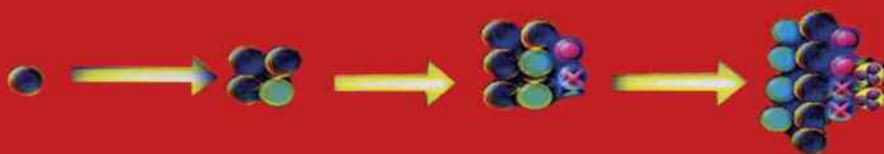


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **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.

- **American Society of Clinical Oncology 2013: Εξελιξείς στην έρευνα του καρκίνου**
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη, Αθ. Ρηγόπουλος, Α. Ρηγούπουλου, Στ. Κοκκινόπουλος, Ε. Βογιατζής, Φ. Καρβελάς
- **Αντιοξειδωτικές ουσίες και αντικαρκινική θεραπεία**
Μ. Σουγλήρη, Β. Αλιβιζάτος, Αθ. Ρηγόπουλος, Α. Ρηγούπουλου, Π. Γκινόπουλος
- **Έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου στα παιδιά**
Μ. Μπάκα
- **Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση ασθενών με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού**
Στ. Περουκίδης και Άγγ. Κούτρας
- **Ω-3 λιπαρά οξέα και πρόληψη του καρκίνου**
Π. Γκινόπουλος, Β. Αλιβιζάτος, Μ. Σουγλήρη, Ε. Χρήστου
- **Υπάρχει αναγκαιότητα της ευρύτερης χειρουργικής εξαίρεσης στον καρκίνο του στομάχου;**
Β. Καλλιμακάνης
- **Κόσμος...Ελλάδα...Δορυφορικά**



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



ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Χαράλαμπος Ασβεστόπουλος
Γραμματέας: Κατερίνα Ακρούς
Ειδ. Γραμματέας: Βασίλειος Καλλιακμάνης
Ταμίας: Παντελής Κοκκινόπουλος
Μέλη: Βάιος Γιαννακόπουλος
Μαρία Σουγλήρη
Απόστολος Μπόνας

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

Συντακτική Επιτροπή

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

Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

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

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία

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

CANCER PREVENTION

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

Board of HE.SO.P.O

President: Panagiotis V. Ginopoulos
Vice President: Charalambos Asvestopoulos
Secretary: Katerina Akrous
Special Secretary: Vasileios Kalliakmanis
Treasurer: Pantelis Kokkinopoulos
Members: Vaios Giannakopoulos
Maria Sougleri
Apostolos Bonas

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


Editorial Board

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

Scientific - Consultative Committee

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

Διαχείριση καταχωρήσεων:

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

3

Editorial

Είναι χρήσιμη η εμπειρία πέραν από τις μελέτες;
Π.Β. Γκινόπουλος

5

Κόσμος... Ελλάδα... Πορτοφολικό

Άρθρα - Ανασκοπήσεις

11

American Society of Clinical Oncology 2013: Εξελίξεις στην έρευνα του καρκίνου
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη, Αθ. Ρηγόπουλος, Α. Ρηγοπούλου, Στ. Κοκκινόπουλος, Ε. Βογιατζής, Φ. Καρβελάς

36

Αντιοξειδωτικές ουσίες και αντικαρκινική θεραπεία
Μ. Σουγλήρη, Β. Αλιβιζάτος, Αθ. Ρηγόπουλος, Α. Ρηγοπούλου, Π. Γκινόπουλος

45

Έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου στα παιδιά
Μ. Μπάκα

54

Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση ασθενών με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού
Στ. Περούκιδης και Άγγ. Κούτρας

58

Ω-3 λιπαρά οξέα και πρόληψη του καρκίνου
Π. Γκινόπουλος, Β. Αλιβιζάτος, Μ. Σουγλήρη, Ε. Χρήστου

64

Υπάρχει αναγκαιότητα της ευρύτερης χειρουργικής εξαίρεσης στον καρκίνο του στομάχου;
Β. Καλλιακμάνης

71

Οδηγίες για τους συγγραφείς

3

Editorial

Is clinical experience useful beside clinical trials?
P.V. Ginopoulos

5

World...Greece...Satellite

Articles-Reviews

11

American Society of Clinical Oncology 2013: Advances in cancer research
P. Ginopoulos, M. Sougleri, Ath. Rigopoulos, A. Rigopoulou, St. Kokkinopoulos, E. Vogiatzis, F. Karvelas

36

Antioxidants and cancer therapy
M. Sougleri, V. Alivizatos, Ath. Rigopoulos, A. Rigopoulou, P. Ginopoulos

45

Prompt diagnosis of cancer in childhood
M. Baka

54

Recent advances in HER2 positive metastatic breast cancer
St. Peroukidis and Ag. Koutras

58

Omega -3 fatty acids and cancer prevention
P. Ginopoulos, V. Alivizatos, M. Sougleri, E. Christou

64

Is there a need for advanced surgery in gastric cancer?
V. Kalliakmanis

71

Instructions to authors



Editorial

Editorial

Είναι χρήσιμη η εμπειρία πέραν από τις μελέτες;

Is clinical experience useful beside clinical trials?

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

Είναι γεγονός ότι για λίγα φάρμακα εδώ και 30-35 χρόνια μπορεί να αναφερθεί και να υποστηριχθεί ουσιαστικά ότι αποτέλεσαν κομβικό σημείο – επανάσταση στη θεραπευτική προσέγγιση των νεοπλασιών. Ένα από αυτά τα φάρμακα είναι η ταξάνη, η οποία προσέφερε και προσφέρει ακόμα εις έτι, μετά από τόσα χρόνια χρήσης, πολλαπλές υπηρεσίες στην αντιμετώπιση των κακοηθειών και σε επίπεδο αύξησης της συνολικής επιβίωσης αλλήλ και σε επίπεδο επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου, και γιατί όχι, και της ποιότητας ζωής.

Μέσα στον ορυμαγδό των προτάσεων για διάφορες προσεγγίσεις στη θεραπεία του όποιου καρκινώματος, συμπεριλαμβανομένου των ταξανών ή όχι, πολύ λίγες μελέτες ασχολήθηκαν με τον τρόπο χορήγησης των ταξανών όπως και γενικότερα των λοιπών φαρμάκων, τα οποία μέχρι τώρα έχουν ακολουθήσει το μοντέλο του ανά 20ημερο ή 15νηθήμερο. Πραγματικές μελέτες όμως, πλήρως ελεγχόμενες, για το πότε και ποια δοσολογία θα ήταν η βέλτιστη, ποια θα ήταν δηλαδή η σχέση ύψους δοσολογίας και χρόνου χορήγησης για το

κάθε φάρμακο ξεχωριστά, δεν υπάρχουν. Απομένει μόνο η όποια εμπειρία των παλιών συναδέλφων που μπορούν να αναφερθούν βασισμένοι σε αυτήν.

Θα ήθελα να τονίσω, επαναλαμβάνοντας ότι βασίζομαι μόνο στην προσωπική μου εμπειρία, κάποια σημεία τα οποία απορρέουν από την προσωπική μου διαπίστωση, πέρα και έξω από τα πλαίσια οποιασδήποτε οργανωμένης μελέτης.

Απαντώντας στο ποια θα ήταν η καλύτερη χορήγηση των ταξανών, ως μονοθεραπείες ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, εκείνη η εβδομαδιαία, ανά 21 ημέρες, 1^η 8^η 15^η και μετά ανά 21, ή εβδομαδιαία επί 12 και διακοπή. Αυτός είναι ο ένας τύπος χορήγησης αν τον ονομάσουμε εβδομαδιαίο τρόπο, και ο άλλος είναι ο κλασικός ανά 21 ημέρες.

Σημείο 1^ο Επιλέγοντας την εβδομαδιαία χορήγηση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, η ανταπόκριση στην ταξάνη έχει σημαντική αύξηση της επιβίωσης.

Σημείο 2^ο Έχει επίσης ουσιαστικά αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου.

Σημείο 3^ο Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην συ-

νολική τοξικότητα, η οποία είναι συγκρίσιμη. Μια συζήτηση μπορεί να γίνει μόνο στο grade 3-4 της αναιμίας που ίσως να είναι μεγαλύτερο στην εβδομαδιαία χορήγηση όπως επίσης και της επίτασης της συνήθους περιφερικής νευροτοξικότητας στην εβδομαδιαία χορήγηση.

