεις.

Για το 2012, αναγνωρίστηκαν 87 μελέτες, 17 από τις οποίες θεωρούνται κύρια επιτεύγματα δηλαδή αλλάζουν την ογκολογική πρακτική. Η δεύτερη κατηγορία των αναφερθέντων εξελίξεων, η αξιοσημείωτη έρευνα, αφορά υποσχόμενα αποτελέσματα κλινικής έρευνας τα οποία δεν είναι άμεσα εφαρμόσιμα στη καθημερινή πρακτική, είτε γιατί ένας παράγοντας δεν εγκρίθηκε ακόμα από τον FDA ή γιατί τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα μόνο ως ανακοίνωση σε συνέδρια.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: CLINICAL CANCER ADVANCES

[1]P. Ginopoulos, [1]M. Sougleri, [2]V. Alivizatos, [3]Ath. Rigopoulos, [4]A. Rigopoulou, [5]V. Kalliakmanis

[1]Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras
[2]Surgery Clinic, General Hospital of Patras
[3]Urology Clinic, General Hospital of Patras
[4]Radiology Dept, University Hospital of Patras
[5]Surgery Clinic, General Hospital of Agrinio

ABSTRACT

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual report, now in its eighth year, documents the important progress made in clinical cancer research and highlights emerging trends in the field.

For 2012, 87 significant studies were featured of which 17 are considered major advances meaning practice changing. The second category of reported advances, the notable advances are promising clinical research results that are not immediate applicable to practice, either because a drug is not yet FDA approved or because the information is only available in abstract form.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κατά το 2012, αναφέρθηκαν υποσχόμενα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν νέα χημειοθεραπευτικά σχήματα, στοχευμένους παράγοντες, αντισώματα και συνδυασμούς αντισωμάτων φαρμάκων.

Κύρια επιτεύγματα

Η θεραπεία διατήρησης με λεναλιδομίδη (lenalidomide) επιβραδύνει την υποτροπή στο πολλαπλούν μυέλωμα μετά από μεταμόσχευση με προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (stem cell). Παρά τη σημαντική βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα μετά την καθιέρωση της χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων, οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς υποτροπιάζουν μέσα σε μια 10ετία μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων και μεταμόσχευση με προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα, διότι η χημειοθεραπεία δεν μπορεί να εκριζώσει όλα τα κύτταρα του μυελώματος. Παρότι έχουν διερευνηθεί αρκετές θεραπείες για τον έλεγχο της εξέλιξης των εναπομεινάντων κυττάρων, η χορήγησή τους κωλύεται λόγω αντιφατικής αποτελεσματικότητας και παρενεργειών.

Κατά το 2012, τα αποτελέσματα δύο μελετών φάσεως III υποδεικνύουν ότι η λεναλιδομίδη μπορεί να επιβραδύνει τις υποτροπές σε αυτούς τους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα μετά από μεταμόσχευση με αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα. Στη μία εκ των μελετών, 615 ασθενείς, ηλικίας κάτω των 65 ετών, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία διατήρησης με λεναλιδομίδη ή placebo έως εμφάνισης υποτροπής[1]. Στην ομάδα που έλαβε τη λεναλιδομίδη, ο μέσος χρόνος έως την υποτροπή ήταν 41 μήνες σε σύγκριση με τους 23 μήνες της ομάδας placebo. Επίσης, άνω του 70% των ασθενών επιβίωναν και στις δύο ομάδες μετά από 4ετή παρακολούθηση.

Στη δεύτερη μελέτη, 460 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, ηλικίας κάτω των 71 ετών, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν λεναλιδομίδη ή placebo[2]. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν 46 μήνες στην ομάδα που έλαβε τη λεναλιδομίδη, και 27 μήνες στην ομάδα placebo. Η λεναλιδομίδη, επίσης αύξησε τη συνολική επιβίωση, και συγκεκριμένα, στην ομάδα της λεναλιδομίδης σημειώθηκαν 35 θάνατοι σε σύγκριση με 53 θανάτους στην ομάδα placebo. Και στις δύο μελέτες τα οφέλη της λεναλιδομίδης παρατηρήθηκαν σε όλες τις υπο-ομάδες ασθενών και ήταν ανεξάρτητα από την ηλικία, την προηγούμενη χρήση λεναλιδομίδης και από το στάδιο της νόσου. Επίσης, η λεναλιδομίδη σχετίστηκε με περισσότερες παρενέργειες και υψηλότερη επίπτωση δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων σε σύγκριση με το placebo (7% to8 % v 3% to 4%).

Τα παραπάνω αποτελέσματα παρέχουν πολύ σημαντικά δεδομένα βελτιωμένης επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου από τη χορήγηση λεναλιδομίδης ως θεραπεία διατήρησης. Δεδομένης όμως της αβεβαιότητας του οφέλους στη συνολική επιβίωση καθώς και των σημαντικών ρίσκων σχετιζόμενων με τη θεραπεία, όπως μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία, θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά τα ρίσκα και τα οφέλη με σκοπό τη μεγιστοποίηση της επιβίωσης αλλά και της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η δε συσχέτιση της λεναλιδομίδης με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες σε ασθενείς με μυέλωμα συνεχίζει να βρίσκεται υπό αξιολόγηση.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η προσθήκη της γεμτουζουμάμπης οζογαμισίνης (gemtuzumab ozogamicin) στη στάνταρντ χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση πιο ηλικιωμένων ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Η γεμτουζουμάμπη οζογαμισίνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην ΟΜΛ από το 2000 έως το 2010, οπότε και αποσύρθηκε βάσει ανησυχιών για μη επαρκές όφελος σε σύγκριση με τη στάνταρντ θεραπεία έτσι ώστε και να δικαιολογούνται τα σχετικά σοβαρά ρίσκα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου.

Κατά το 2012, δημοσιεύθηκαν δεδομένα από μια μελέτη φάσεως III, στην οποία διερευνήθηκε η πιθανότητα βελτίωσης των κλινικών αποτελεσμάτων ασθενών με ΟΜΛ πιο προχωρημένης ηλικίας, με την προσθήκη της γεμτουζουμάμπης οζογαμισίνης στη στάνταρντ εισαγωγική (induc-

tion) θεραπεία και θεραπεία σταθεροποίησης (consolidation)[3]. Στη μελέτη, 280 ασθενείς, ηλικίας 50-70 ετών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μόνο χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και γεμτουζουμάμπη οζογαμισίνη, η οποία και χορηγήθηκε σε νέο δοσολογικό σχήμα στην εισαγωγική θεραπεία, και με λιγότερες δόσεις κατά την θεραπεία σταθεροποίησης. Μετά την πάροδο 2 ετών, το ποσοστό των ασθενών που παρέμεναν ελεύθεροι νόσου ήταν διπλάσιο στην ομάδα των ασθενών που έλαβε γεμτουζουμάμπη οζογαμισίνη (40.8% v 17.1%). Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής ήταν επίσης σημαντικά βελτιωμένα στην ομάδα που έλαβε γεμτουζουμάμπη οζογαμισίνη (53.2% v 41.9% και 50.3% v 22.7%). Πάντως, το όφελος αυτό δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με υψηλού ρίσκου υποτύπους της νόσου. Η γεμτουζουμάμπη οζογαμισίνη, είναι προς το παρόν διαθέσιμη μόνο ως πειραματικός παράγοντας.

Νέος συνδυασμός χημειοθεραπείας – αντισώματος επιβραδύνει την πρόοδο νόσου σε λέμφωμα. Το mantle–cell λέμφωμα, είναι μια σπάνια και δύσκολα αντιμετωπίσιμη μορφή λεμφώματος, με μέσο όρο επιβίωσης των ασθενών στα 3-6 έτη από τη διάγνωση, με θεραπεία. Η πενταμουστίνη (bendamustine), ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας, σε συνδυασμό με το αντίσωμα ριτουξιμάμπη (rituximab) έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση υποτροπιάζοντος mantle – cell λεμφώματος και ηπίου βαθμού (indolent) λεμφώματος, όμως δεν είναι ξεκάθαρη η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Το 2012, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης φάσεως III, στην οποία διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της πενταμουστίνης με τη ριτουξιμάμπη (B-R) έναντι του CHOP (cyclophosphamide – doxorubicin – vincristine – prednisone) με ριτουξιμάμπη (CHOP-R) σε 514 ασθενείς με ηπίου βαθμού και mantle cell λεμφώματα[4]. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 64 ετών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το B-R αύξησε τον μέσο χρόνο έως προόδου νόσου κατά 3 έτη και άνω (69.5 μήνες με το B-R έναντι 31.2 μήνες με το CHOP-R), και ήταν καλύτερα ανεκτό σε σχέση με το CHOP-R. Η συνολική επιβίωση δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, εν μέρει διότι οι μισοί σχεδόν από τους ασθενείς που έλαβαν CHOP-R και συνέχισαν να εμφανίζουν πρόοδο νόσου, έλαβαν B-R, και διότι η επιβίωση των λεμφωμάτων ηπίου βαθμού τείνει να είναι υψηλή (10-15 έτη).

Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι το B-R είναι ανώτερο από τη στάνταρντ θεραπεία (π.χ. CHOP-R) για ασθενείς με ηπίου βαθμού λέμφωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, και για ηλικιωμένους ασθενείς με mantle–cell λέμφωμα, ενώ αναμένεται να αλλάξει την κλινική πρακτική μετά την δημοσίευση των τελικών αποτελεσμάτων.

Η ποναtινίμπη (ponatinib) είναι δραστική σε ανθεκτική χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) και οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ). Ενώ η εισαγωγή των παραγόντων TKI για το BCR/ABL έφεραν επανάσταση στη θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ και ΟΛΛ, θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, ασθενείς με τη μετάλλαξη T315I στο BCR/ABL, είναι ανθεκτικοί στους παράγοντες TKI.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη φάσεως II σε εξέλιξη, έδειξε ότι ένας νέος παράγοντας TKI, η ποναtινίμπη, είναι δραστική σε αυτή την ομάδα ασθενών[5]. Στη μελέτη, σχεδόν όλοι από τους 449 ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη, είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες με TKIs για το BCR/ABL χωρίς επιτυχή αποτελέσματα. Στη δεδομένη μελέτη, παρατηρήθηκε ύφεση της νόσου στο 65% των ασθενών με ΧΜΛ σε χρόνια φάση με μετάλλαξη T315I, και αιματολογικές ανταποκρίσεις στο 37% των ασθενών με ΟΛΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια με τη μετάλλαξη T315I. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ποναtινίμπη είναι ένας δραστικός παράγοντας γι' αυτούς τους δύο πληθυσμούς ασθενών.

Μικρές μελέτες αποκαλύπτουν μια δυνητικά νέα εισαγωγική θεραπεία για ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Η στάνταρντ θεραπεία για τη ΧΛΛ, η φλουνταραμπίνη (fludarabine) είναι αποτελεσματική σε ηλικιωμένους ασθενείς, όμως φέρει σημαντικό ρίσκο παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου, και γι' αυτό υπάρχει εξαιρετική ανάγκη από νέες αποτελεσματικές και λιγότερο τοξικές θεραπείες.

Ενδιάμεσα αποτελέσματα από μια μελέτη φάσεως Ib/II υποδεικνύουν ότι ένα νέο φάρμακο μπορεί να ανταποκρίνεται σε αυτή την ανάγκη[6]. Στη δεδομένη μελέτη, το πειραματικό φάρμακο ιμπρουτινίμπη (ibrutinib), το οποίο στοχεύει την τυροσινική κινάση Bruton μπλοκάροντας την κυτταρική διαίρεση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, χορηγήθηκε σε 31 ασθενείς. Στη μελέτη αξιολογήθηκαν δύο διαφορετικές δόσεις ιμπρουτινίμπης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα και ανθεκτική, στη θεραπεία, ΧΛΛ καθώς και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 71, ενώ τα τρία τέταρτα των ασθενών ήταν άνω των 70 ετών. Στη χαμηλότερη δοσολογία, η μέση παρακολούθηση των ασθενών ήταν 10.7 μήνες, οπότε και παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στους 19 (73%) από τους 26 ασθενείς, εκ των οποίων το 8% έδειξε πλήρη ανταπόκριση. Η υψηλότερη δόση δεν ήταν πιο δραστική από τη χαμηλότερη. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ιμπρουτινίμπη θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω ως πρωταρχική θεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΛΛ, είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα.

Ανοσοθεραπεία επιφέρει πλήρεις υφέσεις σε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ). Η ΟΛΛ από πρόδρομα Β-κύτταρα είναι ο πιο συνήθης υποτύπος της ΟΛΛ. Η υποτροπιάζουσα και ανθεκτική ΟΛΛ από πρόδρομα Β-κύτταρα έχει άσχημη πρόγνωση σε ενήλικες πιο προχωρημένης ηλικίας, με αποτέλεσμα η μακρά επιβίωση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών να είναι της τάξεως κάτω του 10%. Συνεπώς, η εύρεση νέων αποτελεσματικών θεραπειών αποτελεί άμεση ανάγκη.

Κατά το 2012 έγινε ανακοίνωση των αποτελεσμάτων μιας μικρής μελέτης φάσεως II, στην οποία αξιολογήθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ενός νέου παράγοντα, της μπλινατουμουμάμπης (blinatumomab), σε αυτή την ομάδα ασθενών[7]. Στη μελέτη καταγράφησαν πλήρεις υφέσεις σε 17 (68%) από τους 25 ασθενείς. Επίσης, στους 18 πρώτους ασθενείς, οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν για 7.1 μήνες ενώ 6 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή. Οι δε υπεύθυνοι, λόγω αυτών των ιδιαίτερα υψηλών ποσοστών ύφεσης καθώς και του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας, ξεκίνησαν μια μεγαλύτερη, παγκόσμια μελέτη προς επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων.

Το FDA ενέκρινε παράγοντα στόχευσης για ασθενείς με ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Η καρφιλζομίμπη (carfizomib) εγκρίθηκε τον Ιούλιο του 2012 για ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από τουλάχιστον δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες συμπεριελάμβαναν μπορτεζομίμπη (bortezomib) και έναν ανοσοθεραπευτικό παράγοντα[8].

Το FDA ενέκρινε την λιποσωμιακή βινκριστίνη (liposomal vincristine) για τη θεραπεία ασθενών με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ) με αρνητικό Ph. Εγκρίθηκε τον Αύγουστο του 2012, για ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ με αρνητικό Ph για τη δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή, ή για ασθενείς των οποίων η νόσος παρουσιάζει πρόοδο μετά από δύο ή περισσότερες θεραπείες[9]. Αποτελεί δε ακρογωνιαίο λίθο, διότι δεν υπάρχουν άλλες εγκεκριμένες στάνταρτ θεραπευτικές επιλογές γι΄ αυτή την ομάδα ασθενών.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Παρά τη μείωση των ποσοστών θανάτου από καρκίνο του μαστού κατά την τελευταία δεκαετία, ο καρκίνος του μαστού παραμένει η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες, και συνεχίζει να υπάρχει δυσκολία στην αντιμετώπιση της προχωρημένης και μεταστατικής νόσου. Κατά το 2012, τρεις μελέτες επέφεραν σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, ενώ άλλες αξιοσημείωτες μελέτες παρέχουν νέα δεδομένα για τη γονιδιακή ποικιλομορφία του καρκίνου του μαστού, ανοίγοντας νέους δρόμους για την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων.

Κύρια επιτεύγματα

Νέο αντίσωμα βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2. Τα αποτελέσματα μιας διεθνούς τυχαιοποιημένης μελέτης φάσεως III υποδεικνύουν ότι ένας πειραματικός παράγοντας ξεπερνά τη μοναδική τρέχουσα, στάνταρτ θεραπεία του μεταστατικού

καρκίνου του μαστού με θετικό HER2 που δεν ανταποκρίνεται στη τραστουζουμάμπη (trastuzumab)[10]. Ο παράγοντας αυτός ονομάζεται T-DM1 και αποτελείται από δύο, χημικά αλληλοσυνδεόμενα, αντικαρκινικά φάρμακα: τη τραστουζουμάμπη και το DM1 (emtansine).

Στη μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του T-DM1 έναντι της καπεσιταμπίνης (capecitabine) και της λαπατινίμπης (lapatinib) (XL) σε 991 γυναίκες με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, οι οποίες παρουσίασαν πρόοδο νόσου παρά τη στάνταρντ θεραπεία με τραστουζουμάμπη. Το T-DM1 επιβράδυνε το μέσο χρόνο έως προόδου νόσου σε σύγκριση με το XL (9.6 v 6.4 μήνες). Επίσης, δύο χρόνια μετά τη θεραπεία, η μέση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν T-DM1 ήταν μεγαλύτερη από αυτούς που έλαβαν XL (65.4% v 47.5%). Στην ενδιάμεση ανάλυση, η μέση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν T-DM1 και XL ήταν αντίστοιχα 30.9 και 25.1 μήνες.

Η μελέτη υποδεικνύει ότι το T-DM1 μπορεί να αποτελέσει μια συμπληρωματική και δραστική θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο του μαστού με θετικό HER2. Ο παράγοντας βρίσκεται υπό αξιολόγηση για έγκριση από τον FDA. Επίσης, σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες φάσεως III, στις οποίες το T-DM1 αξιολογείται σε νεοδιαγνωσθέν και θεραπευμένο καρκίνο του μαστού με θετικό HER2.

Αποτελέσματα μελέτης υπέδειξαν ότι δύο φάρμακα στόχευσης του HER2 είναι καλύτερα από ένα ως 1ης γραμμής θεραπεία, οδηγώντας σε έγκριση νέου φαρμάκου. Παρότι η τραστουζουμάμπη βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα στον καρκίνο του μαστού με θετικό HER2, οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένη νόσο παρουσιάζουν τελικά ανθεκτικότητα στο δεδομένο φάρμακο. Τα αποτελέσματα όμως μια νέας μελέτης φάσεως III υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός τραστουζουμάμπης και χημειοθεραπείας (docetaxel) με περτουζουμάμπη (pertuzumab), σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, μπορεί να ξεπερνά ή να επιβραδύνει αυτή την ανθεκτικότητα. Η συνδυασμένη θεραπεία επιβράδυνε σημαντικά την πρόοδο νόσου σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τη στάνταρτ θεραπεία, αποτελούμενη από τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη[11].

Στη μελέτη, 808 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν δοσεταξέλη και είτε placebo συν τραστουζουμάμπη (ομάδα ελέγχου) ή περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη ως 1ης γραμμής θεραπεία. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν 12.4 μήνες για την ομάδα ελέγχου έναντι 18.5 μήνες για την ομάδα που είχε λάβει περτουζουμάμπη. Δεν υπήρχε σημαντική επιπρόσθετη τοξικότητα από την περτουζουμάμπη. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα το FDA ενέκρινε την περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τη τραστουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη ως 1ης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2[12].

Η προσθήκη στοχευμένης θεραπείας σε αναστολέα αρωματάσης επιβραδύνει την πρόοδο νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Παρά τη χρήση αναστολέων αρωματάσης στην αντιμετώπιση νόσου με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, θα παρουσιάσουν, τελικά, πρόοδο νόσου. Μετά την πρόσφατη ανακάλυψη του mTOR, υπεύθυνου για την ανθεκτικότητα στους αναστολείς αρωματάσης, διατυπώθηκε η θεωρία ότι το μπλοκάρισμα του mTOR μπορεί να αποτελεί τη λύση αντιμετώπισης αυτής της ανθεκτικότητας.

Για να διερευνηθεί αυτή η υπόθεση, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του αναστολέα αρωματάσης, εξεμεστάνη (exemestane) με τον αναστολέα mTOR, εβερόλιμους (everolimus), με την εξεμεστάνη και placebo, σε 724 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, οι οποίοι παρουσίασαν πρόοδο νόσου παρά την θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης[13].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου για τις γυναίκες που έλαβαν τον συνδυασμό ήταν 10.6 μήνες σε σύγκριση με 4.1 μήνες για την ομάδα που έλαβε εξεμεστάνη και placebo. Η προσθήκη του εβερόλιμους αύξησε τη συνολική τοξικότητα, και γι' αυτό είναι σημαντική η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών.

Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων το FDA ενέκρινε το εβερόλιμους σε συνδυασμό με την εξεμεστάνη για την αντιμετώπιση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό HER2[14].

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η συνδυασμένη θεραπεία έναντι όγκων με θετικό HER2 έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία ακόμα και σε πρώιμο στάδιο καρκίνο του μαστού. Μια άλλη μελέτη φάσεως III αναφέρει βελτιωμένη αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δύο παραγόντων αντι - HER2 σε καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, και συγκεκριμένα της τραστουζουμάμπης και της λαπατινίμπης (lapatinib), ως νεοεπικουρική θεραπεία[15]. Η στάνταρτ θεραπεία σε αυτό το επίπεδο είναι χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ένα παράγοντα αντι- HER2 (τραστουζουμάμπη).

Στη δεδομένη μελέτη, 455 γυναίκες, με πρώιμο καρκίνο του μαστού και θετικό HER2 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν πακλιταξέλη (paclitaxel) και είτε μονοθεραπεία τραστουζουμάμπη ή λαπατινίμπη, ή σε συνδυασμό (τραστουζουμάμπη και λαπατινίμπη). Τα ποσοστά ύφεσης (πλήρη ανταπόκριση παθολογοανατομικά) ήταν πολύ υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό (51%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο τραστουζουμάμπη (29%) ή μόνο λαπατινίμπη (25%). Δεδομένες παρενέργειες όπως σοβαρή διάρροια, παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν τη λαπατινίμπη και το συνδυασμό σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο τραστουζουμάμπη.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι η διπλή αναστολή του HER2 αποτελεί μια νέα, υποσχόμενη, νεοεπικουρική θεραπευτική στρατηγική για ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικό HER2. Επίσης, αναμένονται και τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης που θα διερευνήσει τον συνδυασμό τραστουζουμάμπης και λαπατινίμπης σε επικουρικό επίπεδο, και η οποία πρόσφατα ολοκλήρωσε την ένταξη ασθενών.

Μελέτη αναδεικνύει γενωμικές αλλαγές, οι οποίες καθιστούν ανθεκτικούς κάποιους καρκίνους του μαστού στις συνήθεις θεραπείες. Ασθενείς με καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων έχουν ιδιαίτερα παρεκκλίνοντα θεραπευτικά αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης καθολικής γενωμικής ανάλυσης, βοηθούν στον χαρακτηρισμό του γενωμικού τοπίου και στην αναγνώριση παραγόντων που συμβάλλουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, και συγκεκριμένα, στην ανταπόκριση σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης[16].

Στη μελέτη διερευνήθηκαν 77 δείγματα όγκου, τα οποία είχαν ληφθεί πριν τη θεραπεία, από συμμετέχουσες σε κλινική μελέτη, με καρκίνο του μαστού και θετικό υποδοχέα οιστρογόνων, οι οποίες έλαβαν αναστολείς αρωματάσης πριν το χειρουργείο. Η ανάλυση ανέδειξε σημαντικές αλλοιώσεις σε 18 γονίδια, εκ των οποίων τα πέντε έχουν συσχετιστεί με πέντε αιματολογικές διαταραχές.

Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε μονοπάτια αντιγραφής και επιδιόρθωσης του DNA, τα οποία φαίνεται να διευκολύνουν την ανθεκτικότητα στη θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης, π.χ. άνω του ενός τρίτου των ανθεκτικών όγκων είχαν αλλοιώσεις στο μονοπάτι σηματοδότησης του TP53. Από την άλλη, αλλοιώσεις στο γονίδιο MAP3K1 σχετίστηκαν με ευνοϊκά αποτελέσματα μετά τη θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης. Η μελέτη αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό βήμα στην προσπάθεια συσχέτισης μεταλλάξεων του γονιδιώματος του όγκου με τα κλινικά αποτελέσματα. Εν τέλει, αυτή η εργασία θα μπορούσε να υποστηρίξει τη χρήση γονιδιακών αναλύσεων στην καθοδήγηση εξατομικευμένης θεραπείας.

Η διερεύνηση του γονιδιώματος και του* μεταγραφικού προϊόντος *του καρκίνου του μαστού αναδεικνύει νέες κλινικές υπο-ομάδες. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης υποδεικνύουν ένα νέο τρόπο κατηγοριοποίησης ασθενών με καρκίνο του μαστού, ο οποίος βασίζεται στον αριθμό γονιδιακών αντιγράφων και στις αλλαγές έκφρασης στους όγκους[17]. Στη μελέτη αναλύθηκαν γονιδιακές αλλοιώσεις και εκφράσεις σε περίπου 2.000 όγκους μαστού (συμπεριλαμβάνονταν όλοι οι γνωστοί υποτύποι) και διερευνήθηκαν τα σχετικά μακροπρόθεσμα δεδομένα της κλινικής παρακολούθησης. Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψαν νέες υπο-ομάδες με δια-

φορετικά κλινικά αποτελέσματα όπως νέα υποομάδα υψηλού ρίσκου με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων, και αρκετά γονίδια που φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Αυτή η μελέτη είναι σημαντική διότι παρέχει ένα πιο συγκεκριμένο πλαίσιο κατανόησης του πώς οι ανωμαλίες στον αριθμό των γονιδιακών αντιγράφων επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση στον καρκίνο του μαστού, και αναγνωρίζει νέες υποομάδες ασθενών που πρέπει να διερευνηθούν σε μελλοντικές μελέτες.

Έξι τεχνολογίες αναδεικνύουν μια εκτενή μοριακή απεικόνιση του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα μιας νέας μελέτης από το The Cancer Genome Atlas Network (TCGA), στην οποία συνδυάστηκαν έξι τεχνολογίες ώστε να αναλυθούν συστηματικά γονίδια, γονιδιακές μεταγραφές και πρωτεΐνες σε πάνω από 800 δείγματα μαστού, επιβεβαίωσαν ότι υπάρχουν τέσσερις βασικοί μοριακοί υποτύποι καρκίνου του μαστού: κάθε υποτύπος ενέχει μια ξεχωριστή ομάδα γονιδιακών και επιγενετικών ανωμαλιών[18]. Τα δεδομένα προσφέρουν μια βαθύτερη κατανόηση των απορυθμισμένων διαδικασιών που συμβάλουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου, κάτι που δεν θα ήταν εφικτό με τη χρήση πιο παραδοσιακών προσεγγίσεων. Αποτελούν δε πολύτιμη πηγή για την ανακάλυψη υποψήφιων βιοδεικτών και θεραπευτικών στόχων, π.χ. το εύρημα ότι οι καρκίνοι του μαστού βασικού τύπου (basal like) έχουν γενωμικές ομοιότητες με τους καρκίνους των ωοθηκών μπορεί να οδηγήσει σε βελτιστοποίηση των θεραπειών και για τους δύο καρκίνους.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σημειώθηκε πρόοδος στο πλαίσιο αναγνώρισης προγνωστικών μοριακών δεικτών για ενίσχυση της δυνατότητας εξατομίκευσης των θεραπευτικών προσεγγίσεων, ενώ άλλα ευρήματα προμηνύουν την εποχή της πιο έξυπνης κλινικής αντικαρκινικής έρευνας, όπου οι κλινικές μελέτες μπορούν να είναι μικρότερες, ταχύτερες και πιο αποτελεσματικές, δίνοντας τη δυνατότητα ταχύτερης διάθεσης των νέων θεραπειών στους ασθενείς.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Γονιδιακός δείκτης σχετίστηκε με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με ολιγοδενδρογλοίωμα. Το αναπλαστικό ολιγονδενδρογλοίωμα (ΑΟΔ) αποτελεί μια μικρή υπο-ομάδα του γλοιώματος, την πιο συχνή μορφή πρωτοπαθούς καρκίνου του εγκεφάλου σε ενήλικες. Η χημειοθεραπεία έχει καλή δράση στο ΑΟΔ, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν μια συνδιαγραφή στα χρωμοσώματα 1p και 19q, όμως δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν η προσθήκη χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία θα παρατείνει τη συνολική επιβίωση. Τα αποτελέσματα από δύο μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης, υποδεικνύουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου και πιθανά παρατείνει την επιβίωση, παρότι το όφελος μπορεί να περιορίζεται στους ασθενείς με την συνδιαγραφή στα 1p/19q.