Εδώ σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρω ότι η εμπειρία μου δείχνει ότι στην εβδομαδιαία χορήγηση, η μέση δόση χορήγησης ταξάνης είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που την λαμβάνουν εβδομαδιαία, παρότι λιγότεροι ασθενείς ολοκληρώνουν τους έξι κύκλους. Αυτό μπορεί να είναι και η αιτιολογία ότι στους ασθενείς με εβδομαδιαία χορήγηση υπερέχει η περιφερική νευροτοξικότητα. Σημείο 4° Η ποιότητα ζωής φαίνεται να είναι πολύ καλύτερη στην εβδομαδιαία χορήγηση δεδομένου και των χαμηλότερων αναγκών υποστήριξης που έχει ο ασθενής που την λαμβάνει.

Σημείο 5° Τέλος, το ουσιαστικότερο σημείο που ήθελα να καταθέσω από την εμπειρία μου είναι το εξής παράδοξο:

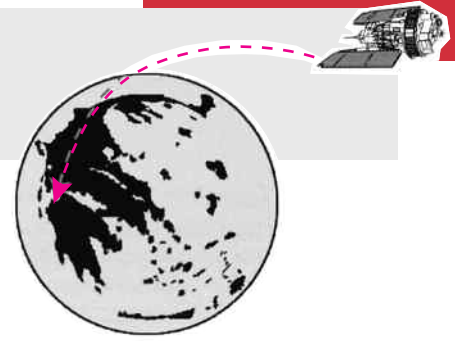
Ασθενείς με πρόοδο νόσου στην ανά 21 ημέρες χορήγηση ταξάνης (πακλιταξέλης) είναι δυνατόν να ανατάξουν τη συμπεριφορά τους – ανταπόκριση όταν αλληιάξει το μοντέλο χορήγησης και γίνει εβδομαδιαία χορήγηση του ίδιου φαρμάκου και να βελτιώσει βέβαια και την ποιότητα ζωής και το χρόνο ελεύθερο προόδου νόσου και τη συνολική επι-

βίωση.

Γιατί λοιπόν δεν έχουν διερευνηθεί οι μηχανισμοί όπου στις πολύ μικρότερες δόσεις μπορούν όχι μόνο να επιφέρουν καλύτερη ανταπόκριση αλληιά και να προκαλέσουν παράκαμψη της ανθεκτικότητας της ανά 21 χορήγησης, εάν υπάρχει. Δεδομένα για τα οποία δεν υπάρχουν απαντήσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. Εδώ, πρέπει να αναφέρω και την επιβάρυνση του ασθενούς από την εβδομαδιαία μετακίνηση.

Πιστεύω, βλέποντας ακόμα και τη βινορελμίνη, τη χορηγούμενη από του στόματος να επιφέρει πολύ καλύτερη ανταπόκριση στην επιβίωση και στην επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, ότι πρέπει να ενσκήψουμε στη μελέτη του ποια είναι η βέλτιστη ποσότητα αφενός, αφετέρου ο βέλτιστος χρόνος χορήγησης για το κάθε φάρμακο που διαχειριζόμαστε στη θεραπευτική προσέγγιση των νεοπλασιών για να αυξήσουμε, πιστεύω έτι περαιτέρω, τα αποτελέσματα που επιτυγχάνουμε από τα ήδη χρησιμοποιούμενα φάρμακα με λιγότερο προσωπικό κόστος, και κόστος ποιότητας ζωής αλληιά και πραγματικό δραχμικό για την οικονομία.

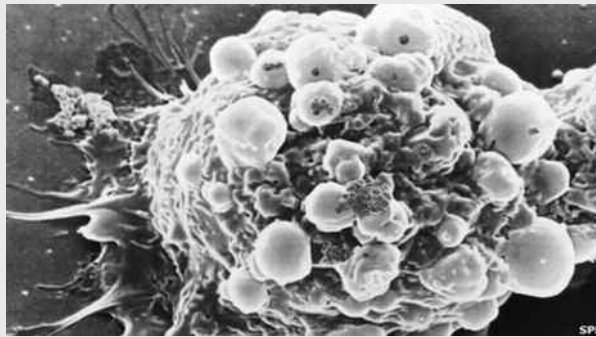
Υπάρχουν τόσες πολλές διαφορές μεταξύ των δύο τρόπων χορήγησης που προσωπικά σε μένα μου δίνει την εντύπωση ότι έχω να κάνω με δυο διαφορετικά φάρμακα.



Μ. Σουγλήρη, Α. Γκιάφης, Χ. Αγγελάκης, Β. Καλλιμακάνης,
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.

Πρωτεΐνη καταστρέφει τη μετανάστευση καρκινικών κυττάρων



Η ανίχνευση καρκινικών κυττάρων που διαφεύγουν από τον πρωτοπαθή όγκο και «ταξιδεύουν» στο κυκλοφορικό σύστημα δημιουργώντας νέες εστίες, είναι δύσκολη. Μια νέα μελέτη υποδεικνύει ότι είναι πιθανή η εντόπιση αυτών των κυττάρων αλλά και η εξόντωσή τους πριν να έχουν την ευκαιρία να δημιουργήσουν νέες εστίες.

Το 90% των θανάτων από καρκίνο οφείλεται στις μεταστάσεις. Με αυτή τη μελέτη βρέ-

θηκε τρόπος να αποστέλλονται «φονικά» λευκά αιμοσφαίρια που προκαλούν απόπτωση, εκμηδενίζοντας τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία δεν μπορούν να αποδράσουν όταν περικυκλώνονται από τα λευκά αιμοσφαίρια.

Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα δείγματα αίματος και μετά πειραματόζωα για να διερευνήσουν την επίδραση δύο πρωτεϊνών, της E-selectin και της TRAIL (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand). Οι δύο αυτές πρωτεΐνες μαζί δημιουργούν ένα κολληώδες επικάλυμμα γύρω από τα λευκά αιμοσφαίρια. Όταν τα καρκινικά κύτταρα έρχονται σε επαφή με τα κολληώδη λευκά αιμοσφαίρια, συντρίβονται.

Εκπληκτικό ήταν το γεγονός ότι το χαοτικό περιβάλλον ενός ρέοντος μέσου, του κυκλοφορικού συστήματος, ουσιαστικά βελτίωσε τις πιθανότητες επίτευξης της παραπάνω διαδικασίας. Όταν διερευνήσαν την προσέγγιση αυτή σε ακίνητο μέσο, δεν ήταν το ίδιο αποτελεσματική. Η στόχευση των καρκινικών κυττάρων απευθείας με τις πρωτεΐνες, επίσης δεν ήταν αποτελεσματική. Φαίνεται ότι ο καλύτερος τρόπος είναι η μετατροπή των λευκών αιμοσφαιρίων σε κολληώδεις φορείς της πρωτεΐνης TRAIL. Επίσης, η απευθείας στόχευση σε διάλυμα είχε ποσοστό επιτυχίας της τάξεως του 60% ενώ όταν η στόχευση γινόταν σε περιβάλλον κυκλοφορικού συστήματος, όμοιο με το ανθρώπινο, το ποσοστό ήταν 100%. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στα Proceedings of the National Academy of Sciences.

Biology/Oncology, 9 /1/2014

Η ημερήσια ασπιρίνη μειώνει το ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών κατά 20%



Το ρίσκο για καρκίνο και άλλες νόσους συχνά αυξάνει από την παρουσία χρόνιας φλεγμονής. Προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η χρήση NSAIDS (non aspirin) και ασπιρίνης, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μπορούν να μειώσουν το ρίσκο για καρκίνο συνολικά. Τα αποτελέσματα όμως μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ αντιφλεγμονωδών και του ρίσκου για καρκίνο των ωοθηκών είναι αντιφατικά. Σε μια προσπάθεια να διεξάγουν ένα αποτέλεσμα πάνω στο θέμα αυτό, οι δεδομένοι ερευνητές ανέλι-

σαν δεδομένα από 12 μεγάλες μελέτες που είχαν διεξαχθεί από το Ovarian Cancer Association Consortium. Τα δεδομένα αφορούσαν 7.776 γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών και 11.843 υγιείς γυναίκες, στις οποίες διερευνήθηκε η χρήση ασπιρίνης, NSAIDS (non aspirin) ή ακεταμινοφαίνης. Από τις συμμετέχουσες το 18% χρησιμοποιούσε ασπιρίνη, το 24% NSAIDS (non aspirin) και το 16% ακεταμινοφαίνη.

Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (λιγότερο των 100mg) σε ημερήσια βάση μείωσε το ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών κατά 20% σε σύγκριση με τις γυναίκες που λάμβαναν ασπιρίνη λιγότερο από μια φορά εβδομαδιαίως. Ανάλογα τη συχνότητα και τη δόση της ασπιρίνης, αναφέρεται ότι το ρίσκο μπορούσε να μειωθεί μέχρι και 34%. Γυναίκες με χρήση υψηλής δόσης NSAIDS (non aspirin) (άνω των 500mg) τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα είχαν μείωση του ρίσκου της τάξεως του 10%, σε σύγκριση με αυτές που έκαναν λιγότερο συχνή χρήση. Τα ευρήματα αυτά όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Δεν παρατηρήθηκε μείωση του ρίσκου σε γυναίκες που λάμβαναν ακεταμινοφαίνη.

Σύμφωνα με τους υπεύθυνους, παρότι τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ασπιρίνη θα μπορούσε να μειώσει το ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών, δεν θα πρέπει να επηρεάσει την τρέχουσα κλινική πρακτική. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση της ισορροπίας ρίσκου-οφέλους και των μηχανισμών με τους οποίους η ασπιρίνη μπορεί να μειώσει το ρίσκο καρκίνο των ωοθηκών. Τα ευρήματα αυτά δημοσιεύθηκαν στο Journal of the National Cancer Institute.

Prevention/Ovarian cancer, 10/2/2014

Συσχέτιση πρωτεΐνης και εγκεφαλικών μεταστάσεων από καρκίνο του μαστού

Μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν κυτταρικές σειρές, αναφέρει ότι τα καρκινικά κύτταρα του μαστού χρησιμοποιούν μια πρωτεΐνη, την alphaB-crystallin για να μπορούν να προσκολληθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται στα τριχοειδή του εγκεφάλου. Η πρωτεΐνη αυτή ενισχύει τη διήθηση των καρκινικών κυττάρων του μαστού μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ο οποίος φυσιολογικά αποτρέπει κύτταρα και άλλα μόρια να εισέλθουν στον εγκέφαλο.

Στη μελέτη αναπτύχθηκαν επίσης, νέα μοντέλα πειραματόζων από κύτταρα εγκεφαλικών μεταστάσεων από καρκίνο του μαστού. Παρατήθηκε ότι η μείωση της έκφρασης της alphaB-crystallin στα καρκινικά κύτταρα του μαστού εμπόδιζε την ικανότητα τους να προκαλούν εγκεφαλικές μεταστάσεις.

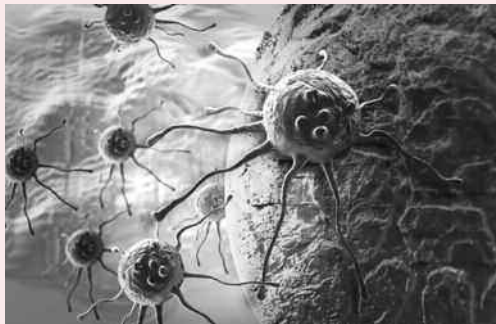
Επίσης, αναφέρεται ότι γυναίκες με καρκίνο του μαστού που εκφράζουν την alphaB-crystallin έχουν μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με αυτές που δεν την εκφράζουν. Είναι δε πιο πιθανό οι όγκοι που εκφράζουν την alphaB-crystallin να είναι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι, μια επιθετική μορφή καρκίνου,



οι οποία έχουν και υψηλότερη επίπτωση εγκεφαλικών μεταστάσεων. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η alphaB-crystallin μπορεί να αποτελέσει έναν δυνητικό στόχο φαρμάκου. Παρότι δεν υπάρχουν προς τον παρόν φάρμακα στόχευσης αυτής της πρωτεΐνης, οι δεδομένοι ερευνητές προσπαθούν να διεξάγουν μελέτες που θα αναγνωρίσουν τέτοιους παράγοντες οι οποίοι θα μπορούν να μειώσουν την έκφραση της πρωτεΐνης ή να μπλοκάρουν τις επιδράσεις της. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο *Clinical Cancer Research*.

Cancer/Oncology, 8/1/2014

Πως τα καρκινικά κύτταρα ευδοκιμούν σε υποξικούς όγκους

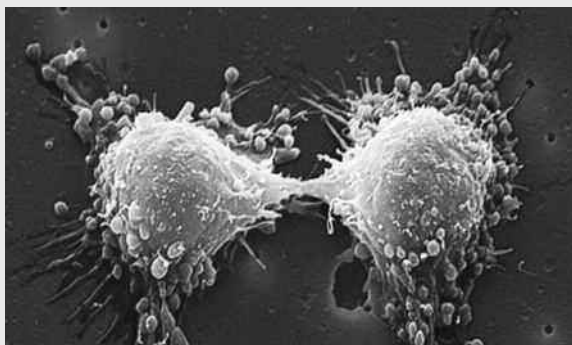


Μελέτη αναγνωρίζει το μοριακό μονοπάτι που καθιστά ικανή την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε περιοχές του όγκου όπου τα επίπεδα του οξυγόνου είναι χαμηλά. Η μελέτη επικεντρώνεται στον τρόπο που τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυουταμίνη, το πιο σύνηθες αμινοξύ που ανευρίσκεται ελεύθερο στο κυκλοφορικό σύστημα. Υπό φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνου, τα υγιή κύτταρα χρησιμοποιούν ευρέως τη γλυουταμίνη για να παράγουν ενέργεια, με μια μικρή ποσότητα να μετατρέπεται σε λιπαρά οξέα και λιπίδια. Όταν όμως τα επίπεδα

του οξυγόνου μειώνονται σε περιοχές του όγκου, η υποξική κατάσταση ενεργοποιεί ένα γονίδιο που ονομάζεται HIF1, το οποίο θέτει σε λειτουργία ένα μονοπάτι που αλλιάζει τη χρήση της γλυουταμίνης από την παραγωγή ενέργειας σε σύνθεση λιπιδίων που χρειάζονται για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα χρειάζονται γλυουταμίνη για να αναπτυχθούν έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες για να αναγνωριστούν φάρμακα που θα μπλοκάρουν το μεταβολισμό της γλυουταμίνης και θα αναστείλουν την καρκινική ανάπτυξη. Πάντως, τα φάρμακα που θα μπλοκάρουν το μεταβολισμό της γλυουταμίνης δεν θα έχουν παρενέργειες διότι η γλυουταμίνη είναι και ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής. Στη μελέτη μπλόκαραν την καρκινική αύξηση σε πειραματόζωα ανακατευθύνοντας τον υποξικό μεταβολισμό της γλυουταμίνης σε αυτόν της φυσιολογικής λειτουργίας. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι τα εξής: 1) η υποξία ενεργοποιεί το HIF1, οδηγώντας σε διάσπαση του ενζύμου OGDH2, το οποίο είναι απαραίτητο για την τυπική χρήση της γλυουταμίνης στην παραγωγή ενέργειας μέσω του κύκλου του Krebs, 2) όταν χάνεται το OGDH2, τα υποξικά καρκινικά κύτταρα εκτρέπουν την γλυουταμίνη από την παραγωγή ενέργειας και τη χρησιμοποιούν για την παραγωγή κιτρικού οξέος, το οποίο στη συνέχεια χρησιμοποιείται για την παραγωγή λιπιδίων, 3) τα καρκινικά κύτταρα που εξαναγκάζονται να εκφράσουν μια ανθεκτική στην υποξία μορφή του OGDH2 αναπτύσσονται σε σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό σε σύγκριση με τη φυσιολογική OGDH2, υποδεικνύοντας ότι η αντιστροφή του υποξικού μονοπατιού μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική στρατηγική αναστολής της καρκινικής ανάπτυξης. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Cell Metabolism*.