Στην πρώτη μελέτη, ασθενείς με ΑΟΔ τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν PCV (procarbazine, lomustine, vincristine) άμεσα ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία (148 ασθενείς), ή ακτινοθεραπεία (143 ασθενείς)[19]. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 11.3 ετών, η συνδυασμένη θεραπεία σχετίστηκε με μεγαλύτερο χρόνο έως προόδου νόσου σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνη της (2.5 έναντι 1.7 έτη), όμως η ολική μέση επιβίωση ήταν εφάμιλλη μεταξύ των δύο ομάδων. Πάντως, μια ανάλυση της υποομάδας των ασθενών με συνδιαγραφή των 1p/19q αναφέρει ότι αυτοί επιβίωσαν πολύ περισσότερο με τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν την συνδιαγραφή (8.7 έναντι 2.7 έτη). Επίσης, ασθενείς με τη συνδιαγραφή 1p/19q οι οποίοι έλαβαν PCV και ακτινοθεραπεία, είχαν διπλάσιο χρόνο επιβίωσης σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία (14.7 έναντι 7.3 έτη). Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζονται από τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης μακράς παρακολούθησης, φάσεως III, σε ασθενείς με ΑΟΔ[20].

Σε αυτή τη δεύτερη μελέτη, 368 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΑΟΔ, τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία μόνο ή σε ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία με PCV. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν ομοίως

μεγαλύτερος για εκείνους που έλαβαν PCV και ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνη της (24.3 έναντι 13.2 μήνες), όπως ήταν και η συνολική επιβίωσης για ασθενείς με την συνδιαγραφή των 1p/19q. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με τη συνδιαγραφή 1p/19q ωφελούνται περισσότερο από την συνδυασμένη θεραπεία. Γι' αυτούς τους ασθενείς, η συνδυασμένη θεραπεία μείωσε το ρίσκο θανάτου κατά 44% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία.

Δύο επιπλέον μοριακοί δείκτες, το απενεργοποιημένο (σιωπηλό) MGMT γονίδιο και το γονίδιο μεταλλαγμένης ισοκιτρικής αφυδρογονάσης (isocitrate dehydrogenase, IDH), έχουν συσχετιστεί με καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Στη μελέτη παρατηρήθηκε μια τάση βελτιωμένης συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν με το συνδυασμό PCV και ακτινοθεραπεία, οι οποίοι είχαν απενεργοποιημένο το MGMT και μεταλλαγμένο το IDH. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών θα αλλάξουν την καθιερωμένη αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΟΔ με συνδιαγραφή των 1p/19q σε χρήση ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας αντί της ακτινοθεραπείας μόνη της.

Γονιδιακός δείκτης βοηθά στη λήψη εμπεριστατωμένης απόφασης μεταξύ της ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν μια αύξηση της αναλογίας των γλοιοβλαστωμάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η τρέχουσα στάνταρντ θεραπεία για ηλικιωμένους ασθενείς με αστροκύττωμα και γλοιοβλάστωμα είναι χειρουργείο ή βιοψία, ακολουθούμενα από ακτινοθεραπεία. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτοί οι ασθενείς μπορούν επίσης να ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία.

Αποτελέσματα κλινικής μελέτης υποδεικνύουν ότι η χημειοθεραπεία με τεμοζολαμίδη (temozolamide) μπορεί να είναι τόσο αποτελεσματική, και σε κάποιες περιπτώσεις καλύτερη, όσο η ακτινοθεραπεία και ότι αυτό το όφελος μπορεί να προβλεφθεί βάσει ενός μοριακού δείκτη[21]. Στη μελέτη, ασθενείς με γλοιοβλάστωμα (n-373) και αναπλαστικό αστροκύττωμα (n=39), όλοι άνω των 65 ετών, αντιμετωπίσθηκαν με ακτινοθεραπεία ή τεμοζολαμίδη. Παρότι η μέση συνολική επιβίωση δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι ασθενείς οι οποίοι είχαν μια δεδομένη εξαλλαγή του γονιδίου MGMT (promoter methylation) επιβίωσαν περισσότερο - εκείνοι που έλαβαν τεμοζολαμίδη επιβιώσαν περισσότερο από αυτούς που έλαβαν ακτινοθεραπεία. Αντίθετα, ασθενείς που δεν είχαν την εξαλλαγή στο MGMT επιβίωσαν περισσότερο όταν αντιμετωπίσθηκαν με ακτινοθεραπεία.

Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η κατάσταση εξαλλαγής του MGMT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της βέλτιστης θεραπείας (ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία) σε ηλικιωμένους ασθενείς με γλοιοβλάστωμα και υψηλού grade αστροκύττωμα.

Νέοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών επιταχύνουν τον ρυθμό ανακάλυψης σε σπάνια νοσήματα. Κατά το 2012, υπήρξε επικύρωση δύο νέων σχεδιασμών κλινικών μελετών, οι οποίοι αυξανόμενα χρησιμοποιούνται στην έρευνα του καρκίνου του ΚΝΣ. Οι νέοι σχεδιασμοί επιτρέπουν την ολοκλήρωση των μελετών με λιγότερους ασθενείς, εξοικονομώντας χρόνο και πόρους, και, κυρίως, βοηθούν τους ασθενείς να ωφελούνται από νέες θεραπείες ταχύτερα.

Ο πρώτος, ο οποίος ονομάζεται σχεδιασμός μελέτης βασισμένος στο Bayesian μοντέλο, χρησιμοποιεί συσσωρευμένα δεδομένα της μελέτης σε πραγματικό χρόνο για να καθοδηγήσει την πορεία της μελέτης. Αυτή η ευελιξία αυξάνει την πιθανότητα οι ασθενείς να συμμετάσχουν σε θεραπευτικές ομάδες, οι οποίες επιδεικνύουν στοιχεία αποτελεσματικότητας. Οι ερευνητές για να προσδιορίσουν εάν ο σχεδιασμός βάσει μοντέλου Bayesian θα απαιτήσει λιγότερους ασθενείς για να απαντηθεί το δεδομένο επιστημονικό ερώτημα (π.χ. κατά πόσο ένα πειραματικό φάρμακο είναι καλύτερο από το placebo) συγκριτικά με το συνήθη σχεδιασμό μελέτης, εφάρμοσαν προσαρμοσμένη τυχαιοποίηση σε δεδομένα ασθενών από τέσσερις μελέτες φάσεως II ασθενών με υποτροπιάζων γλοιοβλάστωμα[22]. Προσδιόρισαν ότι εάν είχε χρησιμοποιηθεί ο σχεδιασμός Bayesian σε

αυτές τις μελέτες, θα χρειαζόντουσαν 30 λιγότεροι ασθενείς (περίπου το 1/3) σε κάθε μελέτη για να επιτύχουν τα ίδια επιστημονικά δεδομένα.

Ο δεύτερος νέος σχεδιασμός κλινικής μελέτης, ονομαζόμενος παραγοντικός σχεδιασμός (factorial design), επίσης φάνηκε χρήσιμος σε αποτελεσματική δοκιμή νέου φαρμακευτικού συνδυασμού (συμπεριλαμβανομένου συνδυασμών στοχευμένων φαρμάκων) καθώς και στη μεμονωμένη επίδραση των φαρμάκων σε αυτούς τους συνδυασμούς. Ο παραγοντικός σχεδιασμός εφαρμόστηκε επιτυχώς σε μια πρόσφατη μελέτη φάσεως ΙΙ, η οποία διερευνούσε το εάν η προσθήκη δεδομένων φαρμάκων στη τεμοζολαμίδη βελτίωνε τα αποτελέσματα[23]. Σε αυτή τη μελέτη, 175 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ένα από οκτώ διαφορετικά σχήματα συνδυασμών με τεμοζολαμίδη. Ο παραγοντικός σχεδιασμός επέτρεψε στους ερευνητές να προσδιορίσουν την επίδραση του κάθε παράγοντα στα αποτελέσματα – τέσσερα σκέλη της μελέτης εμπεριείχαν τον παράγοντα ενώ τέσσερα όχι. Επίσης, μπορούσε να προσδιοριστεί η επίδραση των συνδυασμών με τρεις παράγοντες έναντι αυτών με δύο παράγοντες. Παρότι κανένας από αυτούς τους παράγοντες δεν παρείχε όφελος έναντι της τεμοζολαμίδης μόνη της, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η προσθήκη του isotretinoin στη τεμοζολαμίδη οδηγεί σε χειρότερα αποτελέσματα συγκριτικά με την τεμοζολαμίδη μόνη της. Η μελέτη αυτή επέδειξε ότι ο παραγοντικός σχεδιασμός είναι κατάλληλος για την δοκιμή φαρμακευτικών συνδυασμών και ότι ο στατιστικός σχεδιασμός απαιτεί λιγότερους ασθενείς κατά 50% περίπου συγκριτικά με τις συνήθης τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως ΙΙ.

Συνοπτικά, οι δεδομένες μελέτες υποδεικνύουν ξεκάθαρα ότι οι μελέτες για όγκους εγκεφάλου περνούν σε μια εποχή που αναγνωρίζει την ύπαρξη ξεκάθαρων ποικιλομορφιών των όγκων εγκεφάλου ακόμα και στα πλαίσια καθορισμένων ιστολογικών υποτύπων. Επίσης, η δημιουργία προβλεπτικού δείκτη για το αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα οδήγησε σε ένα νέο στάνταρντ φροντίδας βασιζόμενο σε προγνωστικό δείκτη. Ομοίως, ένας καθιερωμένος προγνωστικός δείκτης, η εξαλλαγή στο MGMT, μπορεί να βοηθά στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με γλοιοβλάστωμα. Κοιτάζοντας το μέλλον, θα χρειαστούν νέοι σχεδιασμοί κλινικών μελετών για την αποτελεσματική ενσωμάτωση μοριακών δεικτών στην αξιολόγηση του ταχέως αναπτυσσόμενου τομέα των στοχευμένων παραγόντων.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΟΔΟΥ

Σημειώθηκαν σημαντικοί πρόοδοι στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παχέως εντέρου με χρήση νέων στοχευμένων παραγόντων ως μονοθεραπεία και νέων βιολογικών παραγόντων σε συνδυασμό με κυτταροτοξικές θεραπείες. Επίσης, μία μελέτη επέδειξε σημαντικό όφελος επιβίωσης με προεγχειρητική χημειοθεραπεία συν ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνους του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

Κύρια επιτεύγματα

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία διπλασιάζει τη συνολική επιβίωση για καρκίνους του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Παρότι είναι δυνατή η θεραπεία ασθενών των οποίων ο όγκος αφαιρέθηκε χειρουργικά εξ ολοκλήρου, αυτό δεν είναι δυνατό για περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών, οι οποίοι έχουν και φτωχά αποτελέσματα. Με βάση τα θετικά αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη πρώιμης φάσης, πραγματοποιήθηκε μελέτη φάσεως ΙΙΙ για να προσδιοριστεί εάν η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία προεγχειρητικά βελτιώνει την επιτυχία του χειρουργείου και παρατείνει την επιβίωση[24]. Στη μελέτη, ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικό αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν χημειοθεραπεία (carboplatin και paclitaxel) συν ακτινοθεραπεία ακολουθούμενα από χειρουργείο (178 ασθενείς), ή για να υποβληθούν μόνο σε χειρουργείο (188 ασθενείς). Η μελέτη αναφέρει ότι η προεγχειρητική θεραπεία επέφερε σημαντικά οφέλη: 29% των ασθενών παρουσίασε ολική ανταπόκριση, η μέση συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη (49 έναντι 24

μήνες) και το ποσοστό θανάτου ήταν χαμηλότερο κατά 35% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργείο. Οι τοξικότητες από την επιπλέον θεραπεία ήταν ελάσσονες. Αυτά τα δεδομένα πιθανά αλλάξουν τη στάνταρντ αντιμετώπιση των περισσότερων ασθενών με καρκίνους του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής, προσφέροντας σε πολλούς τη δυνατότητα ίασης.

Η ρεγοραφενίμπη (regorafenib) παρατείνει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Η ρεγοραφενίμπη είναι ένας πειραματικός παράγοντας πολλαπλής στόχευσης, ο οποίος μπλοκάρει την αύξηση των καρκινικών κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων. Ο παράγοντας έχει δείξει υποσχόμενη αντικαρκινική επίδραση σε προκλινικές μελέτες και προς το παρόν μελετάται σε κλινικές μελέτες για διάφορους τύπους καρκίνου (σάρκωμα).

Κατά το 2012, αναφέρθηκαν αποτελέσματα μελέτης φάσεως III, η οποία διερευνούσε το εάν η ρεγοραφενίμπη θα μπορούσε να παρατείνει τη συνολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου, οι οποίοι παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από όλες τις εγκεκριμένες στάνταρντ θεραπείες[25]. Σε αυτή την παγκόσμια κλινική μελέτη (CORRECT, Colorectal Cancer Treated with Regorafenib or Placebo After Failure of Standard Therapy) οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ρεγοραφενίμπη συν βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (505 ασθενείς) ή placebo συν βέλτιστη υποστηρικτή αγωγή (255 ασθενείς). Τα αποτελέσματα από μια ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων έδειξαν μια αξιοσημείωτη βελτίωση της μέσης συνολικής επιβίωσης για τη ρεγοραφενίμπη έναντι του placebo (6.4 έναντι 5.0 μήνες). Βάσει αυτών των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε placebo έλαβαν στη συνέχεια ρεγοραφενίμπη. Τον Σεπτέμβριο του 2012, το FDA ενέκρινε τη ρεγοραφενίμπη για την αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου των οποίων η νόσος παρουσίασε πρόοδο νόσου παρά τις στάνταρντ θεραπείες[26].

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η 2ης γραμμής θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) παρατείνει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Η μπεβασιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία είναι η στάνταρντ θεραπεία 1ης γραμμής στο μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Χρησιμοποιείται δε ως 2ης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που δεν την έχουν λάβει προηγουμένως. Μέχρι και πρόσφατα, δεν ήταν ξεκάθαρη η ύπαρξη οφέλους από την χορήγηση μπεβασιζουμάμπης ως 2ης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που παρουσίαζαν πρόοδο νόσου μετά από 1ης γραμμής θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία.

Για να απαντηθεί αυτό, διενεργήθηκε μια κλινική μελέτη με ασθενείς που παρουσίαζαν πρόοδο νόσου μέσα σε 3 μήνες από τη διακοπή της αρχικής θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία[27]. Στη μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μπεβασιζουμάμπη συν χημειοθεραπεία (409 ασθενείς) ή μόνο χημειοθεραπεία (411 ασθενείς). Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης ανέφεραν ότι η μέση συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη με τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνη της (11.2 έναντι 9.8 μήνες). Επίσης, ο συνδυασμός επιβράδυνε το χρόνο έως προόδου νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν ένα σκεπτικό συνέχισης της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από 1ης γραμμής θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Μένει να αποδειχθεί εάν αυτή η αποκαλούμενη «ανακύκλωση» της μπεβασιζουμάμπης μετά από 1ης γραμμής θεραπεία είναι μια αποτελεσματική στρατηγική η οποία παρατείνει την επιβίωση, με αναμενόμενες διαφορές στην εφαρμογή της στην Ευρώπη έναντι της Β. Αμερικής.

Η προσθήκη σετουξιμάμπης (cetuximab) στη στάνταρντ επικουρική χημειοθεραπεία δε βελτιώνει τα αποτελέσματα σε καρκίνο παχέως εντέρου σταδίου III. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου σταδίου III θεραπεύονται με χειρουργείο και μετεγχειρητική (επικουρική) χημειοθεραπεία, ενώ είναι συνεχείς

οι προσπάθειες για αύξηση των ποσοστών ίασης. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με FOLFOX (leukovorin, fluorouracil, oxaliplatin) μειώνει το ποσοστό υποτροπής και βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς.

Το 2012 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης φάσεως III, η οποία αξιολογούσε κατά πόσο η προσθήκη της σετουξιμάμπης στο FOLFOX βελτιώνει τα αποτελέσματα. Η σετουξιμάμπη είχε εγκριθεί για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου οι οποίοι δεν έφεραν εξαλλαγές στο γονίδιο KRAS, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη (irinotecan) σε προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς με μεταστατική νόσο. Τον Ιούλιο του 2012, το FDA έδωσε έγκριση σε συνδυασμό με FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin, irinotecan) ως 1ης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με μεταστατική νόσο χωρίς εξαλλαγές του KRAS, ομοίως. Αυτή η μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2.686 ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου σταδίου III, αναφέρει ότι τα ποσοστά επιβίωσης με το FOLFOX μόνο του ήταν 74.6% έναντι 71.5% για το FOLFOX συν σετουξιμάμπη σε ασθενείς χωρίς εξαλλαγή του KRAS, και 67% έναντι 65% σε ασθενείς με εξαλλαγή στο KRAS[28]. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η σετουξιμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου σταδίου III μετεγχειρητικά και υπογραμμίζουν την ανάγκη για καλύτερη κατανόηση της διάφορης βιολογίας του καρκίνου σε προχωρημένη νόσο.

Μελέτη αναγνωρίζει παράγοντες που προβλέπουν ποιοι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου μπορούν να ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία. Ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέως εντέρου συνήθως αντιμετωπίζονται με χειρουργείο για αφαίρεση του όγκου που έχει εξαπλωθεί στο ήπαρ. Μια πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με FOLFOX περιεγχειρητικά είχαν παρατεταμένο χρόνο έως προόδου νόσου σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργείο.

Μια αναδρομική μελέτη κλινικών δεδομένων από 342 ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε εκείνη τη μελέτη, ανέδειξε ότι το FOLFOX ωφελεί μια δεδομένη υποομάδα ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέως εντέρου- εκείνους με αυξημένα επίπεδα CEA, με Δείκτη Μάζας Σώματος κάτω του 30, και σε πλήρη δραστηριότητα (PS 0)[29]. Μεταξύ των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CEA, τα ποσοστά προόδου νόσου στην 3ετία ήταν 35% για εκείνους που έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία έναντι 20% για εκείνους που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργείο.

Το FDA ενέκρινε τη σετουξιμάμπη (cetuximab) σε συνδυασμό με FOLFIRI σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Το σχήμα αυτό εγκρίθηκε ως 1ης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέως εντέρου χωρίς μετάλλαξη KRAS, και έκφραση υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)[30]. Η προσθήκη της σετουξιμάμπης στη χημειοθεραπεία επιφέρει βελτιωμένη συνολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου για αυτή την ομάδα ασθενών.

Το FDA ενέκρινε το ziv-aflibercept σε συνδυασμό με FOLFIRI για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέως εντέρου. Το σχήμα εγκρίθηκε για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέως εντέρου ανθεκτικό σε -, ή που παρουσιάζει πρόοδο νόσου μετά από σχήμα που εμπεριέχει οξαλιπλατίνα (oxaliplatin). Αυτή η νέα στοχευμένη θεραπεία προσφέρει τη πιθανότητα επιβράδυνσης της προόδου νόσου σε αυτή την υποομάδα ασθενών[31].

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Αρκετές αξιοσημείωτες πρόοδοι επιτεύχθηκαν στην ορμονική θεραπεία του καρκίνου του προστάτη όπως έγκριση νέου φαρμάκου από τον FDA για ανθεκτικό καρκίνωμα, νέα δεδομένα για βέλτιστο θεραπευτικό σχεδιασμό ανδρογονικού αποκλεισμού, καθώς και για νέου τύπου φάρμακο για τη θεραπεία οστικών μεταστάσεων σε άνδρες με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.

Κύρια επιτεύγματα

Η ενζαλουταμίδη (enzalutamide) βελτιώνει την επιβίωση και αποτελεί πλέον νέα στάνταρντ θεραπευτική επιλογή για άνδρες με καρκίνο του προστάτη που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Τα ανδρογόνα ενισχύουν την αύξηση των

προστατικών όγκων. Για να ασκήσουν την δράση τους, θα πρέπει να προσδεθούν σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται υποδοχέας ανδρογόνων μέσα στα καρκινικά κύτταρα. Προηγούμενες μελέτες παραγόντων που μπλοκάρουν τη δράση του υποδοχέα ανδρογόνων είχαν επιδείξει κλινική δράση, όχι όμως και όφελος επιβίωσης.

Μια μελέτη φάσεως ΙΙΙ για το στοχευμένο φάρμακο ενζαλουταμίδη επέτυχε αυτό το στόχο και καθιέρωσε μια νέα στάνταρντ θεραπεία για άνδρες με μεταστατική νόσο, οι οποίοι παρουσιάζουν πρόοδο νόσου παρά την αρχική χημειοθεραπεία. Η ενζαλουταμίδη μπλοκάρει την πρόσδεση των ανδρογόνων και τη μετατόπιση του υποδοχέα ανδρογόνων στον πυρήνα καθώς και την πρόσδεσή του με το DNA. Στη μελέτη συμμετείχαν 1.199 άνδρες με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με δοσεταξέλη[32]. Η μέση συνολική επιβίωση των ανδρών που έλαβαν ενζαλουταμίδη ήταν 18.4 μήνες σε σύγκριση με 13.6 μήνες για τους άνδρες που έλαβαν placebo. Μια ενδιάμεση ανάλυση, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη είχαν χαμηλότερο ποσοστό θανάτου κατά 37% σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν placebo. Με βάση αυτά τα αξιοσημείωτα αποτελέσματα, οι ασθενείς που λάμβαναν placebo έλαβαν στη συνέχεια ενζαλουταμίδη. Το FDA ενέκρινε την ενζαλουταμίδη για τη θεραπεία ανδρών με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη[33].

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η αμπιρατερόνη (abiraterone acetate) επιβραδύνει την πρόοδο του καρκίνου σε άνδρες με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Το 2011, το FDA ενέκρινε την αμπιρατερόνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη (prednisone) για τη θεραπεία ανδρών με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είχαν αντιμετωπισθεί με δοσεταξέλη, βάσει μιας παρατηρούμενης παράτασης της επιβίωσης συγκριτικά με την πρεδνιζόνη μόνη της. Αποτελέσματα μιας μελέτης φάσεως ΙΙΙ, τα οποία δημοσιεύθηκαν το 2012, υποδεικνύον ότι ο συνδυασμός αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης μπορεί επίσης να ωφελεί άνδρες με ασυμπτωματικό ή ελάχιστα συμπτωματικό μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία[34]. Στη μελέτη 1.088 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη ή πρεδνιζόνη και placebo. Μια ενδιάμεση ανάλυση μετά από μια περίοδο παρακολούθηση των 22 μηνών, ανέδειξε ότι η αμπιρατερόνη βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (ο χρόνος έως προόδου νόσου βάσει PSA ήταν 11.1 μήνες έναντι 5.6 μήνες για την αμπιρατερόνη και το placebo, αντίστοιχα), και έδειξε μια ισχυρή τάση παράτασης της ολικής επιβίωσης. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo, οι ασθενείς που έλαβαν αμπιρατερόνη είχαν και επιβράδυνση της έναρξης άλγους σχετιζόμενου με τη νόσο και λειτουργικής κατάπτωσης, και αναβολή έναρξης της χημειοθεραπείας. Με βάσει αυτά τα αποτελέσματα, στους ασθενείς που έλαβαν placeco, χορηγήθηκε στη συνέχεια αμπιρατερόνη. Αυτή είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που δείχνει οφέλη συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Νέα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού για δεδομένους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Η συνεχιζόμενη (μακροχρόνια) θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σχετίζεται με διάφορες παρενέργειες, όπως απώλεια λίμπιντο, κόπωση, οι οποίες δυσχεραίνουν την ποιότητα ζωής. Επίσης, σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα γίνουν τελικά ανθεκτικοί σε θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού. Προκλινικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού χορηγούμενη περιοδικά μπορεί να επιβραδύνει την έναρξη της ανθεκτικότητας σε ανδρογόνα. Η περιοδική θεραπεία βελτιώνει την ποιότητα ζωής μειώνοντας τις παρενέργειες. Μια μεγάλη μελέτη φάσεως ΙΙΙ, η οποία συμπεριέλαβε 3.040 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη ορμονοθεραπεία, διεξήχθη για να διερευνηθεί εάν η περιοδική θεραπεία

ανδρογονικού αποκλεισμού ήταν συγκρίσιμη με τη συνεχή θεραπεία στα πλαίσια της επιβίωσης. Μετά από 9 έτη παρακολούθησης, η περιοδική χορήγηση θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού επέφερε μια μεσαία ολική επιβίωση της τάξεως των 5.1 ετών σε σύγκριση με τα 5.8 έτη για τη συνεχή χορήγηση, υποδεικνύοντας ότι η περιοδική θεραπεία δεν είναι πιο αποτελεσματική από τη συνεχή για ασθενείς με ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη[35]. Μια ανάλυση έδειξε ότι μεταξύ των ανδρών με ελάσσονα εξάπλωση της νόσου (εξάπλωση όχι πέραν της σπονδυλικής στήλης, πυέλου, ή λεμφαδένων), η μέση συνολική επιβίωση ήταν 7.1 έτη γι' αυτούς που έλαβαν συνεχή θεραπεία έναντι 5.2 έτη για εκείνους που έλαβαν περιοδική θεραπεία, υποδεικνύοντας ότι η συνεχής θεραπεία μπορεί να είναι καλύτερη επιλογή γι' αυτούς τους ασθενείς. Μεταξύ των ανδρών με πιο εκτεταμένη νόσο, η μέση ολική επιβίωση ήταν παρόμοια και για τις δύο θεραπείες (4.4 έτη για την συνεχή θεραπεία έναντι 5.0 έτη για την περιοδική θεραπεία).

Πάντως, μια πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ της περιοδικής και συνεχούς ορμονοθεραπείας μετά από ακτινοθεραπεία για τοπικό καρκίνο του προστάτη (ελάσσονα εξάπλωση της νόσου), σε μια μέση παρακολούθηση των 7 ετών[36]. Λαμβάνοντας τα όλα υπόψη, αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν τη στάνταρντ θεραπευτική προσέγγιση – συνεχής ανδρογονικός αποκλεισμός για ασθενείς με μεταστατική νόσο – διότι, έως σήμερα, καμία κλινική μελέτη δεν έχει δείξει, στη μεταστατική νόσο, βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με την περιοδική θεραπεία. Στην περίπτωση της ελάσσονος εξάπλωσης της νόσου, ο ιατροί θα πρέπει να συζητούν αμφότερες τις θεραπευτικές επιλογές με τους ασθενείς, διότι η περιοδική θεραπεία μπορεί να μην είναι τόσο ωφέλιμη όσο η συνεχής στα πλαίσια της παράτασης της επιβίωσης. Η απόφαση χορήγησης περιοδικής θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, στο στάδιο της νόσου.