Cancer/Oncology, 6/2/2014

Αναγνώριση ρίσκου για προχωρημένο καρκίνο του προστάτη μέσω γενετικού screening



Έρευνα από το Institute Cancer Research, UK, υποδεικνύει ότι το screening ανδρών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη για δεδομένες γονιδιακές μεταλλάξεις μπορεί να αναγνωρίσει τα άτομα εκείνα που βρίσκονται σε προχωρημένο ρίσκο για επιθετικές μορφές της νόσου και χρειάζονται παρακολούθηση εφόρου ζωής. Οι υπεύθυνοι θεωρούν ότι η μελέτη ανοίγει το δρόμο για «ταχύ γενετικό screening» για καρκίνο του προστάτη, το

οποίο μπορεί να αναγνωρίσει διάφορες γονιδιακές μεταλλάξεις.

Στη μελέτη αναλήθηκαν δείγματα αίματος από 191 άνδρες με καρκίνο προστάτη και αξιολογήθηκαν, εφάπαξ, 22 διαφορετικά γνωστά γονίδια με τεχνολογίες «2ης γενιάς» ανάλυσης του DNA. Όλοι οι άνδρες είχαν ιστορικό τριών ή περισσότερων περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη στο στενό συγγενικό περιβάλλον. Η επιλογή τους λόγω του δεδομένου οικογενειακού ιστορικού έγινε για να ομοιάζει με τις υπάρχουσες γενετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του μαστού.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ανέφεραν 13 μεταλλάξεις «απώλειας λειτουργίας» σε οκτώ γονίδια επιδιόρθωσης του DNA. Τα γονίδια ήταν το BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, BRIP1, MUTYH, PALB2, PMS2. Οι άνδρες που είχαν όποια από αυτές τις δεκατρείς μεταλλάξεις βρίσκονταν σε πολύ υψηλότερο ρίσκο να εμφανίσουν προχωρημένη και διηθητική μορφή καρκίνου του προστάτη και περισσότερες πιθανότητες να αποβιώσουν από τη νόσο.

Σύμφωνα με τους υπεύθυνους όποιο μελλοντικό πρόγραμμα screening θα πρέπει να αξιολογεί όσο το δυνατόν περισσότερα από αυτά τα γονίδια. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο British Journal of Cancer.

Prostate Cancer/Oncology, 21/2/2014

Ανακάλυψη γονιδίου που εμπλέκεται στο 1% όλων των καρκίνων



Στη μελέτη αυτή, για πρώτη φορά συσχετίστηκε ευρέως το γονίδιο CUX1 με την ανάπτυξη του καρκίνου. Όταν το CUX1 απενεργοποιείται, ενεργοποιείται ένα βιολογικό μονοπάτι το οποίο αυξάνει την καρκινική ανάπτυξη.

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 7.600 ασθενών που είχαν συλλεχθεί και αναλυθεί από το International Cancer Genome Consortium και άλλες ομάδες. Τα αποτελέσματα αναφέρουν ότι στο 1% περίπου των γονιδιωμάτων που μελετήθηκαν, μεταλλάξεις απενεργοποιούσαν το CUX1. Το CUX1 είναι μεταλλαγμένο σε μια σχετικά χαμηλή συχνότητα, αλλά σε

πολλούς διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Επειδή οι μελέτες επικεντρώνονται σε γονίδια που είναι μεταλλαγμένα σε υψηλό ποσοστό, σε ένα τύπο καρκίνου για να ανιχνεύσουν κύρια γονίδια, το CUX1 δεν λαμβανόταν υπόψη ως κύριο γονίδιο ανάπτυξης καρκίνου.

Στη μελέτη έγινε αποσιώπηση του CUX1 σε κυτταρικές σειρές ώστε να γίνει κατανοητός ο τρόπος που η απενεργοποίηση του οδηγεί στην ανάπτυξη καρκίνου. Όταν λοιπόν το CUX1 απενεργοποιείται, προκαλεί αντιδραστική επίδραση σε ένα βιολογικό αναστολέα, τον PIK1P1, μειώνοντας τις ανασταλτικές του επιδράσεις. Αυτό κινητοποιεί ένα ένζυμο, υπεύθυνο για τη κυτταρική αύξηση, το PI3K, αυξάνοντας τη ανάπτυξη του όγκου.

Οι υπεύθυνοι της μελέτης έχουν ήδη αναγνωρίσει αρκετά άλλα γονίδια τα οποία όταν μεταλλάσσονται σε χαμηλή συχνότητα μπορούν να ενισχύσουν την καρκινική ανάπτυξη. Σκοπεύουν δε να αποσιωπήσουν αυτά τα γονίδια σε πειραματόζωα ώστε να κατανοήσουν επαρκώς τον τρόπο που η απενεργοποίηση τους μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη του καρκίνου και τους μηχανισμούς με τους οποίους συμβαίνει αυτό. Παράγοντες που αναστέλλουν τη σηματοδότηση του PI3K βρίσκονται σε κλινικές μελέτες.

Genetics/Cancer, 11/12/2013

Η παχυσαρκία στους άνδρες μπορεί να καθορίσει το μελλοντικό μοντέλο screening του παχέως εντέρου



Παρότι η παχυσαρκία είναι γνωστός παράγοντας ρίσκου για πολλούς καρκίνους συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου παχέως εντέρου, ακόμα, η αιτιολογία της σε αυτό τον τύπο καρκίνου δεν είναι ξεκάθαρη. Μελέτη από το Michigan State University, αναφέρει ότι η αυξημένη λεπτίνη, υψηλότερος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης στους άνδρες σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα παρουσίας πολυπόδων στο παχύ έντερο.

Τα αποτελέσματα αυτά τοποθετούν του άν-

δρες σε ένα μεγαλύτερο ρίσκο για καρκίνο του παχέως εντέρου, και πιθανά υποδεικνύουν ότι το σωματικό βάρος θα μπορούσε να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας πραγματοποίησης κολοноσκόπησης. Σήμερα, τυπικά, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό καθορίζουν το screening.

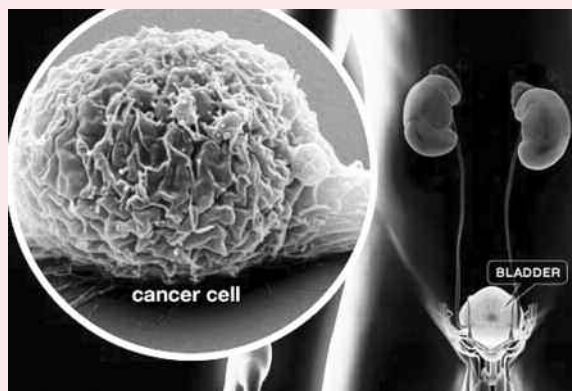
Στα πλαίσια της μελέτης παρακολούθηθηκαν 126 υγιείς άνδρες, ηλικίας 48-65 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κολοноσκόπηση. Το 78% των συμμετεχόντων ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι βάσει του ΔΜΣ ή της περιφέρειας μέσης. Από αυτούς το 30% είχαν πάνω από ένα πολύποδα. Οι πιο παχύσαρκοι συμμετέχοντες είχαν 6.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν τρεις πολύποδες σε σύγκριση με τους πιο αδύνατους.

Η μελέτη αφενός δείχνει τη συσχέτιση της λεπτίνης και του υψηλότερου ΔΜΣ με τους πολύποδες στο παχύ έντερο, αφετέρου δίνει κάποιες πληροφορίες στο τρόπο που το σωματικό βάρος και

άλληλοι παράγοντες μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό ατόμων με υψηλότερο ρίσκο ανάπτυξης πολυπόδων. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό PLOS ONE.

Colorectal cancer/Oncology, 7/2/2014

Αναγνώριση μοριακών στόχων στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης



Μοριακή ανάλυση 131 δειγμάτων διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης, για τον οποίο δεν υπάρχουν προς το παρόν στοχευμένες θεραπείες, ανίχνευσε ανωμαλίες σε 32 γονίδια. Η ανάλυση, μεταξύ άλλων, αφορούσε γονιδιακές μεταλλάξεις, αριθμό γονιδιακών αντιγράφων (διαγραφή και επαύξηση), γονιδιακή έκφραση του RNA, έκφραση του microRNA και πρωτεϊνική έκφραση.

Δύο μονοπάτια παρέιχαν τους πιο συνήθεις θεραπευτικούς στόχους, συμπεριλαμβανομένου μορίων που στοχεύονται από παράγοντες που

βρίσκονται σε κλινικές μελέτες ή έχουν εγκριθεί για άλλους τύπους καρκίνου.

Το 45% των όγκων είχαν στόχους στο μονοπάτι growth-factor –signalling receptor tyrosine kinase/MAPK, συμπεριλαμβανομένου του HER2 στο 15% των όγκων, του EGFR στο 9% και του FGFR3 στο 17%. Στο 42% ανιχνεύθηκαν στόχοι στο μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR, συμπεριλαμβανομένου του PIK3CA που ανιχνεύθηκε στο 17% των όγκων, το TSC 1 ή 2 στο 9% και το AKT3 στο 10%. Αναστολείς του PI3K είναι υπό ανάπτυξη και αναστολείς του mTOR έχουν εγκριθεί για δεδομένους καρκίνους.

Ένα αξιοπρόσεκτο εύρημα ήταν και οι συχνές μεταλλάξεις στα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της χρωματίνης, το συνδυασμό του DNA και στις ιστόνες που διαμορφώνουν τα χρωμοσώματα.

Επίσης, στο 89% των όγκων βρέθηκαν εξαηλλαγές στο μονοπάτι αναδιάρθρωση της χρωματίνης, το οποίο επηρεάζει σημαντικά τη γονιδιακή έκφραση. Αυτό καθιστά τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης αρχικό υποψήφιο για μια νέα κατηγορία φαρμάκων που βρίσκονται σε εξέλιξη. Ιικό DNA ανιχνεύθηκε στο 6% των όγκων, υποδεικνύοντας ότι η ιογενής λοίμωξη μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη ενός μικρού αριθμού καρκίνων της ουροδόχου κύστης.

Σύμφωνα με τους υπεύθυνους, τα αποτελέσματα αυτά αυξάνουν τη γνώση για τη μοριακή βάση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και αναδεικνύουν δεδομένα μόρια και μονοπάτια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι για μια πιο εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Τα ευρήματα προέρχονται από το The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network και δημοσιεύθηκαν στο Nature.

Genetics/Oncology, 1/2/2014

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 2013: ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

¹Π. Γκινόπουλος, ¹Μ. Σουγλήρη,
²Αθ. Ρηγόπουλος, ³Α. Ρηγούπουλου,
⁴Στ. Κοκκινόπουλος, ⁵Ε. Βογιατζής,
⁶Φ. Καρβελάς

¹Μ.ΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
²Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
³Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
⁴Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Γ. Γεννημάτας»
⁵Βιολόγος, Πύργος
⁶Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ετήσια αναφορά της American Society of Clinical Oncology (ASCO), η οποία πλέον βρίσκεται στον ένατο χρόνο δημοσίευσης της, τεκμηριώνει τις εξελίξεις εκείνες που συντελέστηκαν στην έρευνα κατά του καρκίνου με τη μεγαλύτερη δυνατότητα να βελτιώσουν την θεραπευτική προσέγγιση και την ποιότητα ζωής του ογκολογικού ασθενούς.

Η αναφορά του 2013 αναλύει 76 μελέτες. Πολλές από αυτές αντανakλούν την συνεχώς αυξανόμενη γνώση για την βιολογία του καρκίνου και τις γενωμικές τεχνολογίες, οι οποίες ανοίγουν το δρόμο για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για ανθεκτικούς και σπάνιους καρκίνους. Αξιοσημείωτη πρόοδος έχει επιτευχθεί και στην παράκαμψη της ανθεκτικότητας στη θεραπεία μέσω εξατομικευμένης θεραπείας και ανοσοθεραπείας.

Επίσης, κατά το τελευταίο έτος, το FDA έδωσε έγκριση σε εννέα νέα φάρμακα, από τα οποία τα περισσότερα είναι στοχευμένοι παράγοντες που μπλοκάρουν τη δράση δεδομένων πρωτεϊνών. Το FDA επέκτεινε επίσης τις ενδείξεις σε έξι υπάρχοντες αντικαρκινικούς παράγοντες προσφέροντας νέες θεραπευτικές επιλογές για διάφορους τύπους καρκίνου.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 2013: ADVANCES IN CANCER RESEARCH

¹P. Ginopoulos, ¹M. Sougleri,
²Ath. Rigopoulos, ³A. Rigopoulou,
⁴St. Kokkinopoulos, ⁵E. Vogiatzis,
⁶F. Karvelas

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras
²Urology Clinic, General Hospital of Patras
³Radiology Dept, University Hospital of Patras
⁴Radiology Dept, General Hospital of Athens, "G. Gennimatas"
⁵Biologist, Pirgos
⁶Surgery Clinic, General Hospital of Patras

ABSTRACT

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual report, now in its ninth year, documents the progress made in cancer research with the greatest potential to improve patient care and quality of life.

For 2013, 76 studies are featured in the report. Many studies reflect the growing understanding of tumor biology and genomics that paves the way to the development of new therapy approaches for treatment resistant and rare cancers. Marked progress has been achieved in overcoming treatment resistance through individualized medicine and immunotherapy.

During the last year FDA approved nine new anticancer drugs. Most of them are targeted drugs that block the activity of specific proteins. Also FDA expanded indications for six existing anticancer agents offering new treatment options for patients with various cancer types.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING

Μεγάλη μελέτη αξιολογεί την επίδραση του screening καρκίνου του πνεύμονος με αξονική τομογραφία (AT) στη διάγνωση και θεραπεία. Επειδή ο καρκίνος του πνεύμονος διαγιγνώσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, μόνο το 16% περίπου των ασθενών επιβιώνουν στην 5ετία. Η πρόωπη ανίχνευση αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες για ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα και μεγαλύτερη επιβίωση.

Η ετήσια ακτινογραφία στο παρελθόν αποτελούσε στρατηγική screening στον καρκίνο του πνεύμονος. Αποτελέσματα της μελέτης PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening) έδειξαν ότι το ετήσιο screening με ακτινογραφία θώρακος δεν επέφερε όφελος επιβίωσης. Η μελέτη NLST (National Lung Screening Trial) έδειξε ότι το ετήσιο screening με AT χαμηλών δόσεων οδηγεί σε μείωση της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονος κατά 20% σε σύγκριση με την ακτινογραφία θώρακος. Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την AT χαμηλών δόσεων για καπνιστές ή πρώην καπνιστές.

Δύο πρόσφατες μελέτες περιγράφουν τα αποτελέσματα του screening, της διάγνωσης και της θεραπείας από την αρχική εφαρμογή του screening στη μελέτη NLST^{1,2}. Τα ευρήματα θα βελτιώσουν και θα κατευθύνουν τα προγράμματα screening του καρκίνου του πνεύμονος. 53.439 συμμετέχοντες είχαν τυχαίοποιηθεί σε ετήσια AT χαμηλών δόσεων ή σε ακτινογραφία θώρακος επί 3 έτη. Οι συμμετέχοντες, ηλικίας μεταξύ 55-74 ετών, ήταν βαριοί καπνιστές ή πρώην καπνιστές τα προηγούμενα 15 χρόνια. Παρατηρήθηκε μια μείωση των θανάτων της τάξεως του 15-20% στην ομάδα με την AT σε σύγκριση με την ακτινογραφία θώρακος κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των συμμετεχόντων (μέσος όρος 6.5 έτη). Επίσης, η θνητότητα από όποια αιτία ήταν χαμηλότερη κατά 6.7% στην ομάδα με την AT σε σύγκριση με την ακτινογραφία. Το screening με την AT χαμηλών δόσεων οδήγησε επίσης σε περισσότερα τεστ παρακολούθησης. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν 10.313 απεικονιστικές εξετάσεις στην ομάδα αυτή σε σύγκριση με 3.657 της ομάδας με την ακτινογραφία. Το ρίσκο της πρόσθετης ακτινοβολίας από τις πολλαπλές AT εί-

ναι ένα θέμα που πρέπει να ληφθεί υπόψη. Υπολογίζεται ότι το όφελος από την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονος ξεπερνά το ρίσκο της ακτινοβολίας. Για τα νεαρότερα άτομα ή για τα άτομα με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος (μη καπνιστές), το δυνητικό ρίσκο από την ακτινοβολία μπορεί να ξεπερνά τα οφέλη.