Το radium-223 βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις. Ο καρκίνος του προστάτη συνήθως παρουσιάζει μεταστάσεις στα οστά, όπου συχνά επιφέρει σκελετικές επιπλοκές όπως άλγος, κάταγμα και συμπίεση νεύρων. Πρόσφατα, διερευνήθηκε η χρήση ενός, πρώτου στη κατηγορία, alpha emitting ραδιενεργού φαρμάκου, το radium-223 (^{223}Ra), το οποίο έχει τη δυνατότητα να μεταφέρει ακτινοβολία συγκεκριμένα σε θέσεις όπου το ασβέστιο συσσωρεύεται στα οστά. Το ^{223}Ra ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται άλφα ραδιενεργά φάρμακα διότι εκπέμπουν μια μορφή ακτινοβολίας που ονομάζεται άλφα σωματίδια υψηλής ενέργειας. Επειδή η εμβέλεια τους είναι περιορισμένη (κατά προσέγγιση 100 microns), η διαπερατότητα είναι περιορισμένη σε διάμετρο 5-10 κυττάρων, επομένως η βλάβη στον περιβάλλοντα ιστό είναι ελάχιστη. Το ^{223}Ra είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για οστικές μεταστάσεις διότι το radium συσσωρεύεται στα οστά, μιμούμενο τη συσσώρευση του ασβεστίου. Το πλεόνασμα του ^{223}Ra αποβάλλεται μέσω της γαστρεντερικής οδού, διαφέροντας από τα beta-emitting ραδιενεργά φάρμακα, τα οποία αποβάλλονται μέσω του ουροποιητικού συστήματος. Αυτό μπορεί να ωφελεί κάποιους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του ^{223}Ra (615 ασθενείς) έναντι του placebo (307 ασθενείς) σε άνδρες με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη με δύο ή περισσότερες οστικές μεταστάσεις[37]. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 14.9 μήνες στην ομάδα με το ^{223}Ra και 11.3 μήνες στην ομάδα placebo. Παρατηρήθηκαν μόνο ελάσσονες παρενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν το ^{223}Ra. Μια επικαιροποιημένη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έδειξε ότι σε σύγκριση με το placebo, το ^{223}Ra μείωσε το ρίσκο θανάτου κατά 30.5%, επιβράδυνε την εμφάνιση σκελετικών επιπλοκών κατά 6 μήνες, και βελτίωσε την ποιότητα ζωής των αθενών[38]. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το ^{223}Ra μπορεί να αποτελέσει το πρώτο alpha–emitting ραδιενεργό φάρμακο και μια νέα στάνταρντ επιλογή για ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις.

Το FDA ενέκρινε την αξιτινίμπη (axitinib) για

ασθενείς με ανθεκτικό προχωρημένο καρκίνο του νεφρού. Έλαβε έγκριση για την αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του νεφρού (renal cell carcinoma), οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες γι' αυτό τον τύπο καρκίνου[39]. Αυτή η έγκριση δίδει μια νέα θεραπευτική επιλογή γι' αυτή τη νόσο.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στη χημειοθεραπεία βελτιώνει τα αποτελέσματα σε ανθεκτικό στη πλατίνα υποτροπιάζων καρκίνο των ωοθηκών, και υπήρξε πρόοδος στην κατανόηση της επίδρασης των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και 2 στην ανταπόκριση του καρκίνου των ωοθηκών, και στην αναγνώριση νέων αποτελεσματικών και λιγότερων τοξικών στάνταρντ χημειοθεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας.

Κύρια επιτεύγματα

Η χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) είναι πιο αποτελεσματική από τη χημειοθεραπεία μόνη της σε ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζων καρκίνο των ωοθηκών. Η χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα είναι η στάνταρντ αρχική θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών. Καρκίνος των ωοθηκών ανθεκτικός στην πλατίνα ορίζεται ως πρόοδος νόσου μέσα σε 6 μήνες από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας με βάση τη πλατίνα. Οι θεραπευτικές επιλογές για καρκίνο των ωοθηκών ανθεκτικό στην πλατίνα είναι περιορισμένες και περιλαμβάνουν pegylated liposomal doxorubicin, topotecan, και εβδομαδιαίο paclitaxel. Αυτές οι θεραπείες επιφέρουν σχετικά χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης (σε σύγκριση με κείνα που παρατηρούνται σε μη θεραπευμένες ή ευαίσθητες στη πλατίνα ομάδες ασθενών) και μικρές διάρκειες ανταπόκρισης. Επίσης, τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως III έχουν αποτύχει να επιδείξουν ανωτερότητα για κάποιον παράγοντα έναντι κάποιου άλλου[40,41]. Ομοίως τα συνδυασμένα σχήματα έχουν αποτύχει να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με αυτή της μονοθεραπείας. Τρεις πρόσφατες κλινικές μελέτες επέδειξαν ότι η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης σε χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα παρατείνει το χρόνο έως προόδου νόσου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν και ευαίσθητο στη πλατίνα υποτροπιάζων καρκίνο των ωοθηκών. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη φάσεως III, AURELIA, υποδεικνύουν ότι η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στη στάνταρντ χημειοθεραπεία δίδει, επίσης, οφέλη σε γυναίκες με υποτροπιάζων καρκίνωμα των ωοθηκών ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα[42]. Στη μελέτη, 361 γυναίκες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν επιλεγμένη στάνταρντ χημειοθεραπεία (pegylated liposomal doxorubicin, topotecan, ή εβδομαδιαίο paclitaxel) μόνον, ή χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν 6.7 μήνες για τη χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη έναντι 3.4 μήνες για χημειοθεραπεία μόνο. Στους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο σκέλος της χημειοθεραπείας μόνη της χορηγήθηκε μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε πρόοδο νόσου. Αυτή, είναι η πρώτη μελέτη φάσεως III, η οποία επέδειξε βελτιωμένα αποτελέσματα συνδυασμού στοχευμένης θεραπείας και χημειοθεραπείας σε καρκίνο των ωοθηκών ανθεκτικό στη πλατίνα.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Μεταλλάξεις στο BRCA1 και BRCA2 σχετίζονται με μεγαλύτερη επιβίωση και καλύτερη ανταπόκριση. Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών είναι ένας γενικός όρος για όγκους που εμφανίζονται σε ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σαλπίγγων, ωοθηκών, ενδομητρίωση και της περιτοναϊκής κοιλότητας. Υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένου του ορώδους υψηλού και χαμηλού grade, διαυγοκυτταρικό, βλεννώδες, ενδομητριοειδές, και καρκινοσάρκωμα. Άνω του 75% των ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών έχουν τον ορώδες τύπο υψηλού grade. Ο ορώδης καρκίνος υψηλού grade χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις σχετικές με ένα γονίδιο που ονομάζεται

p53[43]. Υψηλού grade ορώδες καρκίνος των ωοθηκών σχετίζεται επίσης με μεταλλάξεις στο BRCA1 και 2. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και 2 σχετίζονται με ένα συνολικά αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. Δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν κατά το 2012 έδειξαν ότι αυτές οι μεταλλάξεις σχετίζονται και με βελτιωμένη πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών.

Μια ανάλυση 26 μελετών παρατήρησης σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών με μεταλλάξεις στο BRCA1 (909 ασθενείς) και στο BRCA2 (304 ασθενείς) και 2.666 ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις σε όποιο από τα δύο αυτά γονίδια, αναφέρει ότι γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών με μεταλλάξεις στα BRCA1 και 2 επιβίωσαν περισσότερο από αυτές που δεν είχαν[44]. Η 5ετής συνολική επιβίωση ήταν 36% για αυτές που δεν ήταν φορείς των μεταλλάξεων, 44% για τους φορείς μεταλλάξεων στο BRCA1 και 52% στους φορείς μεταλλάξεων στο BRCA2.

Μια άλλη μελέτη αξιολόγησε την επίδραση των μεταλλάξεων στα BRCA1 και 2 στην επιβίωση, καθώς και στις ανταποκρίσεις σε πολλαπλές γραμμές χημειοθεραπείας[45]. Αυτή η Αυστραλιανή, πληθυσμιακή μελέτη περιστατικών – μαρτύρων, συμπεριέλαβε 1.000 γυναίκες οι οποίες διερευνήθηκαν για ύπαρξη μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1 και 2. Βρέθηκαν μεταλλάξεις σε γεννητικά κύτταρα (germline) στο 14% των ασθενών συνολικά, συμπεριλαμβανομένου το 23% των ασθενών με ορώδες καρκίνο των ωοθηκών υψηλού grade. Οι υπεύθυνοι οι οποίοι τεκμηρίωσαν ανταποκρίσεις στην αρχική θεραπεία και ανταποκρίσεις στη θεραπεία σε υποτροπιάζουσα νόσο, αναφέρουν σταθερά καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης σε φορείς μεταλλάξεων BRCA, σε σύγκριση με αυτές που δεν είχαν μεταλλάξεις, σε υποτροπιάζουσα νόσο, ανεξάρτητα από τη χημειοθεραπεία που χορηγήθηκε. Σε σύγκριση με αυτές που δεν έφεραν μεταλλάξεις, οι φορείς μεταλλάξεων στα BRCA1 και 2 είχαν επίσης βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και συνολική επιβίωση.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών υποδεικνύουν ότι αυτές οι μεταλλάξεις αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, ο οποίος σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση και μεγαλύτερη επιβίωση. Οι μελλοντικές κλινικές μελέτες σε ορώδες καρκίνο των ωοθηκών υψηλού grade θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την κατάσταση των μεταλλάξεων του BRCA ως πρόσθετο παράγοντα ταξινόμησης.

Ο συνδυασμός καρμποπλατίνης (carboplatin) με πακλιταξέλη (paclitaxel) είναι το ίδιο αποτελεσματικός και πιο ασφαλής από τους συνδυασμούς με βάση τη σισπλατίνη (cisplatin) σε καρκίνους του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας.

Υπάρχει μια συνεχής έρευνα για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των αντικαρκινικών θεραπειών, μείωση της τοξικότητας, και βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής των ασθενών. Δύο μεγάλες μελέτες αναφέρουν ότι λιγότερο τοξικά σχήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε καρκίνους του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας χωρίς διακύβευση της αποτελεσματικότητας.

Μια ενδιάμεση ανάλυση δεδομένων από μια μεγάλη μελέτη φάσεως III, η οποία πραγματοποιήθηκε από το Gynecologic Oncology Group, έδειξε ότι ο συνδυασμός καρμποπλατίνης και πακλιταξέλης (TC) είναι συγκρίσιμος στα πλαίσια της συνολικής επιβίωσης και της επιβράδυνσης προόδου νόσου με το στάνταρντ συνδυασμό cisplatin, doxorubicin, και paclitaxel (TAP), και γενικότερα είναι πιο ανεκτός[46]. Στη μελέτη, 1.381 ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζων καρκίνο του ενδομητρίου τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν TC ή TAP. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου (13.3 έναντι 13.5 μήνες) και η μέση συνολική επιβίωση (36.5 έναντι 40.3 μήνες) για το TC και TAP, αντίστοιχα, ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η TC είναι ένα αποδεκτό χημειοθεραπευτικό σχήμα προς χρήση σε μελλοντικές μελέτες, ιδιαίτερα σε εκείνες που διερευνούν συνδυασμούς χημειοθεραπείας με νέους στοχευμένους παράγοντες.

Μια άλλη μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του TC με αυτή του paclitaxel συν cisplatin (TP), την τρέχουσα στάνταρντ θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IVB ή υποτροπιάζων σε 253 γυναίκες με καρκίνο τραχήλου της μήτρας σταδίου IVB, ανθεκτικό ή υποτροπιάζων[47]. Σε αυτή

τη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III, η μέση συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια για τα δύο σχήματα (18.3 μήνες για το TP έναντι 17.5 μήνες για το TC). Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν επίσης συγκρίσιμος: 6.9 μήνες για το TP και 6.2 μήνες για το TC. Το TC επίσης σχετίστηκε με ευνοϊκό προφίλ τοξικότητας. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το TC αποτελεί μια λογική θεραπευτική επιλογή για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίου IVB ή υποτροπιάζων.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Τα νεότερα δεδομένα για το 2012 αφορούν ένα νέο στοχευμένο παράγοντα για το μυελοειδές καρκίνο του θυρεοειδούς, έναν στοχευμένο παράγοντα ο οποίος αυξάνει την πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς ανθεκτικού σε ραδιενεργό ιώδιο, μια δυνητικά νέα θεραπευτική επιλογή για τελικού σταδίου καρκίνο στοματικής κοιλότητας και τη δράση στοχευμένου παράγοντα σε καρκίνους κεφαλής –τραχήλου με αρνητικό HPV.

Κύρια επιτεύγματα

Η καμποζαντινίμπη (cabozantinib) επιβραδύνει σημαντικά την πρόοδο νόσου στο μυελοειδές καρκίνο του θυρεοειδούς (ΜΚΘ). Ο ΜΚΘ είναι η τρίτη πιο συχνή μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς (5-8% των περιπτώσεων) και δεν αντιμετωπίζεται με τη στάνταρτ θεραπεία, η οποία κυρίως εναπόκειται στο ραδιενεργό ιώδιο, ενώ έχει πολύ χαμηλότερα ποσοστά ίασης σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς. Προς το παρόν, υπάρχει μόνο μια διαθέσιμη θεραπεία γι' αυτούς τους ασθενείς, η βανδετανίμπη (vandetanib). Πάντως ο καρκίνος παρουσιάζει πρόοδο νόσου παρά τη θεραπεία αυτή μετά από 23 μήνες κατά μέσο όρο.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη φάσεως III υπέδειξαν μια δυνητικά νέα θεραπευτική επιλογή για προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ[48]. Στη μελέτη 330 ασθενείς με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ σε πρόοδο νόσου τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν το πειραματικό φάρμακο καμποζαντινίμπη ή placebo. Αντίθετα από προηγούμενες μελέτες, αυτή η μελέτη στοχεύει αποκλειστικά όγκους σε ενεργή εξέλιξη. Η καμποζαντινίμπη μπλοκάρει την ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων του όγκου και μεταστάσεων αναστέλλοντας τρεις διαφορετικές πρωτεΐνες, οι οποίες εμπλέκονται σε αυτές τις διαδικασίες: MET, VEGFR2, RET. Οι μισοί περίπου από τους συμμετέχοντες είχαν μεταλλάξεις στο γονίδιο RET. Το φάρμακο πολλαπλής στόχευσης παρέτεινε το χρόνο έως προόδου νόσου κατά περισσότερο από 7 μήνες σε σύγκριση με το placebo (11.2 έναντι 4 μήνες). Συρρίκνωση του όγκου παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών που λάμβαναν καμποζαντινίμπη και σε κανέναν από αυτούς που λάμβαναν placebo, με τις ανταποκρίσεις να διατηρούνται κατά μέσο 14.6 μήνες. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, κατατέθηκε αίτηση στον FDA για έγκριση του φαρμάκου σε ασθενείς με ανεγχείρητο, προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ. Το φάρμακο αυτό διερευνάται επίσης και σε άλλους τύπους καρκίνου, οι οποίοι έχουν συνήθως τις πρωτεΐνες τις οποίες στοχεύει η καμποζαντινίμπη, όπως ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς, το μελάνωμα, ο καρκίνος του μαστού, νεφρού, ήπατος και προστάτη.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Μικρή μελέτη αναγνωρίζει υποσχόμενο φάρμακο διάσωσης για μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς ανθεκτικό σε ραδιενεργό ιώδιο. Το 90% των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς έχουν διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (ΔΚΘ), και γενικά μπορούν να ιαθούν με συνδυασμό χειρουργείο και ραδιενεργού ιωδίου. Πάντως, εξαιτίας γενωμικών αλλαγών σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, η πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου από τα καρκινικά κύτταρα εξασθενεί στα δύο τρίτα των ασθενών με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό ΔΚΘ, οδηγώντας σε ανθεκτικότητα και επιδείνωση της νόσου. Δυστυχώς, οι τρέχουσες θεραπείες γι' αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν σταθερά αποτελέσματα, και μόνο το 50% των ασθενών με μεταστατικούς, ανθεκτικούς στο ραδιενεργό ιώδιο καρκίνου επιβιώνουν πάνω από 3 έτη.

Τα αποτελέσματα από μια υποσχόμενη πρώιμη κλινική μελέτη υποδεικνύουν ότι το στοχευμένο φάρμακο σελουμετινίμπη (selumetinib) μπορεί να αντιστρέψει την ανθεκτικότητα στο ραδιενεργό

ιώδιο σε μια υποομάδα ασθενών με ΔΚΘ[49]. Η σελουμετινίμπη μπλοκάρει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται mitogen – activated protein kinase (MET) 1/2, η οποία εμπλέκεται στην πρόσληψη του ραδιενεργού ιωδίου από καρκινικά κύτταρα. Σε αυτή τη μελέτη, η προθεραπεία με σελουμετινίμπη αύξησε την πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου σε 12 από 20 ασθενείς, επτά από τους οποίους είχαν επαρκή αύξηση ώστε να μπορούν ακολούθως να αντιμετωπιστούν με ραδιενεργό ιώδιο. Συνολικά, η συνδυασμένη θεραπεία οδήγησε σε συρρίκνωση του όγκου σε πέντε ασθενείς και σε σταθεροποίηση της νόσου σε δύο ασθενείς. Οι παρενέργειες της σελουμετινίμπης ήταν ελάχιστες.

Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η σελουμετινίμπη μπορεί να αυξήσει την πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου σε κλινικά σημαντικά επίπεδα σε πάνω από το ένα τρίτο των μεταστατικών περιπτώσεων ΔΚΘ. Συμπληρωματικές μελέτες για την κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δικαιολογούνται ξεκάθαρα. Περαιτέρω γονιδιακή ανάλυση υπέδειξε ότι η θεραπεία μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο RAS.

Η πανιτουμουμάμπη (panitumumab) βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής – τραχήλου, αρνητικό σε HPV. Η λοίμωξη με HPV είναι ένας σημαντικός παράγοντας ρίσκου για καρκίνους κεφαλής – τραχήλου. Προηγούμενες μελέτες υπέδειξαν ότι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής – τραχήλου, θετικό σε HPV έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με αυτούς με αρνητικό HPV. Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης φάσεως III αναφέρει μια υποσχόμενη νέα θεραπευτική επιλογή – ονομάζεται πανιτουμουμάμπη – για όγκους αρνητικούς σε HPV, παρότι δεν βελτίωσε τα αποτελέσματα στους θετικούς για HPV όγκους[50]. Η πανιτουμουμάμπη είναι ένα αντίσωμα το οποίο στοχεύει το EGFR και έχει ήδη εγκριθεί για το μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Στη μελέτη εντάχθηκαν 99 ασθενείς με υποτροπιάζων ή μεταστατικό καρκίνο του στοματοφάρυγγος θετικό σε HPV και 344 ασθενείς με αρνητικό HPV. Όλοι οι ασθενείς είχαν κοινό υποτύπο της νόσου, δηλαδή πλακώδες καρκίνωμα, τη πιο συχνή μορφή καρκίνου κεφαλής – τραχήλου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν πανιτουμουμάμπη με χημειοθεραπεία βασισμένη στη πλατίνα ή μόνο χημειοθεραπεία.

Ασθενείς με αρνητικό HPV στην ομάδα με την πανιτουμουμάμπη είχαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (11.7 έναντι 8.6 μήνες). Πάντως, η συνδυασμένη θεραπεία δεν παρέτεινε σημαντικά την επιβίωση σε ασθενείς με θετικό HPV (11.0 έναντι 12.6 μήνες).

Η προσθήκη γονιδιακής θεραπείας στη χημειοθεραπεία αυξάνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση σε τελικού σταδίου καρκίνου της στοματικής κοιλότητας. Η πλειοψηφία των καρκίνων στοματικής κοιλότητας διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, όταν η μακρόχρονη επιβίωση είναι μόνο 45%. Εκείνοι οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ή/και στοχευμένη θεραπεία. Πρόσφατα, η γονιδιακή θεραπεία αναδείχθηκε ως δυνητικά νέα θεραπεία στο προχωρημένο καρκίνο κεφαλής – τραχήλου.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης φάσεως II έδειξαν υψηλά ποσοστά συρρίκνωσης του όγκου για τελικού σταδίου καρκίνο της στοματικής κοιλότητας με γονιδιακή θεραπεία και στάνταρντ χημειοθεραπεία[51]. Ο στόχος της γονιδιακής θεραπείας ήταν η αποκατάσταση της λειτουργίας του γονιδίου p53, ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου, το οποίο ήταν απενεργοποιημένο.

Στη μελέτη, 99 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν γονιδιακή θεραπεία συν χημειοθεραπεία (ομάδα I), μόνο γονιδιακή θεραπεία (ομάδα II) ή μόνο χημειοθεραπεία (ομάδα III). Το χημειοθεραπευτικό σχήμα αποτελούνταν από oxaliplatin, bleomycin, methotrexate, και cyclophosphamide. Ο συνδυασμός της γονιδιακής θεραπείας με τη χημειοθεραπεία ήταν πολύ πιο αποτελεσματικός από τις άλλες δύο προσεγγίσεις. Τα ποσοστά συρρίκνωσης του όγκου ήταν 88.6%, 54.5%, 51.6% για τις ομάδες I, II, III αντίστοιχα, και η 3ετής συνολική επιβίωση ήταν 82.9%, 60.6%, 58.1%, αντίστοιχα. Δικαιολογείται περαιτέρω διερεύνηση για την επαλήθευση του εάν η γονιδιακή θεραπεία για το p53 αποτελεί μια σημαντική προσθήκη στη στάνταρντ θεραπεία στον καρκίνο στοματικής κοιλότητας τελικού σταδίου.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Αναφέρθηκαν υποσχόμενα αποτελέσματα από δύο κλινικές μελέτες οι οποίες διερευνούσαν στοχευμένες θεραπείες για δύο υποομάδες του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος (ΜΜΚΠ), για ένα εργαστηριακό πρόγραμμα ανάλυσης γονιδιακών εξαλλαγών στο πλακώδες καρκίνωμα, και για συνδυασμένη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νέα στάνταρντ αντιμετώπιση δεδομένων ασθενών.

Κύρια επιτεύγματα

Συνδυασμένη χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση σε δεδομένους ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ. Το επίπεδο φυσικής κατάστασης (performance score) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του εάν ένας ασθενής μπορεί με ασφάλεια να υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν οι ασθενείς με PS 2 (ικανότητα για αυτοεξυπηρέτηση – όχι για εργασιακές δραστηριότητες) να αντιμετωπίζονται με ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα για να επιβραδύνουν την πρόοδο της νόσου αλλά και να βοηθούν στη διατήρηση της ποιότητας ζωής.

Αποτελέσματα μελέτης φάσεως III υποδεικνύουν ότι ασθενείς με PS2 μπορούν να επιβιώσουν περισσότερο εάν αντιμετωπισθούν με συνδυασμό carboplatin και pemetrexed[52]. Στη μελέτη, ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν pemetrexed (102 ασθενείς) ή carboplatin και pemetrexed (103 ασθενείς). Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στο 10% των ασθενών που έλαβαν pemetrexed και στο 24% των ασθενών που έλαβαν τη συνδυασμένη θεραπεία. Η μέση ολική επιβίωση ήταν 5.6 μήνες με pemetrexed και 9.1 μήνες με τη συνδυασμένη θεραπεία. Τα ευρήματα αυτά αντιπροσωπεύουν μια αλλαγή στη στάνταρντ αντιμετώπιση του προχωρημένου ΜΜΚΠ, υποδεικνύοντας ότι ασθενείς με ΜΜΚΠ με PS2 μπορούν να ανεχθούν και να ωφεληθούν από συνδυασμένη χημειοθεραπεία, υπογραμμίζοντας τη σημασία της μη υποθεραπείας αυτού του πληθυσμού ασθενών.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Μελέτη αποκαλύπτει την πρώτη υποσχόμενη στοχευμένη θεραπεία για συνήθη υποτύπο του ΜΜΚΠ. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS είναι οι πιο συχνοί μοριακοί δείκτες στο ΜΜΚΠ, οι οποίες ανευρίσκονται στο 20-30% των ασθενών. Εν τούτοις δεν υπάρχουν αποτελεσματικές στοχευμένες θεραπείες σε αυτή την υποομάδα των ασθενών με ΜΜΚΠ. Μια μελέτη φάσεως II ανέφερε σημαντικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα ενός πειραματικού φαρμάκου που ονομάζεται σελουμετινίμπη (selumetinib) σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών με προχωρημένη νόσο. Η σελουμετινίμπη, η οποία μπλοκάρει τη MEK, μια βασική πρωτεΐνη του μονοπατιού σηματοδότησης του KRAS, διερευνάται σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου που έχουν μεταλλάξεις KRAS (καρκίνος κεφαλής –τραχήλου)[53].

Σε αυτή τη μελέτη φάσεως II, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν σελουμετινίμπη με στάνταρντ χημειοθεραπεία με docetaxel (44 ασθενείς) ή placebo συν docetaxel (43 ασθενείς) ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία στο προχωρημένο ΜΜΚΠ. Η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος με τη σελουμετινίμπη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo (9.4 έναντι 5.5 μήνες), όπως και ο χρόνος έως προόδου νόσου (5.3 έναντι 2.1 μήνες).

Αυτή είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που επιδεικνύει ένα κλινικό όφελος από τη στοχευμένη θεραπεία για ασθενείς με όποιο τύπο μετάλλαξης K-RAS. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης μπορεί να επηρεάσουν τη στάνταρντ θεραπεία όχι μόνο του ΜΜΚΠ αλλά και άλλων τύπων καρκίνου με μεταλλάξεις KRAS.

Μοριακό τεστ αναγνωρίζει νέους θεραπευτικούς στόχους στο πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονος. Το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονος αντιπροσωπεύει το 40% περίπου όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονος. Η ανάπτυξη στοχευμένων φαρμάκων γι' αυτά τα καρκινώματα είναι βραδεία σε σχέση με άλλους καρκίνους, διότι έχουν ανευρεθεί ελάχιστοι στόχοι προς αντιμετώπιση με φάρμακα. Πρόσφατα, αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις σε τρία γονίδια, στα FGFR1, DDR2, και PI3K/PTEN, τα οποία συνολικά συναντώνται στο 50% των πλακωδών καρκινωμάτων του πνεύμονος. Το Squamous Cell Lung Cancer Mutation

Analysis Program (SQ-MAP) δημιουργήθηκε από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center για να διερευνήσει δείγματα όγκου πνεύμονος για παρουσία αυτών των τριών στόχων καθώς και 80 άλλων γονιδίων που εμπλέκονται συνολικά στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονος. Το SQ-MAP χρησιμοποιείται επίσης για την αναγνώριση ασθενών, οι οποίοι είναι επιλέξιμοι να συμμετάσχουν σε κλινικές μελέτες με φάρμακα που στοχεύουν τα FGFR1 και PI3K. Το 2012 στα πλαίσια του προγράμματος SQ-MAP αναγνωρίστηκαν πιθανοί νέοι στόχοι στον καρκίνο του πνεύμονος[54]. Μέχρι σήμερα έχουν αναλυθεί σαράντα δείγματα ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονος, στο 60% των οποίων έχουν ανευρεθεί στόχοι που θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν με φάρμακα, όπως μεταλλάξεις στα γονίδια PI3KCA, FGFR1, PTEN, όμως προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα γι' αυτούς τους στόχους. Στο μέλλον το SQ-MAP μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική πλατφόρμα, που θα καθοδηγεί την ανάπτυξη φαρμάκων και το σχεδιασμό εξατομικευμένης θεραπείας.

Μικρή μελέτη υποδεικνύει ότι η κριζοτινίμπη (crizotinib) μπορεί να προσφέρει όφελος σε σπάνιους υποτύπους του καρκίνου του πνεύμονος και επιβεβαιώνει το ROS1 ως θεραπευτικό στόχο. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι μια μικρή υποομάδα ασθενών με ΜΜΚΠ (περίπου το 2%) φέρει μεταλλάξεις στο γονίδιο ROS1, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην κυτταρική αύξηση και ανάπτυξη. Η κριζοτινίμπη είναι ένα φάρμακο πολυστόχευσης το οποίο μπλοκάρει τις πρωτεΐνες ROS, MEK, ALK, και το οποίο εγκρίθηκε από τον FDA το 2011 για τον προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με θετικό ALK.

Τα αποτελέσματα από μια μελέτη φάσεως I σε εξέλιξη αναφέρουν ότι η κριζοτινίμπη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ΜΜΚΠ με μεταλλαγμένο ROS1[55]. Στη μελέτη, 13 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα ΜΜΚΠ έλαβαν κριζοτινίμπη για μέσο όρο 20 εβδομάδες. Στους επτά από τους 13 ασθενείς παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου, κυρίως τις πρώτες 8 εβδομάδες, και 12 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία τους.

Αυτή η μελέτη παρέχει την πρώτη κλινική τεκμηρίωση του ROS1 ως θεραπευτικού στόχου στον καρκίνο, και αναγνωρίζει μια πιθανή νέα θεραπευτική επιλογή για μια υποομάδα ασθενών με προχωρημένο, δύσκολα αντιμετωπίσιμο, ΜΜΚΠ. Παρότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος έχει το ROS1 ως γενωμικό δείκτη, αυτό το εύρημα μπορεί να αποτελέσει νέα θεραπευτική επιλογή για 3-4 χιλιάδες νέους ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται ετησίως με ΜΜΚΠ με μεταλλαγμένο ROS1 στις ΗΠΑ μόνο.

ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Μελέτη αναφέρει μπλοκάρισμα του hedgehog μονοπατιού σηματοδότησης για την πρόληψη και θεραπεία του βασικοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος. Αναφορικά με το μελάνωμα υπάρχουν αναφορές για τρεις νέες θεραπευτικές στρατηγικές: ενίσχυση της άμυνας του ανοσοποιητικού, συνδυασμοί στόχευσης, και πολυπαραγοντικά σχήματα με βιολογικούς και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κύρια επιτεύγματα

***Το μπλοκάρισμα του* hedgehog μονοπατιού σταματά την ανάπτυξη βασικοκυτταρικού καρκινώματος**. Μια σπάνια, κληρονομούμενη κατάσταση που ονομάζεται σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη εκατοντάδων έως χιλιάδων βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων σε ένα ασθενή. Προς το παρόν δεν υπάρχουν σταθερά αποτελεσματικές θεραπείες. Δεδομένου ότι το σύνδρομο σχετίζεται με ένα υπερδραστήριο hedgehog μονοπάτι το οποίο προέρχεται από μετάλλαξη στο γονίδιο PTCH1, δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι το μπλοκάρισμα αυτού του μονοπατιού μπορεί να αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική. Τα αποτελέσματα μελέτης φάσεως II υποδεικνύουν ότι ο νέος αναστολέας αυτού του μονοπατιού, η βισμοντεγκίμπη (vismodegib) είναι αποτελεσματικός σε αυτό το επίπεδο[56]. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 41 ασθενείς για να λάβουν βισμοντεγκίμπη ή placebo. Κατά την 8μηνη παρακολούθηση, το φάρμακο μείωσε σημαντικά την επιβάρυνση της νόσου και μπλόκαρε την ανάπτυξη νέων όγκων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν εξελίχθηκε κανένας όγκος ενώ σε κάποιους ασθενείς, όλα τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα

μπήκαν σε ύφεση. Πάνω από τους μισούς ασθενείς αναγκάστηκαν να διακόψουν τη θεραπεία με τη βισμοντεγκίμπη λόγω παρενεργειών (π.χ. απώλεια γεύσης, μυϊκές κράμπες, απώλεια βάρους, αλωπεκία). Παρόμοιες παρενέργειες είχαν παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες με τη βισμοντεγκίμπη και άλλους αναστολείς του hedgehog.

Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν το σημαντικό ρόλο του μονοπατιού hedgehog στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα και υποδεικνύουν ότι η βισμοντεγκίμπη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη και θεραπεία βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων σε ασθενείς με σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου. Το φάρμακο εγκρίθηκε από τον FDA για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνο, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία και για ασθενείς με μεταστατική νοσο[57]. Επίσης, η μελέτη αυτή δείχνει τη δυνητική χρήση στοχευμένων παραγόντων στην πρόληψη του καρκίνου.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Δύο μήνες βιοχημειοθεραπείας επιφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης έναντι ενός έτους με ιντερφερόνη υψηλών δόσεων. Ένα έτος ιντερφερόνης α-2b υψηλών δόσεων είναι η στάνταρντ μετεγχειρητική θεραπεία για το μελάνωμα υψηλού ρίσκου. Υπολογίζεται ότι λιγότερο από το ένα τρίτο των επιλέξιμων ασθενών λαμβάνουν επικουρική θεραπεία για μελάνωμα εξαιτίας προβληματισμών για τις παρενέργειες της ιντερφερόνης και του χαμηλού οφέλους της. Αποτελέσματα μελέτης φάσεως III, υποδεικνύουν ένα βραχύτερο και πιθανά πιο αποτελεσματικό εναλλακτικό θεραπευτικό σχήμα γι' αυτούς τους ασθενείς[58]. Η θεραπεία – αποκαλούμενη ως βιοχημειοθεραπεία διότι συνδυάζει χημειοθεραπευτικά (cisplatin, vinblastin, dacarbazine) και βιολογικά φάρμακα (interleukin-2, interferon-α)-, παρέτεινε την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής σε 432 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα κατά μέσο όρο 2.1 έτη σε σύγκριση με την ιντερφερόνη υψηλών δόσεων. Αυτό αποτελεί το καλύτερο αποτέλεσμα επιβίωσης που αναφέρθηκε ποτέ για ασθενείς με μελάνωμα υψηλού ρίσκου σταδίου III. Επίσης, μόνο 2 μήνες βιοχημειοθεραπείας επέφεραν την ίδια συνολική επιβίωση (56%) στη 5ετία όπως το 1 έτος με ιντερφερόνη υψηλών δόσεων. Τα ποσοστά σοβαρών παρενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τα αποτελέσματα δείχνουν, για πρώτη φορά, ότι μια θεραπεία εκτός της ιντερφερόνης υψηλών δόσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποτελεσματική επικουρική θεραπεία για μελάνωμα υψηλού ρίσκου. Αυτά τα ευρήματα πιθανά να κάνουν πολλούς Ογκολόγους να αναθεωρήσουν τον τρόπο που αντιμετωπίζουν αυτούς τους ασθενείς.

Υποσχόμενες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό μελάνωμα με μεταλλάξεις BRAF. Οι μισές περίπου περιπτώσεις μελανώματος έχουν μετάλλαξη V600E στο γονίδιο BRAF. Σε αυτούς τους ασθενείς το μονοπάτι σηματοδότησης MEK είναι επίσης υψηλά ενεργό. Το μπλοκάρισμα της δράσης της πρωτεΐνης BRAF με το φάρμακο νταμπράφενιμπ (dabrafenib) επέφερε σημαντικές ανταποκρίσεις σε κλινικές μελέτες πρώιμης φάσης σε ασθενείς με μελάνωμα, με τη δεδομένη μετάλλαξη, καθώς και με μεταστατικό, στον εγκέφαλο, μελάνωμα. Τρεις κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το μπλοκάρισμα των μονοπατιών BRAF ή/και MEK επίσης επιφέρει βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF.

Η πρώτη μελέτη, μια μελέτη φάσεως III, συνέκρινε την δράση του νταμπράφενιμπ με το στάνταρντ χημειοθεραπευτικό dacarbazine σε 250 ασθενείς με ανεγχείρητο, προχωρημένο μελάνωμα, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία[59]. Οι ασθενείς που έλαβαν το νταμπράφενιμπ είχαν περισσότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν στη θεραπεία και να επιβιώσουν περισσότερο χωρίς πρόοδο νόσου. Συρρίκνωση του όγκου παρατηρήθηκε στο 53% των ασθενών που έλαβαν νταμπράφενιμπ σε σύγκριση με μόνο το 19% που έλαβε dacarbazine, ενώ η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 5.1 και 2.7 μήνες αντίστοιχα.

Μια δεύτερη μελέτη, φάσεως III, η METRIC, συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του αναστολέα του MEK, της τραμετινίμπης (trametinib) με χημειοθεραπεία σε 322 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη στο BRAF[60]. Οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον 1.5 μήνα και οι ασθενείς που έλαβαν τραμετινίμπη στους 4.8 μήνες. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στο 24% των ασθενών που έλαβαν τραμετινίμπη και μόνο στο 7% των

ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την τραμετινίμπη ως τον πρώτο αναστολέα του MEK ο οποίος παρέτεινε σημαντικά την επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα με μεταλλάξεις στο BRAF.

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι συνδυασμοί αναστολέων του BRAF όπως το dabrafenib με αναστολείς MEK έχουν πιο δυνατή δράση έναντι του μελανώματος με μεταλλάξεις στο BRAF, σε σύγκριση με όποιο από τα δύο φάρμακα μόνο του. Αποτελέσματα μελέτης φάσεως I/II, τα όποια δημοσιεύθηκαν το 2012 και η οποία περιελάμβανε 162 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα με μεταλλάξεις στο BRAF, φαίνεται να επιβεβαιώνει αυτά τα ευρήματα[61]. Ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό του αναστολέα του BRAF, dabrafenib, με τον αναστολέα του MEK, trametinib, είχαν χαμηλότερη επίπτωση δερματικών εξανθημάτων και βλαβών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν όποιο από τα δύο φάρμακα μόνο του (7% έναντι 19%). Συρρίκνωση του όγκου παρατηρήθηκε στο 76% των ασθενών που έλαβαν τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με το 54% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου για τον συνδυασμό και τη μονοθεραπεία ήταν 9.4 και 5.8 μήνες αντίστοιχα, συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στις προηγούμενες μελέτες με μονοθεραπεία τον τρέχοντα στάνταρντ παράγοντα έναντι του BRAF, το vemurafenib (6.8 μήνες)[62]. Δερματικές βλάβες, μια γνωστή παρενέργεια του vemurafenib που παρατηρούνται στο 25% των ασθενών, ήταν πολύ λιγότερες με τον συνδυασμό dabrafenib και trametinib. Μόνο το 2% των ασθενών της μελέτης ανέπτυξε πλακώδη καρκινώματα, και ένα άλλο 2% παρουσίασε μικρές προκαρκινικές βλάβες. Η κλινική δράση του συνδυασμού θα διερευνηθεί περαιτέρω σε μια μελέτη φάσεως III όπου θα συγκρίνεται ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib με το vemurafenib.

Ανοσοθεραπεία στο μελάνωμα: Στοχεύοντας το programmed death-1 (PD-1) /programmed death-1 ligand (PD-L1) pathway. Το μονοπάτι PD-1/PD-L1 έχει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική ανταπόκριση στον καρκίνο. Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν υποσχόμενα αποτελέσματα με παράγοντες που στοχεύουν το PD-1/PD-L1 σε διάφορους τύπους καρκίνου. Αποτελέσματα από την πρώτη κλινική μελέτη ενός αντισώματατος έναντι του PD-L1, του BMS-936559, σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, όπου συμπεριλαμβάνονται και 55 ασθενείς με μελάνωμα, υποδεικνύουν ότι ο παράγοντας είναι δραστικός και γενικά καλά ανεκτός[63]. Συρρίκνωση του όγκου παρατηρήθηκε στο 17% των ασθενών με μελάνωμα. Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν κατά μέσο όρο για 11 εβδομάδες, και αρκετοί ασθενείς συνέχισαν να ωφελούνται από τον παράγοντα για άνω του 1 έτους.

Μια άλλη κλινική μελέτη διερεύνησε τη δράση και ασφάλεια ενός δεύτερου αντισώματος του BMS-936558, το οποίο μπλοκάρει τη δράση του PD-1. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στους 26 από τους 94 ασθενείς (28%) με προχωρημένο μελάνωμα ενώ 12 ασθενείς συνέχισαν να ωφελούνται από τον παράγοντα για άνω του 1 έτους[64]. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι οι θεραπείες με αντισώματα μπορούν να επιφέρουν διατηρήσιμες ανταποκρίσεις σε μια υποομάδα ασθενών με μελάνωμα, συγκρίσιμες και πιθανά καλύτερες από τις τρέχουσες ανοσοθεραπείες για το μελάνωμα προχωρημένου σταδίου, και πιθανά με λιγότερες παρενέργειες. Δυστυχώς, δεν είναι ακόμα εφικτή η πρόβλεψη για το ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν σε αυτά τα αντισώματα, ερώτημα το οποίο διερευνάται σε μεγαλύτερες μελέτες, οι οποίες μελετούν παρόμοιους παράγοντες.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Κατά το 2012, δημοσιεύθηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση συχνών μορφών παιδικού καρκίνου. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν νέο παράγοντα στην αντιμετώπιση του νευροβλαστώματος, την αντιμετώπιση και πρόγνωση της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας από πρόδρομα Β-κύτταρα, και τη χρήση αξονικής τομογραφίας στην παρακολούθηση παιδιών με λέμφωμα Hodgkin.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Νέος στοχευμένος παράγοντας επιδεικνύει ενθαρρυντικά πρώιμα αποτελέσματα σε παιδιά με νευροβλάστωμα και αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (ΑΜΛ). Μεταλλάξεις του γονιδίου

ALK είναι παρούσες στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ΑΜΛ και στο 14% των νευροβλαστωμάτων υψηλού ρίσκου. Το crizotinib, εγκρίθηκε πρόσφατα από τον FDA για τον καρκίνο του πνεύμονος σε ενήλικες με μεταλλάξεις στο ALK. Το crizotinib μπλοκάρει και αρκετές άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην καρκινική κυτταρική αύξηση. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης φάσεως I υποδεικνύουν ότι το crizotinib μπορεί να είναι μια νέα αποτελεσματική θεραπεία για τα παιδιά με επιθετικό νευροβλάστωμα ή ΑΜΛ, των οποίων οι όγκοι φέρουν μεταλλάξεις στο ALK και δεν ανταποκρίνονται στις στάνταρντ θεραπευτικές επιλογές. Σε αυτούς τους ασθενείς το crizotinib φαίνεται να επιβραδύνει την αύξηση του όγκου και σε κάποιες περιπτώσεις να εξαλείφει όλα τα συμπτώματα[65]. Μεταξύ των ασθενών με ΑΜΛ, το 88% (7 από τα 8 παιδιά) είχαν ολική ανταπόκριση, χωρίς ανιχνεύσιμη νόσο μετά τη θεραπεία με το crizotinib. Δύο από τους 27 ασθενείς με νευροβλάστωμα είχαν ολική ανταπόκριση, και άλλοι 8 δεν είχαν πρόοδο νόσου μετά τη θεραπεία. Οι ανταποκρίσεις αυτές διατηρήθηκαν για καιρό, ενώ οι παρενέργειες ήταν ελάχιστες. Σχεδιάζονται μεγαλύτερες μελέτες για επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων ιδιαίτερα στο νευροβλάστωμα.

Η προσθήκη του bortezomib στη χημειοθεραπεία επιφέρει υψηλότερα ποσοστά ύφεσης για δεδομένους επιθετικούς τύπους λευχαιμίας. Η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ) είναι η πιο συνήθης μορφή καρκίνου στα παιδιά. Παρά τα υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης (>85% επιβιώνουν πάνω από 5 έτη), 1 στους 5 ασθενείς θα υποτροπιάσει. Οι διαθέσιμες θεραπείες για υποτροπιάζουσα ΟΛΛ δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές.

Πρόσφατα πρώιμα κλινικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το bortezomib, μπορεί να αποτελεί ενεργό παράγοντα έναντι της ανθεκτικής ΟΛΛ όταν αυτός προστίθεται στη στάνταρντ χημειοθεραπεία, – ένα σχήμα που περιλαμβάνει vincristine, dexamethasone, asparaginase, doxorubicin[66]. Είκοσι δύο ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΟΛΛ, –20 ασθενείς με πρόδρομα Β-κύτταρα και 2 με Τ–κύτταρα, με πρόοδο νόσου παρά τη προηγούμενη θεραπεία με 2 ή 3 σχήματα, ηλικίας 1-22 ετών εισήλθαν στη μελέτη. Παρατήθηκαν ανταποκρίσεις στο 73% των ασθενών, με 14 ασθενείς να παρουσιάζουν ολική ύφεση. Πάντως οι δύο ασθενείς με Τ-κύτταρα δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός του bortezomib με χημειοθεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική θεραπεία για πολλά παιδιά με υποτροπιάζουσα ΟΛΛ από πρόδρομα Β-κύτταρα. Σχεδιάζονται μεγαλύτερες μελέτες για επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων.

Η παρακολούθηση με τακτική αξονική τομογραφία (ΑΤ) δεν βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin. Η ΑΤ χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών επί 5ετία μετά το πέρας της θεραπείας. Δεδομένου του υψηλού κόστους και των βλαβών από την έκθεση στην ακτινοβολία, τέθηκαν ερωτήματα για το συνολικό κλινικό της όφελος.

Ευρήματα μελέτης υποδεικνύουν ότι η ΑΤ ανιχνεύει πολύ λιγότερες υποτροπές στο λέμφωμα Hodgkin κατά το 1ο έτος σε σύγκριση με τις συμβατικές κλινικές και εργαστηριακές αξιολογήσεις[67]. Στη μελέτη, 216 ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, ηλικίας κάτω των 22 ετών, τέθηκαν υπό παρακολούθηση για μέσο διάστημα των 7.4 ετών. Κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης το 12% των ασθενών (25 ασθενείς) υποτροπίασαν, εκ των οποίων το 76% (19 ασθενείς) ανιχνεύθηκε βάσει συμπτωμάτων και εργαστηριακών ή κλινικών εξετάσεων. Μόνο το 8% των υποτροπών αναγνωρίστηκε μέσω επιτήρησης με ΑΤ. Κατεγράφησαν έξι θάνατοι μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν κατά το 1ο έτος μετά τη θεραπεία. Στα επόμενα 4 χρόνια παρακολούθησης, μόνο σε 4 ασθενείς ανιχνεύθηκε η υποτροπή αποκλειστικά με ΑΤ και κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν απεβίωσε.

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι περισσότερες υποτροπές στα παιδιά με λέμφωμα Hodgkin ανιχνεύθηκαν με κλινική εξέταση και εργαστηριακά αποτελέσματα, και ότι η ετήσια επιτήρηση με ΑΤ δεν βελτιώνει σημαντικά την ολική επιβίωση. Δεδομένου των βλαβών από την ακτινοβολία και του υψηλού κόστους, οι υπεύθυνοι συμπεραίνουν ότι η ΑΤ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για επιτήρηση, ιδιαίτερα μετά τον πρώτο χρόνο από την

ολοκλήρωση της θεραπείας.

Έφηβοι και νεαροί ενήλικες (ΕΝΕ) ασθενείς με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ) έχουν χαμηλότερα συνολικά ποσοστά επιβίωσης και υψηλότερα ποσοστά υποτροπών σε σύγκριση με νεαρότερους ασθενείς. Κατά βάση, τα κλινικά αποτελέσματα των ασθενών με ΟΛΛ υψηλού ρίσκου είναι πολύ χειρότερα από αυτά σε νεαρότερους ασθενείς. Αυτό αποδίδεται σε υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και περισσότερες παρενέργειες στους ΕΝΕ.

Αποτελέσματα μελέτης φάσεως ΙΙΙ υποδεικνύουν ένα νέο υποσχόμενο θεραπευτικό σχήμα για αυτή την ηλικιακή ομάδα[68]. Στη μελέτη, 2.574 ασθενείς ηλικίας 1 έως 30 ετών με νεοδιαγνωσθείσα ΟΛΛ από πρόδρομα Β-κύτταρα, υψηλού ρίσκου, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν dexamethasone ή prednisone ως αρχική χημειοθεραπεία, και methotrexate υψηλών δόσεων ή methotrexate κλιμακούμενη κατά Capizzi ως θεραπεία διατήρησης. Η συνολική επιβίωση ήταν 80% για τους ΕΝΕ και 88% για τα παιδιά, και η 5ετής επίπτωση υποτροπής ήταν 21% και 13% αντίστοιχα. Λιγότεροι ΕΝΕ σε σύγκριση με τους νεαρότερους ασθενείς παρουσίασαν υφέσεις. Παρότι, όπως προαναφέρθηκε, οι ΕΝΕ με υψηλού ρίσκου ΟΛΛ έχουν κατώτερα αποτελέσματα συγκριτικά με νεαρότερους ασθενείς, μέχρι αυτή τη μελέτη, δεν υπήρχε άλλη με σημαντικό αριθμό ασθενών που έλαβαν την ίδια θεραπεία για να γίνει άμεση σύγκριση. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι μπορούν να επιτευχθούν υψηλά θεραπευτικά ποσοστά όταν οι ΕΝΕ αντιμετωπίζονται με παιδιατρικά σχήματα. Πάντως τα ποσοστά επιβίωσης στους ΕΝΕ δεν ήταν τόσο υψηλά όσο στους νεαρότερους. Ως αποτέλεσμα αυτής της μελέτης το Children's Oncology Group μελετά αρκετές επιλογές για να βελτιώσει τον έλεγχο της νόσου και να μειώσει τις παρενέργειες.

Γενωμική ανάλυση αποκαλύπτει νέους δείκτες φτωχής επιβίωσης σε παιδιά με ΟΛΛ. Στην πλειοψηφία των ασθενών με στάνταρντ και υψηλού ρίσκου ΟΛΛ είναι παρόντα υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης CRLF2, -ουσιαστικά απουσιάζει σε ασθενείς με νόσο χαμηλού και πολύ υψηλού ρίσκου. Η προγνωστική αξία των μεταλλάξεων του CRLF2 και σχετιζόμενων γονιδίων στην παιδική ΟΛΛ από πρόδρομα Β-κύτταρα, δεν ήταν ξεκάθαρη. Παρότι μια αρχική μελέτη σε παιδιά με ΟΛΛ υψηλού ρίσκου έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων CRLF2 transcript (mRNA) και φτωχών αποτελεσμάτων, μια μεγαλύτερη μελέτη έφερε πιο συγκεκριμένα δεδομένα.

Μια γενωμική ανάλυση δειγμάτων του όγκου από 562 παιδιά με στάνταρντ και μεσαίου ρίσκου ΟΛΛ και από 499 με ΟΛΛ υψηλού ρίσκου, ανέδειξε μοριακές υπογραφές, οι οποίες προβλέπουν την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής[69]. Αυξημένα επίπεδα του CRLF2 transcript και μεταλλάξεις στο γονίδιο IKZF1, οι οποίες σχετίζονται με τη δράση του CRLF2, συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής μεταξύ των ασθενών με ΟΛΛ υψηλού ρίσκου. Τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής ήταν 42.6% και 78.8% σε ασθενείς με και χωρίς μεταλλάξεις στο CRLF2, και 42.4% και 70.9% για εκείνους με ή χωρίς μεταλλάξεις στο IKZF1 αντίστοιχα. Αυτές οι γονιδιακές μεταλλάξεις δεν κατέχουν κάποιο ρόλο στην ΟΛΛ με στάνταρντ ρίσκο. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η διερεύνηση των μεταλλάξεων του γονιδίου CRLF2 θα μπορούσε να ήταν χρήσιμη στην αναγνώριση ασθενών με ρίσκο για φτωχά κλινικά αποτελέσματα και μπορεί να ωφεληθούν από πειραματικές θεραπείες που στοχεύουν αυτές τις μεταλλάξεις.

ΣΑΡΚΩΜΑ

Τα νεότερα δεδομένα αφορούν εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σαρκώματος μαλακών μορίων, των ανθεκτικών GISTs, του λιποσαρκώματος και του μεταστατικού σαρκώματος.

Κύρια επιτεύγματα

Το pazopanib επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων. Τα αποτελέσματα πολυκεντρικής, διεθνούς μελέτης φάσεως ΙΙΙ οδήγησαν στην πρώτη, μετά από δεκαετίες, έγκριση φαρμάκου από τον FDA για το προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων[70,71].

Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 369 ασθενείς, με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων (εκτός εκείνου που προέρχεται από λιποκύτταρα), με

πρόοδο νόσου παρά την χορήγηση στάνταρντ χημειοθεραπείας, για να λάβουν (σε αναλογία 2:1) pazopanib ή placebo. Το pazopanib ανήκει στην ομάδα των TKIs και έχει εγκριθεί στη θεραπεία του καρκίνου του νεφρού. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν 4.6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν pazopanib σε σύγκριση με 1.6 μήνες για την ομάδα placebo, όμως η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (pazopanib 12.5 μήνες έναντι placebo 10.7 μήνες). Παρά την απουσία σημαντικής βελτίωσης στη συνολική επιβίωση, αυτή είναι η πρώτη μελέτη με θετικά αποτελέσματα με ένα TKI στη θεραπεία σαρκώματος μη GIST. Είναι σημαντική η ύπαρξη έτερης θεραπείας στόχευσης στο προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων, διότι ο νέος παράγοντας μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών που δεν αντιμετωπίσθηκαν επαρκώς με τη στάνταρντ χημειοθεραπεία ή άλλους παράγοντες στόχευσης.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Ο αναστολέας πολυκινασών ρεγοραφενίμπη, (regorafenib)επιβραδύνει την πρόοδο νόσου σε ασθενείς με προχωρημένο, ανθεκτικό GIST. Έως σήμερα, οι ασθενείς με προχωρημένο ή ανεγχείρητο GIST με πρόοδο νόσου παρά τη θεραπεία με τους στάνταρντ παράγοντες imatinib και sunitinib, δεν είχαν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η ρεγοραφενίμπη, η οποία επιβραδύνει την αύξηση του όγκου μπλοκάροντας αρκετές διαφορετικές κινάσες, συμπεριλαμβανομένης της c-Kit, έδειξε υποσχόμενη αντικαρκινική δράση. Βάσει προηγούμενων θετικών ευρημάτων από μελέτες πρώιμης φάσης, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III ανέφερε ιδιαίτερα υποσχόμενα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρεγοραφενίμπης σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών[72]. Σημειώθηκε μια τετραπλάσια σχεδόν μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου με τη ρεγοραφενίμπη σε σύγκριση με το placebo (4.8 έναντι 0.9 μήνες). Με βάση αυτές τις πρώιμες θετικές ενδείξεις, οι ασθενείς που λάμβαναν placebo άλλαξαν θεραπεία και έλαβαν ρεγοραφενίμπη σε πρόοδο νόσου. Συνολικά, το 85% των ασθενών άλλαξε θεραπεία και έλαβε ρεγοραφενίμπη. Η ρεγοραφενίμπη ήταν καλά ανεκτή, με διαχειρήσιμες παρενέργειες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν την πρώτη αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένο GIST ανθεκτικό στη θεραπεία με imatinib και sunitinib.

Παράγοντας στόχευσης επιδεικνύει υποσχόμενες επιδράσεις σε μια υποομάδα ασθενών με λιποσάρκωμα. Το λιποσάρκωμα είναι το πιο σύνηθες σάρκωμα μαλακών μορίων σε ενήλικες. Η χημειοθεραπεία δεν είναι τόσο αποτελεσματική σε προχωρημένο λιποσάρκωμα, επομένως χρειάζονται εναλλακτικές θεραπείες. Ένα πειραματικό φάρμακο, το PD0332991 (PD) μπλοκάρει την πρωτεΐνη CDK4, η οποία υπερεκφράζεται στο 90% των ασθενών με δεδομένες μορφές λιποσαρκώματος (καλά διαφοροποιημένο και αδιαφοροποίητο λιποσάρκωμα). Το 2012 αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης φάσεως II, η οποία αξιολογούσε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του PD σε προχωρημένο λιποσάρκωμα στο οποίο υπερεκφράζεται η CDK4 και φέρουν την πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος, οι οποίες είναι σημαντικές για την επίδραση του φαρμάκου[73]. Όλοι οι ασθενείς είχαν πρόοδο νόσου παρά τη χορήγηση τουλάχιστον ενός προηγούμενου σχήματος. Δώδεκα εβδομάδες μετά τη θεραπεία με PD, το 70% των ασθενών δεν παρουσίαζαν πρόοδο νόσου, ποσοστό το οποίο υπερέβαινε το αναμενόμενο βάσει ιστορικών ομάδων ελέγχου. Ο μέσος χρόνος έως προόδου νόσου ήταν 18 εβδομάδες. Σοβαρές παρενέργειες περιελάμβαναν αναιμία, χαμηλά αιμοπετάλια και ουδετερόφιλα. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων σχεδιάζεται τυχαιοποιημένη μελέτης φάσεως III.