Με βάση τα ευρήματα αυτά, η USPSTF (US Preventive Services Task Force) ενέκρινε το screening με AT για ασθενείς με υψηλό ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος³. Η USPSTF εκτιμά ότι η εφαρμογή screening του καρκίνου του πνεύμονος σύμφωνα με τις οδηγίες επιφέρει μια μείωση της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονος κατά 14% ή, διαφορετικά, προλαμβάνονται 521 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονος ανά 100.000 άτομα.

Τα ευρήματα αυτά θα ενισχύσουν την εφαρμογή προγραμμάτων screening του καρκίνου του πνεύμονος σε εθνική εμβέλεια. Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν ένα πρόγραμμα screening όπως αυτό που χρησιμοποιήθηκε στην NLST θα ήταν αποτελεσματικό όταν υιοθετηθεί από την ευρύτερη κοινωνία, εκτός ακαδημαϊκών κέντρων με σημαντική εμπειρία στην διαχείριση τέτοιων κακοθειών. Το ποιοτικό screening με AT απαιτεί υψηλά εξειδικευμένο προσωπικό και ακριβά μηχανήματα. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την αξιολόγηση του κόστους-οφέλους από την ευρεία εφαρμογή αυτής της μεθόδου screening.

Η ημερήσια χρήση πολυβιταμινών μειώνει μέτρια το ρίσκο για καρκίνο σε άνδρες. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τις δυνητικές προληπτικές επιδράσεις βιταμινών, με ποικίλα αποτελέσματα. Επίσης, μελέτες παρατήρησης δεν παρείχαν, έως σήμερα, δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια χρήση πολυβιταμινών και την προστασία τους έναντι του καρκίνου ή στην μείωση των θανάτων από καρκίνο.

Μια νέα μελέτη, η Physician Health Study II, αναφέρει ότι η ημερήσια λήψη πολυβιταμινών παρέχει μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του συνολικού ρίσκου για καρκίνο σε άνδρες ηλικίας 50 ετών και άνω⁴. Αυτή είναι η πρώτη και μοναδική μεγάλη, τυχαίοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη, κλινική μελέτη, η οποία διερεύνησε τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις των κοινών πολυβιταμινών στην πρόληψη χρόνιων

νόσων, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου. Στη μελέτη, 14.641 άνδρες ιατροί τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν ημερησίως πολυβιταμίνες ή placebo. Σε μια μέση παρακολούθηση των 11.2 ετών, 2.669 άνδρες διαγνώστηκαν με καρκίνο. Οι άνδρες που λάμβαναν πολυβιταμίνες είχαν μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης του καρκίνου συνολικά. 1.290 (17.6%) άνδρες από τους 7.317 άνδρες, διαγνώστηκαν με καρκίνο στην ομάδα που λάμβανε τις πολυβιταμίνες σε σύγκριση με 1.379 άνδρες (18.8%) από τους 7.324 άνδρες της ομάδας placebo. Μεταξύ των 1.312 ανδρών με ιστορικό καρκίνου κατά την ένταξη στη μελέτη, η ημερήσια λήψη πολυβιταμινών σχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου σε σύγκριση με την ομάδα placebo (14.7% v 19%). Δεν υπήρχε σημαντική επίδραση της χρήσης πολυβιταμινών στην εμφάνιση δεδομένου τύπου καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου του παχέως εντέρου και του προστάτη), ούτε μείωσε την θνητότητα από καρκίνο.

Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ένας ευρύτερος συνδυασμός χαμηλών δόσεων βιταμινών και στοιχείων μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τις υψηλές δόσεις ξεχωριστών βιταμινών, κάποιες από τις οποίες έχουν διερευνηθεί σε προηγούμενες κλινικές μελέτες.

Αύξηση της επίπτωσης δύο τύπων καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV: Ασταθής η κάλυψη του εμβολιασμού έναντι του HPV στις ΗΠΑ. Η "Report to the Nation on the Status of Cancer" του 2013, αναφέρει την επίπτωση και θνητότητα από καρκίνο στις ΗΠΑ κατά τα έτη 1975-2009⁵. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η θνητότητα από καρκίνο έχει μειωθεί κατά 1.5% ανά έτος από το 2000-2009. Μεταξύ των παιδιών ηλικίας 0-19, η θνητότητα από καρκίνο έχει μειωθεί περισσότερο (2% ανά έτος) κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Η συνολική επίπτωση του καρκίνου έχει μειωθεί στους άνδρες, όμως παρέμεινε σταθερή στις γυναίκες.

Στην αναφορά αυτή διερευνάται και η επιβάρυνση και οι τάσεις των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV. Από τον 2000-2009 αναφέρεται μια αύξηση της επίπτωσης αυτών των καρκίνων σε δεδομένες δημογραφικές ομάδες, οι οποίες αφορούν τους καρκίνους του στοματοφάρυγγα σε λευκούς άνδρες και

γυναίκες, τον καρκίνο του πρωκτού σε λευκούς και αφροαμερικανούς άνδρες και γυναίκες, και καρκίνο του αιδοίου σε αφροαμερικανές και λευκές γυναίκες. Αντίθετα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μειώθηκε στις γυναίκες όλων των φυλετικών και εθνικών ομάδων, υποδεικνύοντας της αύξηση της πρόσβαση σε υπηρεσίες screening και, πιθανά, την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού έναντι του HPV.

Επίσης, αναφέρεται αξιολόγηση της πραγματοποίησης εμβολιασμού έναντι του HPV από το 2008 - 2010 και του τεστ ΠΑΠ κατά το 2010, χρησιμοποιώντας δεδομένα από εθνικές στατιστικές. Ο εμβολιασμός έναντι του HPV πλέον προτείνεται για όλα τα κορίτσια και αγόρια ηλικίας 11-12 ετών καθώς και για μεγαλύτερες έφηβες και έφηβους, οι οποίοι δεν έχουν εμβολιαστεί. Σε εθνικό επίπεδο, μόνο το 32% των κοριτσιών ηλικίας 13-17 ετών είχαν ολοκληρώσει τις σειρές του εμβολίου ενώ τα ποσοστά εμβολιασμού ήταν σημαντικά χαμηλότερα μεταξύ των ανασφάλιστων (14.1%) και σε κάποιες νότιες πολιτείες (20% στην Αλαμπάμα και Μισισσιπή). Αυτές οι πολιτείες είχαν επίσης το χαμηλότερο ποσοστό πραγματοποίησης τεστ ΠΑΠ και τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου τραχήλου της μήτρας.

Η αναφορά αυτή αναδεικνύει ενθαρρυντικές τάσεις σχετικά με τη συνολική μείωση της θνητότητας από καρκίνο. Πάντως η αύξηση δεδομένων καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV, υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω προσπάθειες πρόληψης όπως η αύξηση της πρόσβασης σε εμβολιασμό έναντι του HPV.

Πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Η μελέτη Prostate Cancer Prevention, ξεκίνησε το 1993. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 18.882 άνδρες για να λάβουν φιναστερίδη, έναν αναστολέα της 5 α -ρεδουκτάσης ή placebo. Το 2003 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματά της: μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη κατά 25% αλλά και έναν αριθμητικά μικρότερο, στατιστικά όμως σημαντικά αυξημένο ρίσκο καρκίνων υψηλού grade. Αυτό το αυξημένο ρίσκο εμπόδισε γενικά το ενδιαφέρον για τη χρήση αυτού του φαρμάκου στη μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη. Ακόλουθες μελέτες ανέφεραν ότι αυτό το αυξημένο ρίσκο ήταν αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθησίας

ανίχνευσης νόσου υψηλού grade, μέσω καλύτερης ανίχνευσης με το PSA και τη βιοψία προστάτου.