Θεραπευτική προσέγγιση διπλής στόχευσης μπορεί να βοηθά ασθενείς με μεταστατικό σάρκωμα. Βάσει υποσχόμενων αντικαρκινικών επιδράσεων που παρατηρήθηκαν σε προκλινικές μελέτες, πραγματοποιήθηκε κλινική μελέτη για να προσδιοριστεί εάν το μπλοκάρισμα δύο πρωτεϊνών, -mTOR και IGF-1R-, θα μπορούσε να αυξήσει την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε οστεοσάρκωμα και σάρκωμα μαλακών μορίων ανθεκτικών στη χημειοθεραπεία[74]. Με βάση ιστορικά δεδομένα, η θεραπεία θα θεωρούνταν μη υποσχόμενη εάν η νόσος δεν παρουσίαζε πρόοδο νόσου σε λιγότερο από το 20% των ασθενών στις 12 εβδομάδες

θεραπεία. Εκατόν εβδομήντα τέσσερις ασθενείς εισήλθαν σε 19 αντικαρκινικά κέντρα, καθιστώντας έτσι τη μελέτη ως τη μεγαλύτερη που έχει υποστηριχθεί από το NCI για το σάρκωμα στις ΗΠΑ. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με φάρμακα στόχευσης του mTOR (temsirolimus) και του IGF-1R (cixutumumab) επιβραδύνει την πρόοδο νόσου σε ασθενείς (η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου στις 12 εβδομάδες κυμάνθηκε από 32% έως 43%). Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό σκοπό της σε ασθενείς με μεταστατικό οστεοσάρκωμα και σάρκωμα μαλακών μορίων με θετικό ή αρνητικό IGF-1R. Σχεδιάζεται περαιτέρω κλινική ανάπτυξη αυτής της στρατηγικής για οστεοσάρκωμα και σάρκωμα μαλακών ορίων. Αυτά τα αποτελέσματα αντιπροσωπεύουν την αποκορύφωση εντατικής εργαστηριακής έρευνας ετών που μεταφράστηκε σε υποσχόμενες νέες κλινικές εξελίξεις στη θεραπεία του σαρκώματος, τα οποία είναι από τους πιο ανθεκτικούς στη χημειοθεραπεία όγκους.

Το FDA ενέκρινε το imatinib mesylate ως μετεγχειρητική θεραπεία στο GIST. Το imatinib mesylate εγκρίθηκε ως επικουρική θεραπεία σε ενήλικες μετά από ολική εκτομή GIST με θετικό Kit (CD117)[75]. Η απόφαση βασίστηκε σε νέα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στο 47th ASCO Annual Meeting, όπου αναφέρθηκε βελτίωση της επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής και της συνολικής επιβίωσης με παρατεταμένη (3 έτη) μετεγχειρητική θεραπεία με imatinib σε ασθενείς με GIST υψηλού ρίσκου υποτροπής.

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου συνεχώς εξελίσσεται. Η ραγδαία πρόοδος στη συλλογή και ερμηνεία γενωμικών δεδομένων έχει οδηγήσει σε σημαντικά νέα δεδομένα για παράγοντες οι οποίοι προβλέπουν την ανταπόκριση σε συστηματικές θεραπείες, και για μεταλλάξεις που καθοδηγούν ή υποστηρίζουν την αύξηση και εξάπλωση της νόσου. Νέα δεδομένα για την βιολογία του καρκίνου βοηθούν τους ερευνητές να ανακαλύπτουν νέους δυνητικά στόχους φαρμάκων και να αντιλαμβάνονται γιατί οι όγκοι γίνονται ανθεκτικοί σε στοχευμένες θεραπείες και γιατί το ίδιο φάρμακο είναι αποτελεσματικό στον έναν όγκο και όχι στον άλλο. Μελέτες της βιολογίας του καρκίνου επίσης επιφέρουν νέες μοριακές ταξινομήσεις του καρκίνου, καθιστώντας ικανή την εξατομικευμένη επιλογή ορθών θεραπειών.

Έχουμε μάθει επίσης ότι για τους περισσότερους καρκίνους, η πολυπλοκότητα των γονιδιακών μεταλλάξεων θα απαιτήσει μια πιο συντονισμένη και περίπλοκη θεραπευτική προσέγγιση διότι λίγοι όγκου καθοδηγούνται μόνο από ένα κυρίαρχο γονίδιο. Κατά το 2012, πραγματοποιήθηκαν αρκετές ριζοσπαστικές ερευνητικές μελέτες στον τομέα της βιολογίας του καρκίνου, οι οποίες έχουν την δυνατότητα να οδηγήσουν σε βελτιωμένες θεραπευτικές στρατηγικές για τους ογκολογικούς ασθενείς.

Εξελίξεις στην αντικαρκινική θεραπεία την εποχή των «ωμικών» τεχνολογιών

Η μοντέρνα τεχνολογία διευκολύνει τη συσσώρευση τεράστιας ποσότητας δεδομένων για τη γονιδιακή και πρωτεϊνική σύνθεση (γενωμική και πρωτεωμική αντίστοιχα) αρκετών τύπων καρκίνου. Παρά την τεράστια πρόοδο στην κατανόηση της μοριακής σύστασης του καρκίνου τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο προσδιορισμός των ασθενών που θα ανταποκριθούν σε μια δεδομένη θεραπεία παραμένει πρόκληση. Η έρευνα συνεχώς αποδεικνύει ότι ακόμα και μικρές γονιδιακές διαφορές μπορούν να καταστήσουν έναν όγκο ευαίσθητο και έναν άλλο ανθεκτικό στο ίδιο φάρμακο, και έτσι οι ερευνητές συνεχίζουν να ψάχνουν αξιόπιστους δείκτες που να προβλέπουν την ανταπόκριση του ασθενή.

Κατά το 2012 δύο ερευνητικές ομάδες έδειξαν τη δύναμη της γενωμικής αποτύπωσης ευρείας κλίμακας στη συστηματική ανακάλυψη νέων δεικτών για την ανταπόκριση σε φάρμακα. Επίσης, κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν από το Institute of Medicine (IOM) θα βοηθήσουν στην ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων τεστ βασισμένων σε ωμικές τεχνολογίες για κλινική χρήση, ενώ εξασφαλίζει ότι αυτά τα τεστ τεκμηριώνονται και κατάλληλα επικυρώνονται σε επιστημονική πρακτική.

Γενωμική αποτύπωση ευρείας κλίμακας ανακαλύπτει νέους δείκτες για την ανταπόκριση σε αντικαρκινικά φάρμακα. Δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες συνέλεξαν ευρείες συλλογές καρκινικών κυτταρικών γραμμών για να ανακαλύψουν γε-

νωμικά δεδομένα αναφορικά με τον τρόπο και την αιτιολογία που τα καρκινικά κύτταρα ανταποκρίνονται σε φάρμακα. Η πρώτη συλλογή ονομάστηκε Cancer Cell Line Encyclopedia και συμπεριέλαβε 947 κυτταρικές γραμμές, οι οποίες αντιπροσωπεύουν κατά πολύ τους τύπους ιστών και τη γονιδιακή ποικιλομορφία των ανθρώπινων καρκίνων[76]. Οι ερευνητές συνέλλεξαν γενωμικές πληροφορίες για όλες τις κυτταρικές γραμμές και ανέλυσαν 479 από αυτές για ευαισθησία σε 24 διαφορετικά αντικαρκινικά φάρμακα. Μια δεύτερη ομάδα διεξήγαγε μια παρόμοια ανάλυση σε 639 καρκινικές κυτταρικές γραμμές και 130 φάρμακα[77]. Και οι δύο μελέτες αναγνώρισαν νέους γονιδιακούς δείκτες και δείκτες έκφρασης γονιδίων, κάποιοι από τους οποίους σχετίζονται με ευαισθησία σε ένα ευρύ φάρμα αντικαρκινικών παραγόντων. Αυτή η νέα πληροφορία και η μελλοντική αποτύπωση του γονιδιακού προφίλ των καρκινικών κυτταρικών γραμμών θα ενισχύσει την γνωστική ανάπτυξη φαρμάκων εργαστηριακά αλλά και σε επίπεδο σχεδιασμού κλινικών μελετών, οδηγώντας πιθανά σε ταχύτερη διαπίστωση εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων.

Αναφορά της ΙΟΜ παρέχει καθοδήγηση για τα στάνταρντ ποιότητας των τεστ που βασίζονται σε γενωμική τεχνολογία. Η πολυπλοκότητα των ωμικών τεχνολογιών και των τεράστιων σχετιζόμενων δεδομένων επιφέρουν νέες προκλήσεις, όπως ο τρόπος ενδελεχούς αξιολόγησης νέων κλινικών γενωμικών δεδομένων. Στην αναζήτηση για την ανακάλυψη ελαττωματικών ή παρερμηνευμένων τεστ βασισμένων σε γενωμική τεχνολογία, η ΙΟΜ παρείχε συστάσεις για την ενίσχυση της ανάπτυξης και επικύρωσης τεστ βασισμένων σε γενωμική τεχνολογία, και για την αποφυγή προβλημάτων στη μεταφορά νέων τεστ βασισμένων σε γενωμική τεχνολογία από το εργαστήριο στην καθημερινή κλινική πρακτική[78]. Με βάση αυτές τις συστάσεις, οι ερευνητές προτρέπονται να συμβουλεύονται τον FDA πριν την έναρξη μιας κλινικής μελέτης στην οποία θα χρησιμοποιηθεί τεστ βασισμένο σε ωμική τεχνολογία για να καθοδηγήσει τις αποφάσεις σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών π.χ. επιλογή χημειοθεραπείας.

Η έρευνα παρέχει νέα δεδομένα για τις γονιδιακές διαφορές στον όγκο ενός ασθενούς: Επιδράσεις στην εξατομικευμένη αντικαρκινική θεραπεία

Παρότι ο καρκίνος ξεκινά από ένα ανώμαλο κύτταρο, πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι καθώς ο όγκος αναπτύσσεται προκύπτουν γενετικά διάφοροι υποπληθυσμοί καρκινικών κυττάρων. Αυτό το φαινόμενο, γνωστό ως ενδοογκική ετερογένεια, μπορεί να παρακωλύει τις εξατομικευμένες προσεγγίσεις, οι οποίες για τον προσδιορισμό της γονιδιακής σύνθεσης στηρίζονται σε μια βιοψία, διότι ένα δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό για όλες τις μεταλλάξεις που παρουσιάζονται σε διαφορετικές περιοχές του όγκου. Η ενδοογκική ετερογένεια επίσης, οδηγεί τους όγκους να προσαρμόζονται στη θεραπεία οδηγώντας σε ανθεκτικότητα και σε αποτυχία της θεραπείας.

Κατά το 2012, δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα της πρώτης μελέτης όπου χαρακτηρίστηκε συστηματικά η ετερογένεια σε πρωτοπαθείς ανθρώπινους όγκους και στις σχετιζόμενες μεταστάσεις με χρήση πολλαπλών δειγμάτων από τέσσερις ασθενείς με προχωρημένο καρκίνου του νεφρού[79]. Αποτύπωση του προφίλ των μεταλλάξεων πραγματοποιήθηκε σε πολλαπλά δείγματα τα οποία λήφθησαν από διάφορες περιοχές του πρωτοπαθούς όγκου των ασθενών και των μεταστάσεων. Οι μεταλλάξεις κατηγοριοποιήθηκαν ως καθολικές (π.χ. παρούσες σε όλες τις περιοχές του όγκου και κοινές στις μεταστατικές περιοχές), κοινές κατά περιοχές του πρωτοπαθούς, κοινές κατά μεταστατικές εστίες ή μοναδικές σε μια περιοχή. Συνολικά, μόνο το 34% όλων των μεταλλάξεων που ανιχνεύθηκαν ήταν καθολικές. Κάποιες περιοχές του ίδιου όγκου είχαν υπογραφές γονιδιακής έκφρασης ευνοϊκής πρόγνωσης ενώ άλλες είχαν δείκτες δυσμενούς πρόγνωσης. Σε κάποιες περιπτώσεις, το ίδιο γονίδιο ήταν μεταλλαγμένο με διαφορετικούς τρόπους σε διάφορα τμήματα του όγκου. Λαμβάνοντας αυτά υπόψη, τα ευρήματα επιδεικνύουν ότι η λήψη βιοψίας από μια περιοχή του όγκου μπορεί να μην προβλέπει σωστά το αποτέλεσμα. Η ανάπτυξη πιο ουσιαστικών προγνωστικών βιοδεικτών και πιο αποτελεσματικών εξατομικευμένων θεραπειών θα πρέπει να στηρίζονται στην αναγνώριση καθολικών μεταλλάξεων και γονίδιων.

Το Cancer Genome Atlas εξελίσσει τη γνώση μας

για τους μοριακούς καθοδηγητές του καρκίνου. Η αναγνώριση γενωμικών αλλαγών και η κατανόηση του τρόπου που αυτές οι αλλαγές καθοδηγούν την ανάπτυξη διαφόρων μορφών καρκίνου συγκροτούν τα θεμέλια των εξατομικευμένων αντικαρκινικών θεραπειών. Από το ξεκίνημα της, το 2009, η μελέτη Cancer Genome Atlas (TCGA) βρίσκεται στο προσκήνιο της γενωμικής και πρωτεωμικής ανάλυσης με σκοπό την ανάπτυξη βελτιωμένων τρόπων διάγνωσης, θεραπείας, και πρόληψης του καρκίνου. Πάνω από 150 ερευνητές της TCGA χαρτογραφούν γενωμικές αλλαγές σε πάνω από 20 μορφές καρκίνου και παραχωρούν τα δεδομένα τους στην παγκόσμια ερευνητική κοινότητα, καθιστώντας ικανή την ταχύτερη και ορθή ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών, οι οποίες στοχεύουν δεδομένα μονοπάτια σε δεδομένο τύπο ή υποτύπο καρκίνου.

Το 2012, το ερευνητικό δίκτυο της TCGA δημοσίευσε αποτελέσματα του εκτενούς μοριακού χαρακτηρισμού τους στον καρκίνο του παχέως εντέρου, δεδομένα για νέους τρόπους πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία στον καρκίνο των ωοθηκών και για την αναγνώριση γονιδιακών ενεργοποιήσεων οι οποίες προσδιορίζουν την επιβίωση του καρκινικού κυττάρου.

Μελέτη δίδει λεπτομερή απεικόνιση των μοριακών εξαλλαγών σε καρκίνους του κόλον και του ορθού. Η μελέτη συστηματικά ανέλυσε εξαλλαγές της αλληλουχίας του DNA, πρότυπα γονιδιακής έκφρασης, αλλαγές του αριθμού των χρωμοσωμάτων και την κατάσταση ενεργοποίησης γονιδίων σε 224 δείγματα ιστού από ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου και αντίστοιχα δείγματα φυσιολογικού ιστού[80]. Το 16% περίπου των δειγμάτων καρκίνου ήταν υπερμεταλλαγμένο, έχοντας περισσότερες εξαλλαγές κατά 50% από τα υπόλοιπα δείγματα, και αυτοί οι τύποι όγκων συναντώνται πιο συχνά στο ανιόν κόλον. Επίσης, μεταξύ των μη υπερμεταλλαγμένων δειγμάτων καρκίνου παχέως εντέρου παρατηρήθηκαν παρόμοια πρότυπα γενωμικών αλλαγών. Αυτό ήταν ένα απροσδόκητο εύρημα διότι πολλοί ερευνητές υποψιάζονταν ότι οι δύο αυτοί τύποι καρκίνου ήταν βιολογικά διαφορετικοί. Επίσης αναγνωρίστηκαν 32 γονίδια τα οποία ήταν συχνά μεταλλαγμένα σε αμφότερους τους υπερμεταλλαγμένους και μη υπερμεταλλαγμένους όγκους, τα οποία συμπεριελάμβαναν τρία γονίδια, τα FAM123B, ARIDIA, SOX9, και τα οποία δεν είχαν συσχετισθεί προηγουμένως με τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Περαιτέρω ανάλυση των γενωμικών δεδομένων έδειξε ότι οι περισσότεροι όγκοι είχαν ενεργοποιημένο το μονοπάτι WNT και απενεργοποιημένο το μονοπάτι του transforming growth factor beta. Επίσης, αναγνωρίστηκαν αρκετοί δυνητικοί στόχοι φαρμάκων, όπως πρωτεΐνες στο WNT, βήτα κατενίνες, RAS, και PI3K σηματοδοτούντα μονοπάτια.

Δύο μελέτες ανέφεραν βελτιωμένους τρόπους πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία στον καρκίνο των ωοθηκών. Η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, για τους οποίους η στάνταρντ θεραπεία είναι το χειρουργείο ακολουθούμενο από χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα. Δυστυχώς, το 30% περίπου των ασθενών δεν ωφελούνται από τη χημειοθεραπεία και άνω του 75% εκείνων των ασθενών που ανταποκρίνονται αρχικά στη χημειοθεραπεία υποτροπιάζει μέσα σε λίγα χρόνια. Γι' αυτό και η πρώιμη αναγνώριση των ασθενών που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία είναι υψίστης σημασίας, για να μπορούν έτσι να κατευθύνονται σε εναλλακτικές θεραπείες που μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές. Τα αποτελέσματα δύο μελετών που δημοσιεύθηκαν το 2012, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από το TCGA, αφορούν την ανάπτυξη και επικύρωση νέων τεστ, ικανών να προβλέπουν την ανταπόκριση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών στη χημειοθεραπεία με πλατίνα.

Στην πρώτη μελέτη, αναπτύχθηκαν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στο διαχωρισμό των ασθενών με ευνοϊκή ή δυσμενή πρόγνωση, - υπογραφές γονιδιακής έκφρασης και μορφολογικές υπογραφές 227 γονιδίων-, βάσει κατατομής του μεγέθους και σχήματος του πυρήνα των καρκινικών κυττάρων[81]. Η υπογραφή γονιδιακής έκφρασης, η οποία προήλθε από την ανάλυση 740 δειγμάτων, ήταν ικανή να ταξινομεί ορθώς τους χημειοευαίσθητους και χημειοανθεκτικούς όγκους με ακρίβεια της τάξεως του 85%. Επίσης, διερευνήθηκαν άνω των 250 δειγ-

μάτων όγκου στο μικροσκόπιο για να στοιχειοθετηθεί η μορφολογική υπογραφή η οποία σχετιζόταν σθεναρά με την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Η απεικονιστική προσέγγιση του όγκου ταξινόμησε τον κυτταρικό πυρήνα κατά μέγεθος και χαρακτηριστικά 15 διαφορετικών σχημάτων, όπως η σφαιρικότητα. Η ενσωμάτωση της γονιδιακής έκφρασης και της απεικονιστικής κατατομής του όγκου παρέχει νέα γνώση για τους μοριακούς μηχανισμούς που καθιστούν τους όγκους ανθεκτικούς στη χημειοθεραπεία.

Η δεύτερη μελέτη εστίασε την προσοχή στην έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη βλάβη του DNA που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα, προτείνοντας ένα νέο σύστημα βαθμονόμησης που βοηθά στην πρόβλεψη των αποτελεσμάτων μετά από 1ns γραμμής χημειοθεραπεία στον προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών[82]. Ανάλυση δεδομένων από 511 ασθενείς αναγνώρισε 23 γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, τα οποία σχετίζονταν με τη συνολική επιβίωση μετά από 1ns γραμμής χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, και επινοήθηκε μια μοριακή βαθμονόμηση βάσει των εκφράσεών τους. Υψηλά σκορ σχετίζονταν με σημαντικά βελτιωμένη συνολική επιβίωση στην 5ετία μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σε σύγκριση με τα χαμηλά σκορ (40% έναντι 17%). Η μοριακή βαθμονόμηση επίσης προέβλεπε τη συρρίκνωση του όγκου, την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής και την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι μια βαθμονόμηση επικεντρωμένη σε γονίδια επιδιόρθωσης του DNA μπορεί να αποτελέσει ένα δυνατό προγνωστικό εργαλείο για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, διευκολύνοντας τις αποφάσεις σχετικά με την θεραπεία 1ns γραμμής με βάση την πλατίνα. Είναι απαραίτητη η συμπληρωματική προοπτική επικύρωση σε κλινικές μελέτες πριν τα νέα αυτά εργαλεία ενσωματωθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Αναστρέψιμες γονιδιακές εξαλλαγές κατέχουν βασικό ρόλο στον καρκίνο: πιθανότητα για νέες αντικαρκινικές θεραπείες. Επιγενετικές ρυθμίσεις συντονίζουν τη γονιδιακή έκφραση μέσω πρόσδεσης και αφαίρεσης ομάδων μεθυλίων από τη βάση του DNA, μια διαδικασία που ονομάζεται μεθυλίωση. Προηγούμενη έρευνα έδειξε ότι οι επιγενετικές διαδικασίες κατέχουν ρόλο κλειδί στον καρκίνο. Μια μελέτη αναφέρει ότι η ανώμαλη επιγενετική ρύθμιση δεδομένων γονιδίων είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση του καρκινικού κυττάρου[83]. Στη δεδομένη μελέτη, χαρτογραφήθηκαν όλες οι γονιδιακές και επιγενετικές εξαλλαγές σε μια ομάδα δειγμάτων από καρκίνο του προστάτη. Χρησιμοποιώντας πειραματικές προσεγγίσεις και βιοπληροφορική, αναγνωρίστηκαν γονίδια τα οποία έπρεπε να απενεργοποιηθούν μέσω μεθυλίωσης έτσι ώστε να επιβιώσουν τα καρκινικά κύτταρα. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να βελτιώσουν τις τρέχουσες επιγενετικές θεραπείες (π.χ. azaticidine, entinostat), οι οποίες δεν είναι εξειδικευμένες, και να ενδυναμώσουν την ανάπτυξη των επιγενετικών θεραπειών της επόμενης γενιάς, οι οποίες θα στοχεύουν ειδικά αυτά τα απενεργοποιημένα γονίδια.

Νέες γνώσεις για τους μηχανισμούς αντίστασης σε φάρμακα φέρουν νέες ευκαιρίες για στοχευμένες προσεγγίσεις

Εννοιολογικά, οι στοχευμένες θεραπείες αντιπροσωπεύουν έναν αποτελεσματικό και εξατομικευμένο τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου. Πάντως, οι όγκοι συνεχώς αλλάζουν και συχνά αναπτύσσουν ανθεκτικότητα σε στοχευμένους παράγοντες. Οι μοριακές διαδικασίες που επιφέρουν αυτή την αντίσταση δεν είναι καλά κατανοητές. Τα αποτελέσματα δύο νέων μελετών αναφέρουν πως οι όγκοι του παχέως εντέρου αναπτύσσουν ανθεκτικότητα σε δεδομένα στοχευμένα φάρμακα και προτείνουν εναλλακτικές στρατηγικές για τους ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα.

Η εμφάνιση νέων μεταλλάξεων KRAS μπορεί να προκαλεί δευτερογενή ανθεκτικότητα στο cetuximab. Μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS οδηγούν σε ενεργοποίηση των μονοπατιών MEK και EGFR, τα οποία αμφότερα οδηγούν σε καρκινική ανάπτυξη. Τα αντιEGFR φάρμακα cetuximab και panitumumab χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου που δεν έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS όμως οι δεδομένοι παράγοντες δεν είναι τόσο αποτελεσματικοί σε αυτούς που φέρουν μεταλλάξεις στο KRAS. Δυστυχώς, οι ασθενείς σταθερά γίνονται ανθεκτικοί σε αυτά τα φάρμακα ακόμα και μετά την αρχική ανταπόκριση.

Ερευνητές ανακάλυψαν μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS σε δείγματα από μεταστατικές εστίες από έξι ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν τέτοια ανθεκτικότητα στο cetuximab και των οποίων οι πρωτοπαθείς όγκοι αρχικά δεν είχαν μεταλλάξεις στο KRAS. Παρά την ανθεκτικότητα στο cetuximab, οι όγκοι παρέμειναν ευαίσθητοι σε πειραματικά φάρμακα που στόχευαν το MEK. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι νέες μεταλλάξεις στο KRAS, οι οποίες δεν είχαν ανιχνευθεί προηγούμενα, καθοδηγούν την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στο cetuximab σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου[84]. Επίσης, μεταλλάξεις στο KRAS ανιχνεύθηκαν στο αίμα των ασθενών, 10 μήνες πριν την τεκμηρίωση της ανθεκτικότητας και της προόδου νόσου, υποδηλώνοντας ότι η πρώιμη εύρεση αυτών των μεταλλάξεων κατά την θεραπεία θα παροτρύνει την πρώιμη προώθηση αυτών των ασθενών σε εναλλακτικούς στοχευμένους παράγοντες, όπως οι αναστολείς MEK. Αρκετοί αναστολείς του MEK διερευνούνται σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου.

Μελέτη αποκαλύπτει γιατί οι στοχευμένοι παράγοντες είναι αποτελεσματικοί έναντι του μελανώματος αλλά όχι έναντι καρκίνων του παχέως εντέρου που έχουν την ίδια μετάλλαξη. Δεν υπάρχουν αποτελεσματικές στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές για περίπου το 10% των ασθενών με καρκίνο του παχέως εντέρου οι οποίοι έχουν μια δεδομένη εξαλλαγή, την V600E στο γονίδιο BRAF. Υπάρχει ο προβληματισμός του γιατί το vemurafenib το οποίο μπλοκάρει αποτελεσματικά τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη στο BRAF σε ασθενείς με μελάνωμα, είναι σπάνια αποτελεσματικό σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Αποτελέσματα έρευνας τα οποία δημοσιεύθηκαν κατά το 2012 παρέχουν μια αληθοφανή εξήγηση[85].

Η μελέτη αναφέρει ότι στα καρκινικά κύτταρα στο παχύ έντερο, η χρήση του vemurafenib για να μπλοκάρει το BRAF προκαλεί ανταποδοτική ενεργοποίηση του EGFR, η οποία συνεχώς ενισχύει την ανάπτυξη του όγκου. Η ίδια ανταποδοτική αντίδραση συμβαίνει στο μελάνωμα όμως δεν οδηγεί σε ανθεκτικότητα διότι τα επίπεδα του EGFR είναι πολύ χαμηλά για να αντισταθμίσουν το μπλοκάρισμα του BRAF. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου με μεταλλάξεις (V600E) στο BRAF μπορεί να ωφελούνται από ένα σχήμα που να συνδυάζει φάρμακα που στοχεύουν το BRAF και το EGFR

Ανοσοθεραπεία κατευθυνόμενη από Τ-κύτταρα φέρει νέα προοπτική

Οι όγκοι αντιστέκονται στις επιθέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος μπλοκάροντας την ενεργοποίηση των ειδικών, κατά του καρκίνου, Τ-κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ δεδομένων πρωτεϊνών (ligands) στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και υποδοχέων στην επιφάνεια των Τ-κυττάρων. Ο PD-1 είναι ένας τέτοιος υποδοχέας στα Τ-κύτταρα, και το ligand του, το PD-L1, εκφράζεται σε διάφορες μορφές στα καρκινικά κύτταρα. Δύο μελέτες φάσεως I ανέφεραν υποσχόμενα αποτελέσματα με χρήση στρατηγικών οι οποίες διακόπτουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των PD-1 και PD-L1.

Στην πρώτη μελέτη, σε 207 ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους χορηγήθηκε το αντι-PD-L1 αντίσωμα BMS-936559[63]. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου σε ασθενείς με μελάνωμα (17.3% των ασθενών), καρκίνο του νεφρού (11.8%), καρκίνο του πνεύμονος (10.2%), και καρκίνο των ωοθηκών (5.9%). Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν για άνω του 1 έτους σε 8 από τους 16 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Ο παράγοντας ήταν καλά ανεκτός, με σοβαρές παρενέργειες να καταγράφονται στο 9% των ασθενών συνολικά.

Η δεύτερη μελέτη αξιολόγησε την δράση του BMS-936558, ένα αντι-PD-1 αντίσωμα, σε 296 ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου σε περίπου 18% -27% των ασθενών με ΜΜΚΠ, μελάνωμα, ή καρκίνο του νεφρού[64]. Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν για άνω του 1 έτους στους 20 από τους 31 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Η θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική στον καρκίνο παχέως εντέρου ή προστάτου.

Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο μονοπάτιPD-1/PD-L1 είναι ένα σημαντικό μονοπάτι θεραπευτικής στόχευσης, ιδιαίτερα σε κάποιες μορφές καρκίνου. Σχεδιάζονται συμπληρωματικές μελέτες για να προσδιοριστεί ποιοι ασθενείς είναι πιο πιθανό

να ανταποκριθούν και για να καθοριστεί το πλήρες φάσμα των όγκων που μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με αυτούς τους νέους παράγοντες.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING

Κατά το 2012 αναφέρθηκαν δεδομένα για το screening του καρκίνου του παχέως εντέρου και του πνεύμονος, και για τη χρήση της ασπιρίνης ως μέσο πρόληψης.

Κύρια επιτεύγματα

***Το* screening με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μειώνει τους θανάτους από δεδομένους καρκίνους του παχέως εντέρου**. Παρότι η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση διερευνά μέρος του εντέρου, καλύπτει τις περιοχές εκείνες που συχνά αναπτύσσουν καρκίνο. Η εξέταση αυτή είναι επίσης ευκολότερη και ταχύτερη συγκριτικά με τη κολονοσκόπηση. Μια μεγάλη μελέτη αναφέρει ότι το screening με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μειώνει σημαντικά την επίπτωση του καρκίνου του παχέως εντέρου και τον αριθμό των θανάτων από αυτή τη νόσο[86]. Στη μελέτη, πάνω από 154.000 συμμετέχοντες, ηλικίας 55-74 ετών, τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με την εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση, -περιλάμβανε αρχική εξέταση και στη συνέχεια έως δύο επαναλήψεις στα 3 ή 5 έτη, ή στην κλασσική φροντίδα. Σε μέσο διάστημα παρακολούθησης των 11.9 ετών, η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση σε σύγκριση με την κλασσική φροντίδα, σχετίστηκε με μια μείωση της τάξεως του 26% σης συνολικής θνητότητας από καρκίνο του παχέως εντέρου και μια μείωση της τάξεως του 21% στην επίπτωση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Η θνητότητα σχετικά με περιφερικούς καρκίνους (κατώτερο τμήμα το εντέρου) μειώθηκα κατά 50% και η επίπτωση κατά 29%. Η επίπτωση των κεντρικών όγκων (ανώτερα τμήματα του εντέρου) μειώθηκε κατά μόνο 14% και δεν υπήρχε σημαντική μείωση της θνητότητας. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν σοβαρά στοιχεία ότι η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μειώνει σημαντικά την επίπτωση και τη θνητότητα του καρκίνου του παχέως εντέρου, υποστηρίζοντας την ευρύτερη χρήση της ως στρατηγική screening. Επίσης, επιβεβαιώνουν ότι η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση προσφέρει ξεκάθαρα οφέλη επιβίωσης όμως χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί η απόδοση αυτής της στρατηγικής screening σε σύγκριση με αυτή της κολονοσκόπησης, που είναι πιο ακριβή αλλά προσφέρει μια εκτενή εικόνα του εντέρου.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η ετήσια ακτινογραφία θώρακος δε μειώνει τη θνητότητα από καρκίνο του πνεύμονος. Η ετήσια ακτινογραφία θώρακος υπήρχε μια συνήθη στρατηγική screening για τον καρκίνο του πνεύμονος, ιδιαίτερα σε καπνιστές και πρώην καπνιστές, και κάποιοι συνεχίζουν να τη προτείνουν σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Κάποιες παλιές μελέτες απέτυχαν να αναφέρουν κάποιο όφελος της ακτινογραφίας θώρακος όμως ήταν πολύ μικρές για να είναι καθοριστικά τα αποτελέσματα τους.

Μια μεγάλη μελέτη για την επίδραση του screening στη θνητότητα του καρκίνου του πνεύμονος αναφέρει ότι αυτή η προσέγγιση δεν προσφέρει κανένα πλεονέκτημα σε σύγκριση με την στάνταρντ αντιμετώπιση[87]. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 77.455 άνδρες και γυναίκες για να υποβληθούν σε ετήσια ακτινογραφία θώρακος για 4 έτη και 77.456 στη στάνταρντ αντιμετώπιση. Στην ομάδα με την ακτινογραφία θώρακος οι συμμετέχοντες υποβάλλονταν σε διαγνωστικές εξετάσεις εάν παρατηρούνταν ύποπτες βλάβες στην ακτινογραφία. Οι συμμετέχοντες στην άλλη ομάδα παρακολουθούνταν αλλά δεν υποβάλλονταν σε screening ή παρεμβάσεις κατά την διάρκεια της μελέτης. Η επίπτωση και η θνητότητα ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες, παρέχοντας αξιόπιστα δεδομένα ότι το ετήσιο screening για καρκίνο του πνεύμονος με ακτινογραφία θώρακος δεν προσφέρει όφελος και δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται.

Κατευθυντήριες που δημοσιεύθηκαν το 2012 προτείνουν τη χρήση ΑΤ χαμηλών δόσεων αντί της ακτινογραφίας θώρακος ή καμία εξέταση για άτομα με αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονος ως αποτέλεσμα του καπνίσματος. Πάντως, υπάρχουν αβεβαιότητες για τις πιθανές βλάβες αυτού του τύπου screening[88].

Ανάλυση 51 τυχαιοποιημένων μελετών υποδεικνύουν βραχυπρόθεσμα οφέλη της καθημερινής ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου. Ερευνητικές μελέτες έχουν σχετίσει τη μακροχρόνια ημε-

ρήσια λήψη ασπιρίνης με μείωση του ρίσκου θανάτου από καρκίνο. Πάντως, μια ανάλυση δεδομένων από 51 τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες αξιολογούσαν την καθημερινή λήψη ασπιρίνης για την πρόληψη εμφραγμάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων, έδειξε αντικαρκινικά οφέλη της ασπιρίνης μέχρι 3 έτη[89]. Συνολικά, σε 31 μελέτες, υπήρχαν λιγότεροι κατά 15% θάνατοι από καρκίνο μεταξύ ασθενών με ημερήσια λήψη ασπιρίνης σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν ασπιρίνη. Η μείωση της θνητότητας ήταν υψηλότερη (37%) μεταξύ αυτών που λάμβαναν ασπιρίνη για πάνω από 5 χρόνια. Σε έξι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, η ημερήσια ασπιρίνη χαμηλών δόσεων για 3 έτη μείωσε την επίπτωση του καρκίνου κατά 25% στις γυναίκες και 22% σε άνδρες. Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης παρέχουν περαιτέρω υποστήριξη του ρόλου της καθημερινής ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο έχει μοναδικά ζητήματα και προκλήσεις, π.χ. η ύπαρξη χρονίων νόσων πέραν του καρκίνου (συννοσηρότητες), οι οποίες δημιουργούν ένα αυξημένο ρίσκο για επιπλοκές σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Το 2012, αναφέρθηκαν αποτελέσματα από τρεις μελέτες οι οποίες επικεντρώθηκαν σε δεδομένες προκλήσεις σχετικές με την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο.

Κύρια επιτεύγματα

Μελέτη αναγνωρίζει παράγοντες που επηρεάζουν το κατά πόσο οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν με ασφάλεια να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία. Η απόφαση για το εάν πρέπει να αντιμετωπιστούν ηλικιωμένοι ογκολογικοί ασθενείς και ποια θεραπεία θα πρέπει να δοθεί, είναι δύσκολη, δεδομένου ότι έχουν διεξαχθεί λίγες μελέτες σε αυτόν το δεδομένο πληθυσμό. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικά τα οποία επηρεάζουν την πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένου των συννοσηροτήτων όπως καρδιακές νόσους και διαβήτης, τα οποία μπορούν να περιπλέξουν τη χορήγηση και την ανεκτικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας. Ιδεατά, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αναλυτική γηριατρική αξιολόγηση πριν την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας, και, παρότι οι περισσότεροι Ογκολόγοι συμφωνούν ότι η γηριατρική αξιολόγηση αξίζει το κόπο, η διαδικασία είναι χρονοβόρα και κατ' επέκταση δεν πραγματοποιείται σε τακτική βάση στη καθημερινή πρακτική.

Με δεδομένο αυτούς τους περιορισμούς, διεξήχθη μια μελέτη για να προσδιοριστεί ποιες μέθοδοι είναι πιο σημαντικές ώστε να βοηθήσουν τους ιατρούς να επιλέξουν τη σωστή θεραπεία για τους ηλικιωμένους ασθενείς τους καθώς και τα ρίσκα θνητότητας μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας[90]. Μια βασική συντετμημένη γηριατρική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σε 348 ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών, οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί για αρχική χημειοθεραπεία για διάφορους τύπους καρκίνου. Η μελέτη αναφέρει ότι η προχωρημένη νόσος, το χαμηλό σκορ σε διατροφική αξιολόγηση και η φτωχή κινητικότητα προέβλεπαν πρώιμο θάνατο (σε < 6 μηνών) μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι αξιολογήσεις κινητικότητας και διατροφικής πριν την θεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντικοί παράγοντες στον προσδιορισμό του εάν ασθενείς άνω των 70 ετών θα ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία.

Προοπτική μελέτη αποκαλύπτει παράγοντες που προβλέπουν το ρίσκο παρενεργειών από τη χημειοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι γενικά πιο ευάλωτοι στις παρενέργειες της χημειοθεραπείας, όμως δεν υπάρχουν αντικειμενικοί παράγοντες που να προσδιορίζουν ποιοι ηλικιωμένοι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό ρίσκο. Μια μελέτη, για να απαντήσει αυτό το ερώτημα, πρότεινε ένα μοντέλο πρόβλεψης[91]. Σε αυτή τη μελέτη παρατήρησης, εισήλθαν 500 ασθενείς, ηλικίας 65-91 ετών, με καρκίνο του πνεύμονος σταδίου I-IV, γαστρεντερικό, γυναικολογικό καρκίνο, καρκίνο του μαστού, του ουροποιογεννητικού, και άλλους καρκίνους. Πριν τη θεραπεία πραγματοποιήθηκε μια αξιολόγηση στην οποία καταγράφησαν, δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά του όγκου και της θεραπείας, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, και η γηριατρική_κατάσταση των ασθενών (λειτουργία, συννοσηρότητες, φυσιολογική κατάσταση, κοινωνική δράση, δια-

τροφική κατάσταση). Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για έναν κύκλο χημειοθεραπείας. Με βάση τις αξιολογήσεις πριν τη θεραπεία και τις παρατηρούμενες τοξικότητες, αναπτύχθηκε ένα σύστημα βαθμονόμησης και ταξινόμησης του ρίσκου το οποίο αναγνωρίζει ηλικιωμένους ασθενείς που βρίσκονται σε χαμηλό, μεσαίο, και υψηλό ρίσκο για παρενέργειες από τη χημειοθεραπεία.

Η μελέτη αυτή είναι σημαντική διότι παρέχει ένα εργαλείο το οποίο ενισχύει πληροφοριακά την διαδικασία λήψης απόφασης για χορήγηση χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με όποιο τύπο και στάδιο καρκίνου. Εάν η χρήση αυτού του εργαλείου επικυρωθεί ακολούθως και σε άλλους ογκολογικούς πληθυσμούς, θα αποτελεί όχι μόνο ένα σημαντικό κλινικό εργαλείο αλλά θα παρέχει και μια βάση σχεδιασμού μελλοντικών παρεμβάσεων για μείωση του ρίσκου των παρενεργειών της χημειοθεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Αναδρομική μελέτη προτείνει ένα προγνωστικό σύστημα βαθμονόμησης για ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τους ηλικιωμένους ογκολογικούς ασθενείς στην Ασία λόγω μη ύπαρξης έρευνας στην γηριατρική Ογκολογία στην περιοχή. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της μελέτης παρέχουν σημαντικά νέα δεδομένα, τα οποία βοηθούν τους τοπικούς ιατρούς να προσδιορίζουν ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν περισσότερο από την αντικαρκινική θεραπεία[92].

Στη μελέτη αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα τα οποία συλλέχθηκαν από 249 ασθενείς με καρκίνο, ηλικίας 70 ετών και άνω, για να αναγνωριστούν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Οι παρακάτω παράγοντες βρέθηκαν να είναι προβλεπτικοί της επιβίωσης: ηλικία, μη φυσιολογικά επίπεδα αλβουμίνης, φτωχή φυσική κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group, μη φυσιολογική κατάσταση κατάθλιψης, υψηλό ρίσκο υποσιτισμού, και προχωρημένη νόσος. Βάσει αυτών των ευρημάτων αναπτύχθηκε ένα σύστημα βαθμονόμησης για πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης. Το σύστημα προέβλεψε ετήσια, 2ετή και 3ετή επιβίωση με σχετικά υψηλή ακρίβεια. Όταν θα επικυρωθεί, αυτό το προγνωστικό μοντέλο μπορεί να είναι εφαρμόσιμο σε ηλικιωμένους πληθυσμούς και άλλων περιοχών.

REFERENCES

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.(2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 366:1782–1791.
2. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al.(2012) Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 366:1759–1769.
3. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al.(2012) Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 379:1508–1516.
4. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. (2012) Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol 30(suppl):6s, abstr 3.
5. Cortes JE, Dong-Wook K, Pinilla-Ibarz J, et al.(2012) PACE: A pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. J Clin Oncol 30(suppl):395s, abstr 6503.
6. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. (2012) The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 (P) in treatment - naive (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients (pts): Interim results of a phase Ib/II study. J Clin Oncol 30(suppl):417s, abstr 6507.
7. Topp M, Goekbuget N, Zugmaier G, et al.(2012) Effect of anti-CD19 BiTE blinatumomab on complete remission rate and overall survival in adult patients with relapsed/refractory B-precursor ALL. J Clin Oncol 30 (suppl):416s, abstr 6500.
8. US Food and Drug Administration:FDA approves Kyprolis for some patients with multiple myeloma. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312920.htm.
9. US Food and Drug Administration: FDA approves Marqibo to treat rare type of leukemia.

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm315027.htm.

10. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med, [epub ahead of print on October 1, 2012].
11. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al.(2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109–119.
12. US Food and Drug Administration: Pertuzumab. http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm307592.htm.
13. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.(2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 366:520–529.
14. US Food and Drug Administration:FDA approves Afinitor for advanced breast cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312965.htm.
15. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.(2012) Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 379:633–640.
16. Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al.(2012) Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. Nature 486:353–360.
17. Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al.(2012) The genomic and transcriptomic architecture of 2.000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature 486:346–352.
18. Cancer Genome Atlas Network: (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. Nature 490:61–70.
19. Cairncross GJ, Wuang M, Shaw EG, et al. (2012) Chemotherapy plus radiotherapy (CT-RT) versus RT alone for patients with anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of the RTOG 9402 phase III study. J Clin Oncol 30(suppl):117s, abstr 2008b.
20. Van Den Bent MJ, Hoang-Xuan K, Brandes AA, et al.(2012) Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD) J Clin Oncol 30(suppl):5s, abstr 2.
21. Wick W, Platten M, Meisner C, et al.(2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 13:707–715.
22. Trippa L, Lee EQ, Wen PY, et al.(2012) Bayesian adaptive randomized trial design for patients with recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 30:3258–3263.
23. Gilbert MR, Gonzalez J, Hunter K, et al.(2012) Randomized phase II 8-arm factorial study of adjuvant dose-dense (dd) temozolomide (TMZ) with permutations of thalidomide (Thal), isotretinoin (CRA), and/or celecoxib (Cel) for newly diagnosed glioblastoma (GBM) J Clin Oncol 30(suppl):115s, abstr 2003.
24. van Hagen P, Hulshof MC, Lanschot JJ, et al.(2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 366:2074–2084.
25. Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al.(2012) Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. J Clin Oncol (suppl 4):30, abstr LBA385.
26. US Food and Drug Administration: FDA approves new treatment for advanced colorectal cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm321271.htm.
27. Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. (2012) Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) J Clin Oncol 30 (suppl):203s, abstr CRA3503.
28. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al.(2012) Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: A randomized trial. JAMA 307:1383–1393.
29. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al.(2012) Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983) Ann Surg 255:534–539.
30. US Food and Drug Administration: Cetuximab in combination with Folfiri/Therascreen. http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm310933.htm.
31. US Food and Drug Administration:FDA Approves

Zaltrap for metastatic colorectal cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm314372.htm.
32. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.(2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187–1197.
33. US Food and Drug Administration: FDA approves new treatment for a type of late stage prostate cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317838.htm.
34. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al.(2012) Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) J Clin Oncol 30(suppl):281s, abstr LBA4518.
35. Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al.(2012) Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): Results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial. J Clin Oncol 30(suppl):6s, abstr 4.
36. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al.(2012) Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med 367:895–903.
37. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al.(2012) Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) J Clin Oncol 30(suppl):280s, abstr LBA4512.
38. Parker C, Coleman RE, Nilsson S, et al. Presented at the 2012 European Society for Medical Oncology Congress (September 28-October 2, 2012, Vienna, Austria), Updated survival, quality of life (QOL), and safety data of Radium-223 chloride (RA-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases from the phase 3 double-blind, randomized, multinational study (ALSYMCA) abstr 898PD.
39. US Food and Drug Administration: FDA approves Inlyta to treat patients with a type of advanced kidney cancer. http://www.fda.gov/Newsevents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289423.htm.
40. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al.(2001) Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 19:3312–3322.
41. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al.(1997) Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 15:2183–2193.
42. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al.(2012) AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC) J Clin Oncol 30(suppl):327s, abstr LBA5002.
43. Bell D, Berchuck A, Birrer M, et al.(2011) Integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. Nature 474:609–615.
44. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al.(2012) Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA 307:382–390.
45. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al.(2012) BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation–positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 30:2654–2663.
46. Miller D, Filliaci V, Fleming G, et al.(2012) Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 125:771–773.
47. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al.(2012) A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) J Clin Oncol 30(suppl):328s, abstr 5006.
48. Schoffski P, Elisei R, Müller S, et al.(2012) An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. J Clin Oncol 30(suppl):358s, abstr 5508.
49. Loh Ho A, Leboeuf R, Grewal RK, et al.(2012) Reacquisition of RAI uptake in RAI-refractory metastatic thyroid cancers by pretreatment with the MEK inhibitor selumetinib. J Clin Oncol 30(suppl):358s, abstr 5509.
50. Stoehlmacher-Williams J, Villanueva C, Foa P, et al.(2012) Safety and efficacy of panitumumab (pmab) in HPV-positive (+) and HPV-negative ( ) recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Analysis of the

global phase III SPECTRUM trial. J Clin Oncol 30(suppl):357s, abstr 5504.

51. Li Y, Li L(2012) Intra-arterial infusion of recombinant adenoviral human p53 gene combined chemotherapy for advanced oral cancer: A phase II double-blind randomized clinical trial. J Clin Oncol 30(suppl):357s, abstr 5507.
52. Lilenabaum R, Zukin M, Pereira JR, et al.(2012) A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2. J Clin Oncol 30(suppl):481s, abstr 7506.
53. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al.(2012) Phase II double-blind, randomized study of selumetinib (SEL) plus docetaxel (DOC) versus DOC plus placebo as second-line treatment for advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) J Clin Oncol 30(suppl):480s, abstr 7503.
54. Paik PK, Hasanovic A, Wang L, et al.(2012) Multiplex testing for driver mutations in squamous cell carcinomas of the lung. J Clin Oncol 30 (suppl):481s, abstr 7505.
55. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al.(2012) Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. J Clin Oncol 30(suppl):482s, abstr 7508.
56. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al.(2012) Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med 366:2180–2188.
57. US Food and Drug Administration: FDA approves new treatment for most common type of skin cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289545.htm.
58. Flaherty LE, Moon J, Atkins MB, et al.(2012) Phase III trial of high-dose interferon alpha-2b versus cisplatin, vinblastine, DTIC plus IL-2 and interferon in patients with high-risk melanoma (SWOG S0008): An intergroup study of CALGB, COG, ECOG, and SWOG. J Clin Oncol 30(suppl):541s, abstr 8504.
59. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al.(2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 380:358–365.
60. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al.(2012) Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 367:107–114.
61. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al.Combined BRAF and MEK inhibiton in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med, [epub ahead of print on September 29, 2012].
62. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al.(2012) Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 366:707–714.
63. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al.(2012) Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 366:2455–2465.
64. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.(2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 366:2443–2454.
65. Mosse YP, Balis FM, Lim MS, et al.(2012) Efficacy of crizotinib in children with relapsed/refractory ALK-driven tumors including anaplastic large cell lymphoma and neuroblastoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. J Clin Oncol 30(suppl):606s, abstr 9500.
66. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al.(2012) Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. Blood 120:285–290.
67. Voss SD, Chen L, Constine LS, et al.(2012) Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 30:2635–2640.
68. Larsen E, Raetz EA, Winick NJ, et al.(2012) Outcome in adolescent and young adult (AYA) patients compared with younger patients treated for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): A report from the Children's Oncology Group study AALL0232. J Clin Oncol 30(suppl):608s, abstr CRA9508.
69. Chen IM, Harvey RC, Mullighan CG, et al.(2012) Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. Blood 119:3515–3522.
70. US Food and Drug Administration:FDA approves Votrient for advanced soft tissue sarcoma. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Pres-

sAnnouncements/ucm302065.htm.
71. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al.(2012) Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 379:1879–1886.
72. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al.(2012) Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. J Clin Oncol 30(suppl):632s, abstr LBA10008.
73. Dickson MA, Keohan ML, Tap WD, et al.(2012) Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in CDK4-amplified liposarcoma. J Clin Oncol 30(suppl):630s, abstr 10002.
74. Schwartz GK, Tap WD, Qin LX, et al.(2012) A phase II multicenter study of the IGF-1 receptor antibody cixutumumab (A12) and the mTOR inhibitor temsirolimus (TEM) in patients (pts) with refractory IGF-1R positive (+) and negative ( ) bone and soft tissue sarcomas (STS) J Clin Oncol 30(suppl):630s, abstr 10003.
75. US Food and Drug Administration:FDA approves Gleevec for expanded use in patients with rare gastrointestinal cancer. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm289760.htm.
76. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al.(2012) The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modeling of anticancer drug sensitivity. Nature 483:603–607.
77. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, et al.(2012) Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. Nature 483:570–575.
78. Omenn GS, DeAngelis CD, DeMets DL, et al., eds (2012) Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward (Institute of Medicine, Washington, DC).
79. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al.(2012) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 366:883–892.
80. Cancer Genome Atlas Network:(2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 487:330–337.
81. Liu Y, Sun Y, Broaddus R, et al.(2012) Integrated analysis of gene expression and tumor nuclear image profiles associated with chemotherapy response in serous ovarian carcinoma. PLoS ONE 7:e36383.
82. Kang J, D'Andrea AD, Kozono D(2012) A DNA repair pathway-focused score for prediction of outcomes in ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. J Natl Cancer Inst 104:1–12.
83. De Carvalho DD, Sharma S, You JS, et al.(2012) DNA methylation screening identifies driver epigenetic events of cancer cell survival. Cancer Cell 21:655–667.
84. Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al.(2012) Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Nature 486:532–536.
85. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al.(2012) Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. Nature 483:100–103.
86. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al.(2012) Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med 366:2345–2357.
87. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al.(2011) Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 306:1865–1873.
88. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al.(2012) Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review. JAMA 307:2418–2429.
89. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al.(2012) Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: Analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomized controlled trials. Lancet 379:1602–1612.
90. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al.(2012) Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. J Clin Oncol 30:1829–1834.
91. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al.(2011) Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. J Clin Oncol 29:3457–3465.
92. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, et al.(2011) Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. J Clin Oncol 29:3620–3627.

Η γήρανση του πληθυσμού σαν παράγοντας αύξησης της επίπτωσης του καρκίνου και των επιπλοκών του

Population aging in cancer incidence increase and relative complications

Φ. Καρβελάς, Α. Αποστολόπουλος, Π. Κατραλής, Γ. Πηλιχός, Γ. Καζαντζής, Γ. Μπονάνος

Χειρουργική Κλινική, Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

F. Karvelas, A. Apostolopoulos, P. Katralis, G. Pilixos, G. Kazantzis, G. Bonanos

Surgery Clinic, General Hospital of Patras

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ένα από τα προβλήματα επιβίωσης σήμερα των Εθνικών Συστημάτων Υγείας, ιδιαίτερα στην Ευρώπη, είναι η αύξηση του ποσοστού των ατόμων τρίτης ηλικίας συνήθως με συνυπάρχουσες και άλλες νόσους εκτός του καρκίνου. Η πρόταση του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης, δηλαδή η αύξηση της μέσης ηλικίας συνταξιοδότησης, προφανώς δεν μπορεί να θεωρηθεί λύση διότι το άτομο, εργαζόμενο ή μη, δε σημαίνει ότι δεν είναι άτομο τρίτης ηλικίας μετά τα 65, και άρα θα έχει και αυξημένη επίπτωση, και καρκίνου και συμπαρομαρτούντων άλλων ασθενειών. Η λύση θα ήταν να καταπολεμηθεί η ανεργία στους νέους και επίσης να προπαγανδιστεί η αύξηση της γεννητικότητας.

Λέξεις κλειδιά: έλλειμμα ασφαλιστικών ταμείων, υγεία, καρκίνος, χημειοθεραπεία

ABSTRACT

One of the major problems that National Health Systems face today, particularly in Europe, is the increase of aging population, who usually present with various co-morbidities beside cancer. The solution recommended by the Organisation for Economic Co-operation and Development, that is increase of the retirement age, obviously cannot be regarded as solution because a person, working or not, would still be regarded as elderly after the age of 65, consequently there will be increased incidence not only of cancer but of other morbidities as well. The solution would be unemployment decrease and boost of birth rates.

Keywords: insurance agencies deficits, health, cancer, chemotherapy

Η γήρανση του πληθυσμού, η αύξηση των παθήσεων που συνδυάζονται με την τρίτη ηλικία και το αυξημένο κόστος αντιμετώπισης των παθήσεων αυτών τείνει να γίνει ένα μεγάλο ιατρικό, κοινωνικό και τέλος οικονομικό πρόβλημα[1]. Δημιουργεί πρόβλημα στα εθνικά συστήματα υγείας κυρίως λόγω των αυξημένων οικονομικών απαιτήσεων[2]. Ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) έχει ήδη τονίσει τη σημασία που έχει η αύξηση του ποσοστού των ανθρώπων τρίτης ηλικίας και έχει διαπιστώσει το μεγάλο πρόβλημα που θα κάνει δύσκολη την επιβίωση των εθνικών συστημάτων υγείας.

Η κύρια λύση που προτείνει ο ΟΟΣΑ ανταποκρίνεται κυρίως στις επικρατούσες σήμερα νεοφιλελεύθερες λύσεις για την οικονομία, δηλαδή κυρίως αύξηση της ηλικίας συνταξιοδότησης. Βέβαια αυτή δεν μπορεί να θεωρηθεί λύση γιατί έστω και αν ο άνθρωπος συνέχιζε να δουλεύει και μετά τα 65 δεν σημαίνει ότι αυτός δεν είναι τρίτης ηλικίας και άρα δεν θα έχει αυξημένη επίπτωση ασθενειών και κυρίως καρκίνου.

Η λύση θα ήταν να μην αυξηθεί το ποσοστό των ατόμων τρίτης ηλικίας και να καταπολεμηθεί η ανεργία στους νέους ούτος ώστε να προσφέρουν στα ταμεία εισφορές. Μείωση των ατόμων τρίτης ηλικίας είναι δυνατόν να γίνει είτε με την αύξηση της γεννητικότητας είτε με την μη θεραπεία των ατόμων αυτών, πράγμα που για μια κανονική και υγιής κοινωνία είναι αδιανόητο.