Στα 18 έτη παρακολούθησης, διερευνήθηκε εάν η επιβίωση είχε επηρεαστεί από τη φιναστερίδη, πιθανά από τον υψηλότερο αριθμό καρκίνων υψηλού grade⁶. Η σύγκριση των δύο ομάδων έδειξε ότι η επιβίωση ήταν ίδια. Παρόμοια ήταν και η επιβίωση στα άτομα με καρκίνο (χαμηλού και υψηλού grade). Σε όλους τους συμμετέχοντες, η μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη ήταν της τάξεως του 30%. Η μείωση του ρίσκου για καρκίνους χαμηλού grade ήταν της τάξεως του 43%.

Αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να γίνουν αντιληπτά έναντι όλου του φάσματος που χαρακτηρίζει το PSA, το οποίο δεν προτείνεται από την USPSTF, κυρίως εξαιτίας του ρίσκου ανίχνευσης καρκίνων χαμηλού grade που μπορεί να οδηγήσει σε μη αναγκαίες θεραπείες και τις ακόλουθες παρενέργειες. Όταν καρκίνοι χαμηλού grade αντιμετωπίζονται με παρακολούθηση, αυξάνει ιδιαίτερα το άγχος, το κόστος και η νοσηρότητα. Εάν ένας άνδρας επιλεχθεί για PSA, η ταυτόχρονη χρήση της φιναστερίδης επιφέρει μια μείωση του 43% στην ανίχνευση δυνητικά ασήμαντων καρκίνων ενώ διατηρείται η δυνατότητα ανίχνευσης καρκίνων υψηλού grade, δυνητικά θανατηφόρων, επιφέροντας ισοδύναμη επιβίωση. Οι παρενέργειες της φιναστερίδης περιλαμβάνουν μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία και γυναικομαστία. Τα οφέλη περιλαμβάνουν μείωση των συμπτωμάτων καλοήθους υπερπλασίας προστάτου, της ανάγκης για χειρουργείο για απόφραξη προστάτη και κατακράτηση ούρων ενός κύστεως.

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Γενωμική ανάλυση παρέχει νέα δεδομένα για τις μοριακές ανωμαλίες της οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας (ΟΜΛ). Κατά το 2013, δημοσιεύθηκαν δεδομένα από μια εκτενή γενωμική ανάλυση 200 δειγμάτων από ενήλικες με de novo ΟΜΛ⁷. Η μελέτη αναφέρει ότι μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση των γονιδιακών ανωμαλιών συμβάλλουν στην ανάπτυξη της de novo ΟΜΛ. Κατά μέσο όρο, αναγνωρίστηκαν 13 μεταλλάξεις ανά δείγμα ασθενούς. Συνολικά, 23 γονίδια ήταν σημαντικά μεταλλαγμένα

σε όλα τα δείγματα. Αυτά περιελάμβαναν γονίδια, γνωστά για την συσχέτισή τους με την ΟΜΛ καθώς και αρκετά γονίδια τα οποία πολύ πρόσφατα συνδέθηκαν με την εμφάνιση ΟΜΛ. Άλλα 237 γονίδια ήταν μεταλλαγμένα σε δύο ή περισσότερα δείγματα. Σχεδόν όλα τα δείγματα (99%) είχαν τουλάχιστον μία μετάλλαξη σε μία από τις εννέα κατηγορίες βιολογικής λειτουργίας, οι οποίες συνδέονται με την εμφάνιση ΟΜΛ. Επίσης, κάποιες γονιδιακές αλλαγές συνέβαιναν ταυτόχρονα, υποδεικνύοντας την ύπαρξη βιολογικών συσχετίσεων μεταξύ αρκετών γονιδίων και κατηγοριών.

Η μελέτη συμβάλλει στη γνώση μας για τις μοριακές αλλαγές που υφίστανται στην ανάπτυξη της ΟΜΛ. Η βάση δεδομένων της μελέτης είναι διαθέσιμη προς όλους τους ερευνητές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση σε μελλοντικές μελέτες για την μοριακή ταξινόμηση του ρίσκου, που δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν σε βελτίωση της θεραπείας της ΟΜΛ.

Κυκλοφορών DNA του όγκου: Ένας δυνητικά νέος δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs) έχουν αναδειχθεί ως ένας δυνητικός δείκτης σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με τα αυξημένα επίπεδα των CTCs να σχετίζονται με κακή πρόγνωση⁸. Πάντως το μοναδικό, εγκεκριμένο από τον FDA, τεστ για την ανίχνευση των CTCs δεν είναι συχνά αρκετά ευαίσθητο για την ανίχνευση μικρών αλλαγών στην επιβάρυνση του όγκου.

Σε νέα μελέτη αναγνωρίστηκε ένας δυνητικά νέος βιοδείκτης για το μεταστατικό καρκίνο του μαστού: το κυκλοφορών DNA του όγκου⁹, το οποίο ουσιαστικά είναι θραύσματα ελεύθερου DNA (cell free DNA), τα οποία ο πρωτοπαθής όγκος διαχέει στην κυκλοφορία του αίματος. Τα θραύσματα περιέχουν κάποιες από τις ίδιες γονιδιακές αλλαγές που ανευρίσκονται στον πρωτοπαθή όγκο.

Για την ανίχνευση κυκλοφορούντων θραυσμάτων DNA του όγκου, αναγνωρίστηκαν πρώτα γονιδιακές αλλαγές του πρωτοπαθούς όγκου και στη συνέχεια σχεδιάστηκαν εξατομικευμένες αναλύσεις για την παρακολούθηση των επιπέδων του κυκλοφορούντος DNA του όγκου. Πραγματοποιήθηκε απευθείας σύγκριση της ευαισθησίας του κυκλο-

φορούντος DNA του όγκου με άλλους βιοδείκτες (CA 15-3, CTCs) και απεικονιστικές μεθόδους για παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, σε 30 γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το κυκλοφορών DNA του όγκου έδειξε μια μεγαλύτερη συσχέτιση με την επιβάρυνση της νόσου σε σύγκριση με το CA 15-3 ή τα CTCs. Κυκλοφορών DNA του όγκου ανιχνεύθηκε στις 29 (97%) από τις 30 γυναίκες, ενώ CA 15-3 και CTCs ανιχνεύθηκαν στις 21 (78%) από τις 27 γυναίκες και στις 26 (87%) από τις 30 γυναίκες, αντίστοιχα. Το κυκλοφορών DNA του όγκου επίσης παρείχε πρώιμη μέτρηση της ανταπόκρισης στις 10 (53%) από τις 19 γυναίκες, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα συσχετίστηκαν με χειρότερη επιβίωση, επιβεβαιώνοντας τη δυναμική αξία του ως προγνωστικός δείκτης.

Η μελέτη αποτελεί μία από τις πρώτες προσπάθειες αξιολόγησης του κυκλοφορούντος DNA του όγκου ως βιοδείκτη στον καρκίνο του μαστού. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι είναι πιο ευαίσθητος από άλλους βιοδείκτες και δίδει μια πρώιμη ένδειξη της ανταπόκρισης.

Μελέτη αποκαλύπτει πιθανή υποκείμενη αιτιολογία της ανθεκτικότητας στη θεραπεία κάποιων ασθενών με καρκίνο του παχέως εντέρου. Μια μικρή μελέτη ανέφερε ότι η ύπαρξη επιπλέον αντιγράφων του γονιδίου MET μπορεί να σχετίζονται με την ανθεκτικότητα στη στοχευμένη θεραπεία με EGFR, σε ασθενείς που δεν έχουν μεταλλάξεις στο KRAS¹⁰. Στη μελέτη ανιχνεύθηκαν επιπλέον αντίγραφα του MET σε όγκους τριών ασθενών με ανθεκτικότητα στην αντι-EGFR θεραπεία καθώς και CTCs στα δείγματα αίματος των ασθενών. Η δυνατότητα ανίχνευσης αλλαγών στο γονίδιο MET σε δείγμα αίματος δίδει τη δυνατότητα παρακολούθησης της ανθεκτικότητας και της υποτροπής με έναν μη παρεμβατικό τρόπο. Σε προηγούμενη μελέτη με πειραματόζωα με χρήση καρκινικού ιστού από τους ασθενείς αναφέρθηκε ότι η ανθεκτικότητα σε θεραπεία για το EGFR μπορεί να ξεπεραστεί με τη χρήση αναστολέων του MET. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι μια υποομάδα ασθενών με ανθεκτικότητα σε θεραπείες αντι-EGFR, ως αποτέλεσμα της επαύξησης του MET, μπορεί να ωφεληθούν από αναστολείς του MET, αρκετοί από τους οποίους ήδη διερευνώνται σε κλινικές μελέτες.