Το πρόβλημα στην Ελλάδα έχει αρχίσει να γίνεται έντονο και αυτό φαίνεται αν παρακολουθήσουμε την μέχρι τώρα εξέλιξη του δημογραφικού και τις τάσεις που παρατηρούνται. Η τρίτη ηλικία το 1951 αποτελούσε το 6,7% του πληθυσμού, το 2001 το 16,7% και σήμερα αποτελεί το 18% του πληθυσμού. Η παιδική ηλικία το 1951 αποτελούσε το 28,8% του πληθυσμού. Μειώθηκε στο 15,2% το 2001 και σήμερα αποτελεί το 14%. Με τους ρυθμούς αύξησης του γεροντικού πληθυσμού και τους ρυθμούς μείωσης του παιδικού πληθυσμού υπολογίζεται ότι το 2050 η τρίτη ηλικία θα αποτελεί το 32% του συνολικού πληθυσμού της Ελλάδας.

Είναι επίσης βέβαιο ότι το ποσοστό νοσηρότητας στην τρίτη ηλικία είναι αυξημένο. Δηλαδή απαιτούνται περισσότεροι πόροι που η πολιτεία πρέπει να χορηγήσει για να είναι δυνατή η αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας των ηλικιωμένων. Πρέπει να αυξηθούν τα κονδύλια για την υγεία που η κεντρική κυβέρνηση χορηγεί και αυτή η αύξηση υπολογίζεται στο 3,5-6%[3].

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Είναι γνωστό ότι η συχνότητα προσβολής από καρκίνο αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Το 60-65% των καρκίνων συμβαίνει σε ασθενείς τρίτης ηλικίας. Δηλαδή ενώ το ποσοστό τρίτης ηλικίας εν σχέση με το γενικό πληθυσμό σήμερα είναι 15-18%, οι περισσότεροι καρκίνοι παρατηρούνται στην ομάδα αυτή[4].

Διάφοροι παράγοντες ενοχοποιούνται ή πιθανολογούνται στην δικαιολόγηση αυτού του γεγονότος. Πιθανολογείται ότι οι γεροντικοί ιστοί είναι πιο ευαίσθητοι στην επίδραση διαφόρων καρκινογεννητικών παραγόντων. Επίσης διάφοροι παράγοντες όπως η μειωμένη ανοσοποιητική ικανότητα, η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, οι χρόνιες φλεγμονές επιταχύνουν την ανάπτυξη των όγκων[5,6]. Από πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι στη τρίτη ηλικία παρατηρείται διαταραχή του μεταβολισμού του ΔΝΑ και πιθανόν αυτό που έχει σχέση με την αυξημένη συχνότητα προσβολής από καρκίνο[7].

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων των καρκινοπαθών τρίτης ηλικίας θα πρέπει να απαντηθούν τα κάτωθι ερωτήματα:

1) Θα μειώσει το προσδόκιμο ζωής η εμφάνιση καρκίνου;
2) Το προσδόκιμο ζωής είναι τόσο μεγάλο ώστε να παραβλέψουμε τους κινδύνους των επιπλοκών από τις προτεινόμενες θεραπείες;
3) Είναι ο ασθενής ικανός να αντέξει τις επιπλοκές των θεραπειών;
4) Έχει ο ασθενής οικογενειακή βοήθεια;

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν συνοδά προβλήματα και κυρίως καρδιολογικά, πράγμα που δυσκολεύει τους χειρουργικούς και χημειοθεραπευτικούς χειρισμούς. Πρέπει να υπολογίζεται πολύ καλά το προσδόκιμο ζωής ούτος ώστε να καθορίζεται το κέρδος που θα έχει μια θεραπεία. Πολύ σημαντική είναι η εκτίμηση της ηλικίας. Πολλοί ασθενείς ενώ έχουν ημερολογιακή ηλικία μεγάλη φαίνονται πραγματικά μικρότερης ηλικίας ή και το αντίθετο. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψιν

η φαινομενική ηλικία και όχι η ημερολογιακή[8].
Η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή έχει μεγάλη σημασία. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενής σε κακή ψυχολογική κατάσταση παρουσιάζουν πολλές επιπλοκές, κακή ανταπόκριση στις θεραπείες και υψηλότερο ποσοστό θανάτων.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνονται σοβαρά υπ'οψιν των θεράποντων σε σχέση με την προτεινόμενη αντιμετώπιση[9,10].

Συνοδά προβλήματα από άλλα όργανα. Κυρία συστήματα.

Καρδιολογικά προβλήματα διαφόρου βαρύτητας παρουσιάζει το 20% των ασθενών (τρίτης ηλικίας), και θα πρέπει να εκτιμηθεί καλά η καρδιακή λειτουργία πριν την έναρξη της κάθε είδους αγωγής. Κυρίως η καρδιά και τα νεφρά στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι μειωμένης λειτουργικότητας ή είναι στα πρόθυρα της έκπτωσης. Με το πρώτο μετεγχειρητικό η χημικοθεραπευτικό στρες είναι δυνατόν να μειώσουν την λειτουργικότητα τους με ότι αυτό συνεπάγεται. Η υπέρταση είναι επίσης ένας παράγοντας που μπορεί να επιτείνει τα ως άνω προβλήματα[12]. Το αναπνευστικό σύστημα θα πρέπει να αξιολογείται επαρκώς. Ο γεροντικός πνεύμονας έχει μειωμένη ζωτική χωρητικότητα και παρουσιάζει αύξηση του υπολειπομένου όγκου.
Ο εγκέφαλος έχει αρχίσει να παρουσιάζει ατροφία χάνοντας νευρικά κύτταρα και συνάψεις. Το γαστρεντερικό σύστημα παρουσιάζει μειωμένη κινητικότητα και μειωμένη απορρόφηση των τροφών. Το αιμοποιητικό σύστημα εκδηλώνει διαταραχές όπως αναιμία, ουδετεροπενία και μείωση των αιμοπεταλίων. Επίσης διαταραχές παρατηρούνται και στο ανοσοποιητικό σύστημα και κυρίως στα Τ-κύτταρα που έχει αποτέλεσμα μειωμένη αντικαρκινική απάντηση.

ΑΔΥΝΑΜΙΑ-ΚΟΠΩΣΗ

Ένας μεγάλος δείκτης αυξημένης θνητότητας και επιπλοκών είναι η εμφάνιση στον ασθενή της λεγόμενης «αδυναμίας ή κόπωσης». Αυτή χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους, αναιμία, αδυναμία συγκράτησης με τα άνω άκρα, αδυναμία έναρξης βαδίσματος, αδυναμία γρήγορου βηματισμού, και εύκολη, γρήγορη και βαριά κόπωση. Η παρουσία αδυναμίας θα πρέπει να αποτρέπει χειρουργικές και χημικοθεραπευτικές παρεμβάσεις γιατί οι επιπλοκές και η θνητότητα είναι πολύ υψηλή.
Η αναιμία πρέπει να διορθώνεται πριν προβούμε σε χειρουργικές επεμβάσεις και κυρίως πριν την έναρξη χημειοθεραπείας. Τα χημικοθεραπευτικά σκευάσματα ως γνωστόν δεσμεύονται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και απελευθερώνονται σταδιακά. Μειωμένη παρουσία ερυθρών επιτρέπει ελεύθερη κυκλοφορία χημικοθεραπευτικών ουσιών με αποτέλεσμα μεγάλη τοξικότητα.

ΝΕΦΡΑ-ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ-ΚΑΡΔΙΑ-ΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Η νεφρική λειτουργία στην τρίτη ηλικία είναι οριακή και πολλές φορές μειωμένη. Όλα σχεδόν τα χημικοθεραπευτικά σκευάσματα αποβάλλονται δια των νεφρών, όπως και τα προϊόντα μεταβολισμού τους. Έτσι επέρχεται μια κόπωση και μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Βασικό μέλημα θα πρέπει να είναι η επαρκής ενυδάτωση του ασθενή.
Η επίδραση της χημειοθεραπείας στο γαστρεντερικό βλεννογόνο είναι έντονη με άφθονη απόρριψη βλεννογονικού ιστού. Έτσι το πρόβλημα μειωμένη απορρόφησης των τροφών και αυξημένη τάση για διάρροιες είναι μεγάλη, με ότι αυτό συνεπάγεται για το επίπεδο της θρέψης και την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών.
Η προχωρημένη ηλικία και η χορήγηση χημειοθεραπείας εύκολα μπορούν να αυξήσουν τα ήδη υπάρχοντα καρδιολογικά προβλήματα ή και να τα προκαλέσουν. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται με την αργή στάγδην έγχυση της χημειοθεραπειας[14]. Το κλάσμα εξώθησης είναι δυνατόν να μειωθεί με τη χημειοθεραπεία και πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή με τους ηλικιωμένους ασθενείς.
Κίνδυνοι σοβαρών λοιμώξεων λόγω της ουδετεροπενίας είναι αυξημένοι στη τρίτη ηλικία. Σοβαροί επίσης κίνδυνοι εμφάνισης μυελοδυσπλασίας και λευχαιμίας είναι δυνατόν να εμφανιστούν. Οι βλεννογονίτιδες είναι συχνές και έντονες με παρουσία έντονης δυσφαγίας και μεγάλον αριθμό διαρροιών[15]. Γενικά όλες οι επιπλοκές των χημικοθεραπευτικών ουσιών μπορούν να εμφανιστούν όμως λόγω ηλικίας είναι πιο έντονες και εύκολα απορυθμίζουν έναν ήδη καταβεβλημένο από την ηλικία οργανισμό[16].

ΑΡΝΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Είναι συνήθης φαινόμενο να υπάρχει ένας σκεπτικισμός και μια πιθανή άρνηση θεραπείας σε ασθενείς τρίτης ηλικίας ιδίως σε αυτούς που έχουν πολλαπλά σοβαρά συνοδά προβλήματα. Η άρνηση αυτή μπορεί να έχει διάφορες συνιστώσες:

α) Ο ασθενής δεν δέχεται πολλές φορές την ταλαιπωρία των βαριών χειρουργικών επεμβάσεων και της χημειοθεραπείας

β) Οι ασθενείς τρίτης ηλικίας πολλές φορές δεν μπορούν να αυτοεξυπηρετηθούν ικανοποιητικά και έχουν ανάγκη του συγγενικού περιβάλλοντος. Πολλές φορές το συγγενικό περιβάλλον δεν υπάρχει ή δεν είναι διατεθειμένο για διαφόρους λόγους να συμπάσχει με τον ασθένοντα συγγενή τους

γ) Το ιατρικό προσωπικό γνωρίζει ότι οι ασθενείς τρίτης ηλικίας είναι άτομα που θα παρουσιάσουν πολλές και σοβαρές επιπλοκές. Σίγουρα θα τους απασχολήσει πολύ και σε συνδυασμό με την πιθανή κακή έκβαση λειτουργεί αποτρεπτικά στην σύσταση σωστών μεθόδων θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η υπογεννητικότητα, η μετανάστευση του νεανικού πληθυσμού, η βελτίωση των όρων ζωής και της ιατρικής περίθαλψης αυξάνουν δραματικά το ποσοστό του πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των 65. Οι ασθενείς τρίτης ηλικίας παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό προσβολής από καρκίνο (60-70% όλων των καρκίνων) και σε συνδυασμό με τα συνοδά προβλήματα υγείας που έχουν καθιστά την ομάδα αυτή του πληθυσμού ιδιαίτερη. Είναι μια ομάδα πληθυσμού με αυξημένη ανάγκη προσοχής που χρήζει ιδιαίτερη αντιμετώπιση.

Πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψιν τα συνοδά προβλήματα, το προσδόκιμο επιβίωσης, η σχέση κόστους-επιμήκυνση ζωής με την θεραπευτική προσπέλαση μας, η διάθεση του συγγενικού περιβάλλοντος και η ψυχολογική κατάσταση του ασθενή. Πολλές φορές οι θεράποντες ιατροί έρχονται σε δίλημμα για την επιλογή της σωστής αντιμετώπισης, μερικές δε φορές πρέπει να αποφασίσουν ότι δεν μπορούν να βοηθήσουν ουσιαστικά εκτός του να προσφέρουν ένα όσο το δυνατόν περισσότερο ανώδυνο και αξιόλογο τέλος στον πάσχοντα συνάνθρωπο.

REFERENCES

1. Στοιχεία ΕΣΥΕ για την γήρανση του πληθυσμού, ΑΣΠΕ 2009
2. Γήρανση πληθυσμού, Πρόκληση για κοινωνίες-ΕΣΥ, ιατρονet 2009
3. Cancer L. Balducci Treatment of cancer in older aged patients MSHID 2010 (2): 32-36
4. Yancik R, Ries L, Cancer in the older person, an international issue in an aging world. Sem. Oncol. 2004; 31:128-36
5. Ferrucci L, Balducci L, Anemia of aging. Role of chronic inflammation and cancer. Semin Oncol. 2008; 45: 242-249
6. Ferrucci l, Corsi A, Lauretani F et al, The origin of aged related pro-inflammatory state Blood 2005; 105: 2294-2299
7. Brunello A, Santri R, Exterman M. Multidimensional geriatric evaluation of the older cancer patient. Cancer treat. Rev 2009; 487-492
8. Extermann M, Aurria A. Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 1824-1831
9. Lucioni A, Ascione G, Bertuzzi C. Detecting disabilities in older patients with cancer. Comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey. J Clin Oncol. 2010; 20: 2046-2050
10. External M, Overcash J, Lyman G. Comorbidity and performance status are independent in older cancer patients. J Clin. Oncol. 1998; 1582-1587
11. Extermann M. Interactions of cancer and morbidity. Cancer control 2007;14: 13-22
12. Pal S, Hurrie A. Impact of age, sex and commorbidity on cancer treatment and disease progression, J Clin Oncol 2010: 19-23
13. Fasrud F., Ewing S., Taylor B, et al, Comparison of two frailty indeces for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women, Arch Inter. Med 2008; 168: 382 - 389
14. Carrera I, Balducci L, Cancer chemotherapy in the older cancer patients, Urol oncol, 2009; 27: 633-642
15. Lyman G, Dale D, Wolff D et al, Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in older cancer patients. J Clin Oncol. 2010; 28: 2914-2924
16. Broder H, Gottlieb R, Lepor N. Chemotherapy and commorbidity. Rev cord. Med, 2008; 9:75-82

Ακτινοβολήση εσω μαστικων λεμφαδενων: αξιολογηση μελετων και αποτελεσματων

Internal mammary lymph order irradiation: an interventional & review study

Ε. Αλιγιζάκης, Α. Δημητριάδης, Ε. Μοριανού, Κ. Κυπριανού

Τμήμα Ακτινοθεραπείας, Euromedica, Κλινική Αθήναιον, Αθήνα, Ελλάδα

E. Aligizakis, A. Dimitriadis, R. Morianou, K. Kiprianou

Radiotherapy Department of Euromedica, Athinaion Clinic at Athens-Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ακτινοβολία των έσω μαστικών λεμφαδένων αποτελεί ένα βασικό ζήτημα για τη κοινότητα της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ακτινοβολίας των έσω μαστικών λεμφαδένων σε καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, μέσω συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σε σύγκριση με θεραπευμένους ασθενείς με όγκους στο άνω και κάτω τεταρτημόριο (medial tumors). Αναζητήσαμε στο Pubmed μελέτες, οι οποίες δημοσιεύθηκαν από το 2008 έως το 2014, και ειδικότερα, τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες. Σκοπός ήταν η αξιολόγηση της δυνητικής επίδρασης της ακτινοθεραπείας στο τοπικό έλεγχο της νόσου, την ποιότητα ζωής και τη συνολική επιβίωση. Η έρευνα περιορίστηκε σε άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα. Η ακτινοθεραπεία προσφέρει τη δυνατότητα χορήγησης δόσεων ακτινοβολίας σε περιοχές νεοπλασματικής παρουσίας και λεμφαδενικής συμμετοχής ενώ, ταυτόχρονα, επιχειρεί να διατηρήσει-προφυλάξει τους φυσιολογικούς ιστούς στην περιοχή από δυνητικά επιβλαβή έκθεση στην ακτινοβολία.

Λέξεις κλειδιά: Ακτινοβόληση έσω μαστικών λεμφαδένων

ABSTRACT

Internal mammary lymph order radiotherapy represents a major issue in radiation oncology community. This study aimed to assess the efficacy, effectiveness and safety of radiation therapy of internal mammary glands in breast cancer nodes positive, by means of a systematic review of the literature compared to treated pts of inner upper –lower quadrant (medial tumors). We searched Pubmed from 2008 until 2014 by means of prospective randomized trials. The aim was to assess the potential impact of RT on local control, quality of life and overall survival. The search was restricted to articles published in English. RT offers the opportunity to administer doses of irradiation to areas of neoplastic and lymph order involvement while attempting simultaneously to spare normal tissues in the region from potentially damaging radiation exposure.

Keywords: Internal Mammary Glands Irradiation

Purpose

The impact of internal mammary lymph order irradiation outcome has been controversial; therefore, we analyzed the effect of RT on overall survival, the differentiation of techniques, age, and distant metastasis. When the nodes are positive, there is uncertainty regarding the utility of elective irradiation of the supraclavicular and internal mammary areas. This article reviews data from trials that address the utility of elective regional nodal treatment, with regard to both tumor control (local control and survival) and morbidity.

Methods and Materials

A clinical study was carried out at Radiotherapy Department of Euromedica, Athinaion Clinic at Athens. Patients with breast cancer (medial tumors /inner upper –lower quadrant) were irradiated postoperatively, using partially wide tangents (PWT), three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) technique. In addition to the target coverage and dose homogeneity, the doses to the critical structures including heart, left lung and contralateral breast were assessed using the corresponding dose-volume histogram analysis (DVH). So far, a sufficient tumor control (local control and survival) is observed without an excess morbidity.

Discussion

The management of internal mammary nodes (IMNs) in breast cancer is controversial. Surgical series from the 1950s showed that one third of breast cancer patients had IMN involvement, with a higher risk in patients with medial tumors (+/-) positive axillary nodes since there is no evidence of control through biopsy or CT. IMN metastasis has similar prognostic importance as axillary nodal involvement. However, after three randomized trials showed no survival benefit from extended mastectomy compared with radical or modified radical mastectomy, IMN dissection was largely abandoned.

Recently, lymphoscintigraphy studies have renewed interest in IMN evaluation. Approximately 20% of internal mammary sentinel nodes are pathologic, although most centers do not perform IMN biopsies because of concerns about morbidity and lack of established survival benefit. In addition, results from randomized trials testing the value of post mastectomy irradiation and a meta-analysis of 78 randomized trials have provided high levels of evidence that local-regional tumor control is associated with long-term survival improvements. This benefit was limited to trials that used systemic therapy, which was not routinely administered in the earlier surgical studies, although the contribution from IMN treatment is unclear. IMN irradiation has also been shown to cause increased cardiac morbidity. Before mature results from current randomized trials assessing the benefit of IMN irradiation become available, lymphoscintigraphy may be used to help guide decisions regarding systemic and local-regional treatment.

Considerable cardiac position variability relative to the bony anatomy was observed.

A PRV (planning risk volume) margin can be used during treatment planning to take these uncertainties into account.

Conclusions

The biologic mechanism underlying the more aggressive clinical disease nodes positive internal mammary lymph order in women identified in this study remains to be elucidated. Given the availability of tissue for molecular analysis of factors associated with radiation response (+/-) metastasis for patients treated in these trials, potential correlations between age at diagnosis and molecular features demonstrated to predict for more aggressive clinical behavior are ongoing.

Internal mammary nodes are involved in 20% to 40% of the patients, depending of the axillary involvement and location of the tumor inside the breast. Irradiation of the internal mammary basin is difficult: optimal dosimetry required a CT-based simulation. Its benefit remains to be proved in the field. Internal mammary nodes irradiation proba-

bly increased cardiovascular mortality. The irradiation targets, IMC and SCL, showed a statistically significant trend for an increased risk of stroke with daily fraction dose. There is an indication that there may be a causal link between RT to the internal mammary glands and risk of stroke. New techniques are needed to spare the heart from irradiation.

Two large randomized trials (French group, European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]) are currently evaluating the possible benefit of internal mammary irradiation. Irradiation of IMN chain in the chest wall should be considered only for those with pathologically proven IMNs .Current approaches to treat the IMNs include the use of an anterior electron beam to minimize exit dose to the heart. Since 3DCRT, CBCT scans for offline setup correction and more sophisticated treatment planning, accounts positively the accuracy of isodoses curves without any discount of treatment goals. Clinical failure in IMN is rarely seen, as is clinical failure in other nodal areas.

There is a discrepancy between the incidence of pathologic involvement of IMN and clinical involvement of IMN. Nevertheless, there is increasing evidence that locoregional radiotherapy impacts on survival of breast cancer patients even if they are considered low risk. However, even in patients with visualized primary IMN drainage, the potential benefit of treatment should be balanced against the risk of added morbidity. Multiple adjacent fields are often used to optimize treatment and minimize irradiation of uninvolved adjacent structures. The quality of the plan for post mastectomy irradiation of the chest wall can be assessed by how well the plan covers the breadth of the chest wall and the ipsilateral internal mammary chain region by minimizing lung exposure and heart irradiation.

The 3 PRMT (Danish82b/c/British Columbia) trials and a non-randomized Israeli, study the improve of OS for IMNs. Veronese showed no necessity of IMN irradiation since dissection did not approved OS. The EORTC (22922/10925) study, examines the role of IM node irradiation on local control and OS.

REFERENCES

1. EORTC phase III trial (22922/10925)
2. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:116–126
3. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366:2087–2106
4. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24:2268–2275
5. Le MG, Arriagada R, de Vathaire F, et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes?. *Cancer*. 1990;66:2313–2318
6. Buchholz TA. Internal mammary lymph nodes: To treat or not to treat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:801–803
7. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:883–894
8. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: Is there a benefit?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:997–1003
9. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: A prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol*. 2003;21:2713–2718

10. Romestaing P, Hennequin C, Bosset JF, et al. Elective irradiation of internal mammary chain (IMC) after mastectomy has no impact on 10y overall survival in breast cancer - results of a randomized phase III study in France. *Eur J Cancer*. 2010;8:54
11. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18_suppl):LBA1003
12. Taghian A, Jagsi R, Makris A, et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: Practice is culture driven rather than evidence based. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:706–714
13. Keum KC, Shim SJ, Lee IJ, et al. The 1998, 1999 patterns of care study for breast irradiation after mastectomy in Korea. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol*. 1998;25:7–15

Νεότερες ορμονοθεραπείες στο μεταστατικό ευνουχοαντοχο καρκινο προστατου: αναφορα τριων περιστατικων

Novel hormone therapies in metastatic castrated - resistant prostate cancer: study of three cases

Μ. Σουγλέρη, Π. Γκινόπουλος

ΜΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

M. Sougleri, P. Ginopoulos

Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος προστάτου είναι ανδρογονοεξαρτώμενη νόσος. Αρκετά πρόσφατα αξιολογήθηκαν νέες εμφανιζόμενες ορμονοθεραπείες. Αναφέρουμε την χορήγηση αμπιρατερόνης σε τρεις ασθενείς μας. Ο ένας ασθενής δεν έλαβε πριν χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη. Η παράταση επιβίωσης, η ποιότητα ζωής και η έλλειψη τοξικότητας ήταν εντυπωσιακές.

Λέξεις κλειδιά: ευνουχοάντοχος καρκίνος προστάτου, ορμονοθεραπείες, αμπιρατερόνη

ABSTRACT

Metastatic castrated resistant prostate cancer is an androgen – dependent disease. Recently, novel hormone therapies were evaluated in this setting. We present three patients who received abiraterone acetate. One of the patients hasn't been previously treated with docetaxel. Improved survival, quality of life and lack of toxicity were impressive.

Keywords: castrated – resistant prostate cancer, hormone therapies, abiraterone acetate

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη συχνότερη νεοπλασματική νόσο στους άνδρες. Ασθενείς που εμφανίζουν ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτου πρέπει να συνεχίζουν την ανδρογονική καταστολή και να λαμβάνονται υπόψη για περαιτέρω ορμονοθεραπείες[1]. Αρκετά πρόσφατα, εμφανιζόμενες ορμονοθεραπείες έχουν αξιολογηθεί και έχουν επιδείξει αποτελεσματικότητα στην παράταση της επιβίωσης. Αυτές περιλαμβάνουν την αμπιρατερόν (abiraterone acetate) και την ενζαλουταμίδη (enzalutamide).

Αναφέρουμε την εμπειρία χορήγησης αμπιρατερόνης στο τμήμα μας.

Ασθενείς και μέθοδοι

Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 4 δισκία των 250mg άπαξ ημερησίως μαζί με πρεδνιζόνη 10mg σε άδειο στομάχι. Στους ασθενείς συνεχίστηκε η ανδρογονική καταστολή με αγωνιστή LH-RH. Τους πρώτους τρεις μήνες πραγματοποιούνταν έλεγχος κάθε δύο εβδομάδες για τρανσαμινάσες- χολερυθρίνη και κάθε μήνα για κάλιο, αρτηριακή πίεση, και κατακράτηση υγρών. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν grade 1, κλινικά διαχειρήσιμες. Δεν χρειάστηκε σε κανένα ασθενή τροποποίηση δοσολογίας.

Περίπτωση 1η

Ασθενής 80 ετών με οστικές μεταστάσεις, συμπτωματικός (οστικά άλγη), ο οποίος είχε λάβει δύο γραμμές χημειοθεραπεία προ υποτροπής. Έλαβε αμπιρατερόνη πριν το φάρμακο κυκλοφορήσει στη χώρα μας (2011), στα πλαίσια ένταξής του σε ερευνητικό πρωτόκολλο ενώ συνέχισε να λαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση ζολενδρονικού οξέος μηνιαίως. Τους πρώτους τρεις μήνες είχε αυξημένο PSA (flare up PSA), το οποίο ανταποκρίθηκε μετά το πρώτο τρίμηνο. Μετά τον πρώτο μήνα είχε σημαντική ανακούφιση από τον πόνο. Εμφάνισε παράταση επιβίωσης, 16 μήνες, με άριστη ποιότητα ζωής. Απεβίωσε πέντε μήνες μετά νέα υποτροπή της νόσου.

Περίπτωση 2η

Ο δεύτερος ασθενής είναι 81 ετών, και είχε μεταστατική νόσο λεμφαδενική (υπερκλείδιοι). Έλαβε χημειοθεραπεία 1ης γραμμής με δοσεταξέλη ανά τρεις εβδομάδες αλλά λόγω τοξικότητας grade 3, σταμάτησε τη θεραπεία στο τρίτο κύκλο. Εμφάνισε ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Μετά τέσσερις μήνες υποτροπίασε και ετέθη σε αμπιρατερόνη. Λαμβάνει το φάρμακο 8 μήνες. Έχει σημαντική ανταπόκριση PSA, μείωση διαστάσεων λεμφαδενικής νόσου και άριστη ποιότητα ζωής. Συνεχίζει την αγωγή.

Περίπτωση 3η

Ο ασθενής είναι 82 ετών, με οστικές μεταστάσεις (super bone scan) και μικροοζώδεις διηθήσεις στον πνεύμονα. Δεν έλαβε καθόλου χημειοθεραπεία διότι εμφάνισε grade 3 αλλεργική αντίδραση στη δοσεταξέλη. Λαμβάνει αμπιρατερόνη από έτους. Συνχορηγείται δενοσουμάμπη (denosumab) υποδορίως μηνιαίως. Από τον πρώτο μήνα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του πόνου. Υπήρξε ακτινολογική βελτίωση στο σπινθηρογράφημα οστών ή στην αξονική θώρακος (μείωση αριθμού και διαστάσεων οζιδίων πνεύμονος). Έχει άριστη ποιότητα ζωής. Στην αρχή είχε μικρή αύξηση του PSA. Συνεχίζει την αγωγή.

Συζήτηση

Πρόσφατα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο όγκος στο μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο προστάτου συχνά παραμένει ορμονοεξαρτώμενος[2]. Ο ίδιος ο όγκος παράγει ανδρογόνα για να τροφοδοτήσει την ανάπτυξή του είτε μέσω μετατροπής των επινεφριδιακών ανδρογόνων είτε μέσω της de novo σύνθεσή τους.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα του προστάτη παρουσιάζουν συχνά υπερευαισθησία στα ανδρογόνα που υπάρχουν στο μικροπεριβάλλον τους. Ακόμα και μικρή ποσότητα ανδρογόνων μπορεί να επάγει την ογκογένεση. Οι μέχρι σήμερα θεραπείες καταστολής ανδρογόνων ελαττώνουν την παραγωγή ανδρογόνων από τους όρχεις αλλά δεν επηρεάζουν την σύνθεσή της από τα επινεφρίδια και από τον ίδιο τον όγκο.

Ο σημαντικός ρόλος που έχει η οδός βιοσύνθεσης των ανδρογόνων στο μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο προστάτου έδωσε την ευκαι-

ρία για βελτιωμένες στοχευμένες θεραπείες για ασθενείς που η τεστοστερόνη είναι ήδη σε επίπεδα ευνουχισμού[3].

Πρόσφατα αξιολογήθηκαν μετά από χορήγηση δοσεταξέλης, η αμπιρατερόνη[4,7] και η ενζαλουταμίδη[5]. Πολύ πρόσφατα[6] αξιολογήθηκε η αμπιρατερόνη πριν τη χορήγηση δοσεταξέλης. Άνω των 1.000 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ αμπιρατερόνης συν πρεδνιζόνη έναντι μόνο πρεδνιζόνης. Στην ομάδα με την αμπιρατερόνη παρατηρήθηκε βελτιωμένη ακτινολογική εικόνα, επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (16,5 μήνες έναντι 8.3 μήνες) και μια δυνατή τάση για βελτιωμένη επιβίωση. Η αμπιρατερόνη αναστέλλει το ένζυμο CYP17, το οποίο περιλαμβάνει την 17α υδροξυλάση ή την C17,20-λυάση. Έτσι αναστέλλονται δύο βήματα στο μονοπάτι σύνθεσης στεροειδών, τη μετατροπή της πρεγνενολόνης σε 17;-OH πρεγνενολόνη και εν συνεχεία σε δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA).

Επίσης, στο ASCO GU San Franscisco 2014, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης PREVAIL που θα δώσει την έγκριση και στην ενζαλουταμίδη προ χημειοθεραπείας[10].

Έτσι, σε ασθενείς με τεστοστερόνη σε επίπεδα ευνουχισμού μειώνεται η τεστοστερόνη σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα αναστέλλοντας την παραγωγή ανδρογόνων και στις τρεις πηγές έκκρισής τους, όρχεις – επινεφρίδια – όγκο. Η ταυτόχρονη χορήγηση πρεδνιζόνης και αμπιρατερόνης αναστέλλει τη δράση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), και οδηγεί σε μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω περίσσειας αλατοκορτικοειδών (υπέρταση, υποκαλιαιμία)[8,9].

Η εμπειρία μας ξεκινά πριν κυκλοφορήσει το φάρμακο στη χώρα μας. Συμμετείχαμε σε ερευνητικό πρωτόκολλο με δωρεάν πρόσβαση. Τώρα το φάρμακο χορηγείται μετά από έγκριση από τον ΕΟΦ, η οποία ανανεώνεται ανά τρίμηνο ανάλογα με το αποτέλεσμα της θεραπείας.

Πολύ πρόσφατα ένας αναστολέας των ανδρογόνων σε πολλαπλά επίπεδα, η ενζαλουταμίδη, απεδείχθη ότι προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτου με πρόοδο νόσου μετά από χημειοθεραπεία 1ης γραμμής με δοσεταξέλη και έλαβε έγκριση.

Αναφέραμε τα τρία περιστατικά διότι παρουσίασαν αξιόλογη παράταση επιβίωσης με εντυπωσιακά άριστη κλινική κατάσταση. Ο πρώτος ασθενής είχε λάβει δύο γραμμές χημειοθεραπείας ενώ ο τρίτος ασθενής δεν έλαβε καθόλου χημειοθεραπεία. Υπήρξε σημαντική ανακούφιση από τον πόνο, η οποία παρατηρήθηκε μετά τον πρώτο μήνα θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε κανένα σκελετικό σύμβαμα.

Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν στενή και δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες παρενέργειες. Ειδικότερα, δεν εμφανίσθηκαν κόπωση, αλωπεκία, διάρροια, νευροπάθεια, περιφερικό οίδημα ή ουδετεροπενία όπως θα συνέβαινε αν στους ασθενείς χορηγούνταν χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη ανά τρεις εβδομάδες.

Συμπέρασμα

Οι πρόσφατα εμφανιζόμενες ορμονοθεραπείες υπόσχονται πολλά χωρίς ιδιαίτερη τοξικότητα. Ανοίγουν έτσι νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση του μεταστατικού ευνουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη.

REFERENCES

1. ESMO Clinical Practice Guidelines 2013, Annals of Oncology 24 (Suppl 6): vi 106-vi 114, 2013.
2. Attard G et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP 17, abiraterone acetate, confirms that castration – resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol 2008; 26 (28): p4563-71.
3. Chen Y et al. Anti-androgens and androgen – depleting therapies in prostate cancer: novel agents for an established target. Lancet Oncol 2009; 10 (10): p981-91.
4. Scher Het al. Evaluation of circulating tumor cell enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival in metastatic castration –resistant prostate cancer: Planned final analysis of COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study of abiraterone acetate plus low dose prednisone post docetaxel. Oral presentation at the 47th ASCO Annual Meet-

ing; 2001; June 3-7; Chicago, Illinois. Available on request.
5. Scher H.I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Eng Journal of Medicine 27 Sept 2012
6. de Bono J et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:p1995-2005.
7. Scher Hl et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a Phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration – resistant prostate cancer progressing after docetaxel – based chemotherapy. Poster presented at the ASCO Genitourinary Cancer Symposium;2011; February 17-19: Orlando, Florida.
8. Sonpavde G et al. A critical analysis of the literature. Eur Urol 2011 doi: 10.1016/j.euroro.2011.04.032. Poster presented at the ASCO Genitourinary Cancer Symposium;2011;February 17-90:Orlando, Florida.
9. Danila D et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9): 1496-501
10. Tomasz M. Beer, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 4; abstr LBA1^)

Δέξιππος ο Κώος

Μ. Παναγιωτοπούλου

Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

Dexippus from Cos

M. Panagiotopoulou

Hellenic Society of Preventive Oncology

Ιατρός από τη Κω, μαθητής και οπαδός του Ιπποκράτη. Έζησε τον 4ο αιώνα π.χ. Η Σούδα αναφέρει ότι προσκλήθηκε από τον Εκάτομνο, σατράπη της Καρίας να θεραπεύσει τα παιδιά του, Μαύσωλο και Πιξώδαρο, από σοβαρή ασθένεια. Ο Δέξιππος δέχθηκε αφού ο Εκάτομνος του υποσχέθηκε ότι θα σταματήσει τον πόλεμο με τους Κάρες εφόσον θεραπεύονταν τα παιδιά του.

> Δέξιππος Κῷος ἰατρός, Ἱπποκράτους μαθητής, ὃς μεταπεμφθεὶς ὑπὸ Ἑκατόμνου τοῦ Καρῶν βασιλέως ἰάσασθαι αὐτοῦ τοὺς παῖδας ἀπογνωσθέντας Μαυσωλὸν καὶ Πιξώδαρον, ἐπὶ ὑποσχέσει ἰάσατο τοῦ παῦσαι τὸν πρὸς Κᾶρας τότε αὐτῷ ἐνεστῶτα πόλεμον. ἔγραψεν ἰατρικὸν βιβλίον ά, καὶ περὶ προγνώσεων β'.

Έγραψε ένα βιβλίο γενικά για την ιατρική και δύο βιβλία για την πρόγνωση των νόσων, τα οποία δεν έχουν διασωθεί. Πληροφορίες για το Δέξιππο συναντούμε στον πάπυρο Anonymus Londinensis.

Σύμφωνα με το Γαλινό κατηγορήθηκε από τον Ερασίστρατο για τον υπερβολικά αυστηρό περιορισμό κατανάλωσης υγρών που επέβαλε στους ασθενείς του. Αναφέρεται από τον Πλούταρχο και τον Αύλο Γέλλιο σχετικά με την αντιπαράθεση που υπήρχε μεταξύ κάποιων ιατρών της αρχαιότητας για το αν τα υγρά διέρχονταν από την τραχεία ή τον οισοφάγο.

REFERENCES

1. Λεξικό Σούδα
2. Smith W. (Ed). Dictionary of Greek and Roman Biography and mythology, Vol I. Boston: Charles C. Little, and James Brown. 1849
3. Macbeth Moir David. Outlines of the ancient history of medicine. Edinburg: Neill & Co, Old Fish-market, 1831

ΕΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΠΟ...

τον Γιάννη Παναγιωτόπουλο

ARTISTIC INTERVENTIONS BY...

Yiannis Panayiotopoulos

«Τα παραδοσιακά όργανα ήταν για αιώνες τα εργαλεία της ψυχής των ανθρώπων... Για να εξωτερικεύουν τα συναισθήματά τους και να επικοινωνούν απλά και αληθινά... Στις μέρες μας παρατηρούνται τάσεις επαναπροσέγγισης των οργάνων αυτών και της φιλοσοφίας που τα διέπει, όχι μόνο εθιμοτυπικά, αλλά απεναντίας αντλώντας δύναμη μέσα από την παιδεία της και τον πλούτο της έκφρασης συναισθημάτων...»
Γιάννης Παναγιωτόπουλος

Ο Γιάννης Παναγιωτόπουλος ζει και δημιουργεί στην πόλη των Πατρών. Ξεκίνησε την ενασχόλησή του με τη μουσική μέσα από το ρεμπέτικο ρεπερτόριο, και λίγο αργότερα, μαγεμένος από τα στολίδια και τα χρώματα της Ανατολής στρέφεται στο ούτι και την Πολίτικη λύρα.

Καταλυτική θα είναι η συνάντηση του με τον Χρήστο Τσιαμούλη όπου θα μαθητεύσει στο τμήμα Ελληνικής Παραδοσιακής Μουσικής και Λόγιας Μουσικής της Πόλης του Δημοτικού Ωδείου Πατρών. Παράλληλα ξεκινά μαθήματα Βυζαντινής Μουσικής στην Σχολή Ελληνικής Μουσικής της Ι. Μ. Πατρών όπου και θα αποκτήσει το Δίπλωμα Βυζαντινής Μουσικής.

Έχει παρακολουθήσει Master Classes για το ούτι και την πολίτικη λύρα μέσω των οποίων ήρθε σε επαφή με διάφορες σχολές και καθηγητές απ' όλη τη Μεσόγειο όπως τους Τούρκους Necati Celik και Yurdal Tokcan, τον Λιβανέζο Charbel Rouhana, τον Τυνήσιο Kamel Ferjiani, τον Σωκράτη Σινόπουλο και τον Τούρκο Derya Turkan. Καταλυτική ήταν η διαμονή του στο Κάιρο όπου μαθήτευσε στο «Σπίτι του Ουτιού» πλάι στον Nasiir Samma, όπως και η συνεργασία του με το ζεύγος Ghassan & Dina el Youssef, στην Όπερα του Καΐρου. Έχει συμμετάσχει σε πληθώρα συναυλιών του Δημοτικού Ωδείου Πατρών, της Σχολής Ελληνικής Παραδοσιακής Μουσικής Ι. Μ. Πατρών, του Μουσικού Σχολείου Πατρών, κ.ά. και έχει συνεργαστεί με το ΔΗ.ΠΕ.ΘΕ. Πάτρας, ΔΕΠΑΡίου και άλλους φορείς για μουσικές και θεατρικές παραστάσεις.

Υπήρξε ιδρυτικό μέλος του παραδοσιακού μουσικού σχήματος «Εαρινή Ζυγιά» και ιδρυτής του μουσικού trio ethnic σχήματος «ΜΟΥΣΑΓΕΤΕΣ». Το 2011, δημιούργησε το μουσικό σχήμα «FLAMARABENCO», το οποίο συνενώνει μουσικές παραδόσεις της Ανδαλουσίας, της Αραβίας και της ευρύτερης Ανατολής (www.Flamarabenco.com) και το μουσικό σχήμα «VEGA», στο οποίο συνενώνονται οι ήχοι τις λύρας και του ουτιού, με αυτές του πιάνο.
Δίδαξε για μια 10ετια Πολίτικη Λύρα στο Μουσικό Σχολείο Πατρών.
Το 2010, δημιούργησε και λειτουργεί ως υπεύθυνος καθηγητής το Τμήμα Παραδοσιακής Μουσικής (ούτι, πολίτικη λύρα) και το Μουσικό Εργαστήρι Τροπικών Μουσικών Συστημάτων στη Φιλαρμονική Εταιρεία – Ωδείο Πατρών (www.fe-odeiopatron.gr).
Το τελευταίο χρόνο ασχολείται και με την κατασκευή της Πολίτικης λύρας, και γενικότερα με τα διάφορα είδη λύρας (Κρητική, Αιγαιοπελαγίτικη, Πόντου) καθώς και καινούργια μοντέλα και πειραματισμούς (Πολίτικη με 15 συμπαθητικές χορδές μιμούμενη το Ινδικό Σαράγκι), τετράχορδες, Λύρα-βιολί κτλ. Οι λύρες που απεικονίζονται είναι δικής του κατασκευής *(Facebook: Yiannis Panayiotopoulos, email: gian.pan@yahoo.gr, κιν.6974-245256).*

Πιστεύει σθεναρά ότι η κρίση που περνάμε πέραν από τα εξωτερικά αποτελέσματα που έχει επιφέρει, δίνει και το έναυσμα για δημιουργία και αμεσότητα που είχαμε ξεχάσει… Έτσι εγείρεται εκ νέου μια αναζήτηση στις ρίζες απ' όπου θα αντλήσουμε δύναμη και κουράγιο να αντιμετωπίσουμε τις καταστάσεις. Πάνω σε αυτή τη βάση πήρε τη πρωτοβουλία για αναπροσαρμογή των διδάκτρων και δανεισμού μουσικών οργάνων στο Ωδείο ώστε να βοηθηθούν όσοι θέλουν να ασχοληθούν και η μουσική να είναι ανοικτή σε όλους.
Έχει συνεργαστεί με μουσικούς της σύγχρονης έντεχνης ελληνικής μουσικής προωθώντας την παρουσία των παραδοσιακών οργάνων πέραν του καθιερωμένου και βασικού ρεπερτορίου τους, και στην ένταξη και συνένωσή τους με σύγχρονα μουσικά όργανα και μουσικές (ηλεκτρική κιθάρα, πιάνο, κτλ).

Μ. Παναγιωτοπούλου

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - 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 τραπεζιών, κατά την κρίση της Σύνταξης.

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

Υποβολή εργασίας

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

Άλλες πληροφορίες

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

Wanted

Medical oncologist or internist with interest in oncology for international private cancer hospitaland outpatient clinic

Your skills:

- training in all fields of internal medicine
- experience in oncology, ultrasound, intensive care
- interest in treatments to optimize chemotherapy and radiation
- interest to learn and develop complementary treatment programs
- professionality and high quality of work
- fluent German and English

Your job:

- take responsibility for patients even in difficult situations
- national and international cooperation with interdisciplinary specialists
- world wide lectures at international conferences
- scientific work to get international acknowledgement
- position of head physician with full responsibility after sufficient training

Our offers:

- Salary dependent on skills, knowledge and performance.
- Familiar atmosphere
- Location near Frankfurt:
- all types of schools locally available.
- Nearby universities reachable by public transportation.
- Accommodation and help to find a home.
- Multiple activities in spare time possible, all summer and winter sports, cultural activities, etc.

Please send your application and curriculum (in English or German) to info@hospitaldrherzog.de

IVEMEND®
(fosaprepitant dimeglumine, MSD)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: IVEMEND 150 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει διμεγλουμίνη φοσαπρεπιτάντης ισοδύναμη με 150 mg φοσαπρεπιτάντης, η οποία αντιστοιχεί σε 130,5 mg απρεπιτάντης. Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 1 mg φοσαπρεπιτάντη (1 mg/ml) (βλ. παράγραφο 6.6). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στην σισπλατίνη σε ενήλικες. Πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε ενήλικες. Το IVEMEND 150 mg χορηγείται ως μέρος μιας συνδυασμένης θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**: Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg χορηγούμενη με έγχυση σε διάρκεια 20-30 λεπτών κατά την Ημέρα 1, με έναρξη περίπου 30 λεπτά πριν από την χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 6.6). Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ένα κορτικοστεροειδές και έναν ανταγωνιστή 5-HT_3, όπως αναφέρεται στους παρακάτω πίνακες. Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα συνιστώνται, για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου.

Δοσολογικό σχήμα για Ισχυρά Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
IVEMEND	150 mg ενδοφλεβίως	κανένα	κανένα	κανένα
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από του στόματος	8 mg από του στόματος	8 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως	8 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως
Ανταγωνιστές 5-HT_3	Καθιερωμένες δοσολογίες των ανταγωνιστών 5-HT_3. Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT_3 για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία	κανένα	κανένα	κανένα

Η **δεξαμεθαζόνη** θα πρέπει να χορηγηθεί 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την ημέρα 1 και το πρωί κατά τις Ημέρες 2 έως 4. Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει επίσης να χορηγηθεί το βράδυ κατά τις Ημέρες 3 και 4. Η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης ευθύνεται για τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας.

Δοσολογικό σχήμα για Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1
IVEMEND	150 mg ενδοφλεβίως
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από του στόματος
Ανταγωνιστές 5-HT_3	Καθιερωμένες δοσολογίες των ανταγωνιστών 5-HT_3. Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT_3 για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία

Η **δεξαμεθαζόνη** θα πρέπει να χορηγηθεί 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την Ημέρα 1. Η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης ευθύνεται για τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με άλλα κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές 5-HT_3. Για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή, βλέπε παράγραφο 4.5. Ανατρέξατε στο Κείμενο Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχορηγούμενων ανταγωνιστών 5-HT_3 φαρμακευτικών προϊόντων. *Ειδικοί πληθυσμοί: Μεγαλύτερης ηλικίας ανθρωποι (≥65 ετών):* Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2). *Φύλο:* Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με το φύλο (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2). *Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). *Παιδιατρικός πληθυσμός*: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του IVEMEND σε παιδιά και έφηβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το IVEMEND 150 mg θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως και δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς ή υποδορίως. Η ενδοφλέβια χορήγηση γίνεται κατά προτίμηση μέσω μίας ήδη υπάρχουσας ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 20-30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6). Μη χορηγείτε το IVEMEND ως ενέσιμη δόση εφόδου ή ως μη αραιωμένο διάλυμα. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις**: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στο πολυσορβικό 80 ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Συγχορήγηση με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη (βλ. παράγραφο 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Αλληλεπιδράσεις με το CYP3A4: Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του CYP3A4 και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπλέον, ταυτόχρονη χορήγηση με ιρινοτεκάνη πρέπει να εξετάζεται με ιδιαίτερη προσοχή επειδή ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χορήγηση της φοσαπρεπιτάντης με παράγωγα αλκαλοειδών της ερυσιβώδους άλυρας, που είναι υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των δραστικών ουσιών στο πλάσμα. Γι'αυτό, συνιστάται προσοχή λόγω του πιθανού κινδύνου τοξικότητας που σχετίζεται με τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους άλυρας. Η ταυτόχρονη χορήγηση της φοσαπρεπιτάντης με δραστικές ουσίες οι οποίες προκαλούν ισχυρή επαγωγή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή ο συνδυασμός θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειώσεις των συγκεντρώσεων της απρεπιτάντης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χορήγηση της φοσαπρεπιτάντης με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το σκεύασμα St. John's wort *(Hypericun perforatum)* δεν συνιστάται. Η ταυτόχρονη χορήγηση της φοσαπρεπιτάντης με δραστικές ουσίες οι οποίες προκαλούν αναστολή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, πρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, και αναστολείς πρωτεασών) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της απρεπιτάντης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Ταυτόχρονη χορήγηση με βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9): Η ταυτόχρονη χορήγηση της απρεπιτάντης που χορηγείται από το στόμα με βαρφαρίνη οδηγεί σε μειωμένο χρόνο προθρομβίνης, που αναφέρεται ως Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR). Σε ασθενείς σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, το INR θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τις 14 επόμενες ημέρες μετά από την χρήση φοσαπρεπιτάντης (βλ. παράγραφο 4.5). Ταυτόχρονη χορήγηση με ορμονικά αντισυλληπτικά: Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια και για 28 ημέρες μετά τη χορήγηση της φοσαπρεπιτάντης. Εναλλακτικές μη-ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φοσαπρεπιτάντη και για 2 μήνες μετά τη χρήση της φοσαπρεπιτάντης (βλ. παράγραφο 4.5). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Έχουν καταγραφεί μεμονωμένες αναφορές σχετικά με αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της έξαψης, του ερυθήματος, και της δύσπνοιας κατά τη διάρκεια έγχυσης της φοσαπρεπιτάντης. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αντιμετωπίσθηκαν γενικά με τη διακοπή της έγχυσης και την χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Δεν συνιστάται η επανέναρξη της έγχυσης σε ασθενείς που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την οδό χορήγησης και έγχυσης: Το IVEMEND δεν πρέπει να χορηγείται ως ενέσιμη δόση εφόδου, αλλά πρέπει πάντοτε να αραιώνεται και να χορηγείται ως αργή ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Το IVEMEND δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια (βλ. παράγραφο 5.3). Έχει παρατηρηθεί ήπια θρόμβωση στο σημείο της ένεσης με μεγαλύτερες δόσεις. Εάν παρουσιασθούν σημεία ή συμπτώματα τοπικού ερεθισμού, η ένεση ή έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει σε άλλη φλέβα. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**: Περίληψη του προφίλ ασφάλειας: Επειδή η φοσαπρεπιτάντη μετατρέπεται σε απρεπιτάντη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την απρεπιτάντη αναμένεται να εμφανισθούν με φοσαπρεπιτάντη. Πριν από την έγκριση της φοσαπρεπιτάντης 150 mg, τα προφίλ ασφάλειας της φοσαπρεπιτάντης και της απρεπιτάντης έχουν αξιολογηθεί σε περίπου 1.100 άτομα και 6.500 άτομα, αντιστοίχως. Σε κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί διάφορες μορφές της φοσαπρεπιτάντης σε συνολικά 2.183 άτομα συμπεριλαμβανομένων 371 υγιών ατόμων και 1.579 ασθενών με χημειοθεραπεία που προκαλεί ναυτία και έμετο (CINV). Απρεπιτάντη χορηγούμενη από το στόμα: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης από ότι σ'αυτούς που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία (IEX) ήταν: λόξυγκας (4,6 % έναντι 2,9 %), αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) (2,8 % έναντι 1,1 %), δυσπεψία (2,6 % έναντι 2,0 %), δυσκοιλιότητα (2,4 % έναντι 2,0 %), κεφαλαλγία (2,0 % έναντι 1,8 %), και μειωμένη όρεξη (2,0 % έναντι 0,5 %). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης από ότι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία (MEX) ήταν κόπωση (1,4 % έναντι 0,9 %). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα - απρεπιτάντη: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν παρατηρηθεί σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών IEX και MEX σε μεγαλύτερη συχνότητα με από του στόματος χορηγούμενη απρεπιτάντη από ό,τι με καθιερωμένη θεραπεία ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία: Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	καντιντίαση, σταφυλοκοκκική λοίμωξη	σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	εμπύρετος ουδετεροπενία, αναιμία	όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων	μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη πολυδιψία	συχνές σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	άγχος αποπροσανατολισμός, διάθεση ευφορίας	όχι συχνές σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία ζάλη, υπνηλία νοητική διαταραχή, λήθαργος, δυσγευσία	συχνές όχι συχνές σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	επιπεφυκίτιδα	σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	εμβοές	σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	αίσθημα παλμών βραδυκαρδία, καρδιαγγειακή διαταραχή	όχι συχνές σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	εξάψεις	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	λόξυγκας στοματοφαρυγγικός πόνος, πταρμός, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα, ερεθισμός του λαιμού	συχνές σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	δυσκοιλιότητα, δυσπεψία ερυγή, ναυτία*, έμετος*, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός διάτρηση δωδεκαδακτυλικού έλκους, στοματίτιδα, κοιλιακή διάταση, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κολίτιδα	συχνές όχι συχνές σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, ακμή αντίδραση φωτοευαισθησίας, υπερίδρωση, σμηγματόρροια, δερματική βλάβη, κνιδωτικό εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση κνησμός, κνίδωση	όχι συχνές σπάνιες μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί	σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	δυσουρία	όχι συχνές
	πολλακισουρία	σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας οίδημα, θωρακική δυσφορία, διαταραχή στο βάδισμα	συχνές όχι συχνές σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT αυξημένη AST, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος θετική ένδειξη ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα, μειωμένο νάτριο στο αίμα, μειωμένο βάρος, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη ποσότητα ούρων	συχνές όχι συχνές σπάνιες

*Ναυτία και έμετος ήταν παράμετροι αποτελεσματικότητας κατά τις 5 πρώτες ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία και είχαν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνον στο χρονικό διάστημα που ακολούθησε.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών στην επέκταση Πολλαπλών-Κύκλων των μελετών IEX και MEX έως και για 6 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας ήταν γενικά παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε στον Κύκλο 1. Σε μία επιπρόσθετη κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε 1.169 ασθενείς που έλαβαν απρεπιτάντη και IEX, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρουσιάσθηκε στις άλλες μελέτες για IEX με απρεπιτάντη. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απρεπιτάντη για μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (MENE) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι με ονδανσετρόνη: άλγος της άνω κοιλίας, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, δυσκοιλιότητα*, δυσαρθρία, δύσπνοια, υπαισθησία, αϋπνία, μύση, ναυτία, διαταραχή αισθητικότητας, δυσφορία του στομάχου, ατελής ειλεός*, μειωμένη οπτική οξύτητα, συριγμός. *Αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση απρεπιτάντης. Φοσαπρεπιτάντη: Σε μία κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε ασθενείς που έλαβαν IEX, αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 1.143 ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 1- ημέρας του IVEMEND 150 mg σε σύγκριση με 1.169 ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 3- ημερών της απρεπιτάντης. Το προφίλ ασφάλειας ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό της απρεπιτάντης στον παραπάνω πίνακα. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα - φοσαπρεπιτάντη: Οι ακόλουθες είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν φοσαπρεπιτάντη σε κλινικές μελέτες ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί με απρεπιτάντη όπως έχει περιγραφεί παραπάνω: Η συχνότητα ορίσθηκε ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη, θρομβοφλεβίτιδα (κυρίως θρομβοφλεβίτιδα στη θέση της έγχυσης)	όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	ερύθημα	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	ερύθημα στη θέση της έγχυσης, πόνος στη θέση της έγχυσης, κνησμός στη θέση της έγχυσης σκλήρυνση στη θέση της έγχυσης άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν έξαψη, ερύθημα, δύσπνοια	όχι συχνές σπάνιες μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη αρτηριακή πίεση	όχι συχνές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/07/437/003. EU/1/07/437/004. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιανουαρίου 2008. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουαρίου 2013. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**: 20 Δεκεμβρίου 2013.

Για την πλήρη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην MSD Ελλάδος. Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος. Τηλ.:210 9897300.

ΝΕΑ

Ενδοφλέβια μορφή IVEMEND® 150 mg

1 χορήγηση, 5 ημέρες προστασίας

Μειώστε τη Ναυτία και τον Έμετο από Χημειοθεραπεία πριν αρχίσει[1]

Βιβλιογραφία: 1. Grunberg et al. Journal of Clinical Oncology 201; 29: 1496-1501

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευθείτε την Π.Χ.Π. του προϊόντος που δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος.

MSD

Αθήνα: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 98 97 300, www.msd.gr

IVEMEND®
(fosaprepitant dimeglumine, MSD)