Η ανίχνευση νέας γονιδιακής ανωμαλίας σε πολλαπλούς καρκίνους, δίδει την ευκαιρία για εξατομικευμένη θεραπεία. Η σύντηξη γονιδίου είναι ένας τύπος γονιδιακής ανωμαλίας, η οποία είναι σχετικά συχνή στον καρκίνο, η οποία συμβαίνει όταν τμήματα δύο διαφορετικών γονιδίων ενώνονται για να δημιουργήσουν ένα νέο γονίδιο, το οποίο καταλήγει σε υβριδική πρωτεΐνη. Σε πολλές περιπτώσεις, οι συντήξεις αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με στοχευμένες θεραπείες έναντι της υβριδικής πρωτεΐνης.

Σε μια μελέτη δύο φάσεων αναφέρεται ότι πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου έχουν σύντηξη του γονιδίου FGFR¹¹. Στην πρώτη φάση αναγνωρίστηκαν συντήξεις του γονιδίου FGFR σε δείγματα όγκου από τέσσερις ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μέσω συνδυασμένων τεχνολογιών ανάλυσης του DNA και του RNA. Οι ασθενείς έπασχαν από χολαγγειοκαρκίνωμα, καρκίνο του μαστού και του προστάτη. Μια ακόλουθη ανάλυση γενωμικών δεδομένων από σχεδόν 2.400 όγκους και κυτταρικές σειρές από τις βάσεις δεδομένων του Πανεπιστημίου του Μίσιγκαν και του The Cancer Genome Atlas αναγνώρισε 24 επιπλέον συντήξεις του γονιδίου FGFR. Το FGFR βρέθηκε να είναι ενωμένο με διαφορετικά γονίδια, και βρέθηκαν τρεις διαφορετικοί υποτύποι του FGFR στα γονίδια σύντηξης. Συντήξεις του FGFR ανιχνεύθηκαν σε διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του χολαγγειοκαρκινώματος, γλιοβλάστωματος, καρκίνου μαστού, προστάτη, θυρεοειδούς, ουροδόχου κύστης, στοματικής κοιλότητας, κεφαλής-τραχήλου και πνεύμονος. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου μπορεί να ωφεληθούν από θεραπείες στόχευσης του FGFR, όπως το πειραματικό φάρμακο PD173074 και το pazopanib. Άλλοι τέτοιοι παράγοντες βρίσκονται σε κλινικές μελέτες.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ιμπρουτινίπη (ibrutinib) δείχνει υποσχόμενη αντικαρκινική επίδραση σε ασθενείς με ανθεκτική ΧΛΛ ή λέμφωμα mantle cell σε δύο μελέτες. Η πρώτη μελέτη περιελάμβανε 81 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ ή λέμφωμα από μι-

κρά λημφοκύτταρα, οι οποίοι παρουσίαζαν πρόοδο νόσου παρά τις προηγούμενες (4) χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις¹². Στους ασθενείς χορηγήθηκε ιμπρουτινίμη σε δύο διαφορετικές δόσεις. Πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών (71%), συμπεριλαμβανομένου και ασθενών με υψηλό ρίσκο, είχαν συρρίκνωση του όγκου. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 2 ετών, το 75% των ασθενών δεν παρουσίασε πρόοδο νόσου, και το 83% επιβίωσε. Οι παρενέργειες ήταν σχετικά ήπιες και συμπεριελάμβαναν διάρροια, κόπωση και λήιμωξη ανώτερου αναπνευστικού. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης φάσεως Ib/II δείχνουν ότι η ιμπρουτινίμη επιφέρει μακροπρόθεσμες υφέσεις σε έναν μεγάλο ποσοστό ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ ή λέμφωμα από μικρά λημφοκύτταρα, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε προηγούμενες χημειοθεραπείες.

Στη δεύτερη μελέτη 111 ηλικιωμένοι ασθενείς με υποτροπιάζων ή ανθεκτικό λέμφωμα mantle cell, μεσαίου ή υψηλού ρίσκου, αντιμετωπίστηκαν με μια εφάπαξ δόση ιμπρουτινίμης¹³. Οι συμμετέχοντες είχαν υποβληθεί σε τρεις προηγούμενες χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στο 68% των ασθενών με το 21% να παρουσιάζει ολική ανταπόκριση. Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν 17.5 μήνες κατά μέσο όρο. Επίσης, παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις μεταξύ ασθενών με κλινικούς παράγοντες ρίσκου σχετιζόμενους με ανθεκτικότητα. Η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 13.9 μήνες. Το 58% των ασθενών επιβίωσε στους 18 μήνες. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σημαντικά καλύτερα από αυτά που επιφέρουν οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές διάσωσης. Οι πιο συνήθεις παρενέργειες ήταν ήπια διάρροια, κόπωση και ναυτία. Ένας μικρός αριθμός ασθενών παρουσίασε σοβαρές αιματολογικές παρενέργειες.

Οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιμπρουτινίμη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ως μια αποτελεσματική και λιγότερη τοξική θεραπευτική επιλογή γι' αυτούς τους ασθενείς. Λόγω των ήπιων παρενεργειών μπορεί να είναι εφικτός ο συνδυασμός της με άλλες θεραπείες όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα για περαιτέρω ενίσχυση της αποτελεσματικότητας.

Μελέτη αναγνωρίζει νέα μοριακή υποομάδα αιματολογικών καρκίνων και υποσχόμενες επιλογές εξατομικευμένης θεραπείας. Η μοριακή αιτιολογία των περισσότερων αιματολογικών καρκίνων είναι άγνωστη. Μια μελέτη γενωμικής ανάλυσης ανέφερε σημαντικές γονιδιακές αλλαγές σε δύο τέτοιους νόσους – χρόνια ουδετεροφιλική αναιμία (ΧΟΑ) και άτυπη ΧΜΛ (αρνητικό BCR-ABL1) – δίδοντας νέες προοπτικές για στοχευμένες θεραπείες¹⁴.

Στη μελέτη διερευνήθηκαν δείγματα κυττάρων λευχαιμίας από 27 ασθενείς και παρατηρήθηκαν δεδομένες μεταλλάξεις στο γονίδιο CSF3R (colony stimulating factor 3 receptor) σε 16 ασθενείς (59%). Αναγνωρίστηκαν δύο κατηγορίες μεταλλάξεων του CSF3R, με τη καθμία να σχετίζεται με δύο διαφορετικά μονοπάτια: SRC family-TNK2 και JAK. Η εργαστηριακή διερεύνηση διαφόρων αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs) σε κύτταρα λευχαιμίας με θετικό CSF3R έδειξε ότι ο αναστολέας του TNK2 δασατινίμη (dasatinib) και ο αναστολέας του JAK ρουξολιτινίμη (ruxolitinib) μπλόκαραν την αύξηση των κυττάρων που είχαν δεδομένες μεταλλάξεις του CSF3R. Στη συνέχεια διερευνήθηκε εάν η ρουξολιτινίμη είχε αντικαρκινικές επιδράσεις στους ασθενείς. Ένας ασθενής με λευχαιμία με ενεργή μετάλλαξη του JAK παρουσίασε σημαντική κλινική βελτίωση μετά από θεραπεία με ρουξολιτινίμη.

Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ΧΜΛ και ΧΟΑ με θετικό CSF3R αντιπροσωπεύουν μια νέο μοριακή υποομάδα των αιματολογικών καρκίνων. Η ενσωμάτωση της διερεύνησης της μετάλλαξης CSF3R στα διαγνωστικά κριτήρια αυτών των νόσων θα βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από δεδομένα TKIs.

Πρώιμα αποτελέσματα μελέτης δείχνουν ότι τροποποιημένα engineered T-cells είναι αποτελεσματικά στην επιθετική, ανθεκτική ΟΛΛ. Ασθενείς με ανθεκτική ΟΛΛ έχουν φτωχή πρόγνωση παρά τη χρήση εντατικών θεραπειών. Ένας νέος τύπος ανοσοθεραπείας (chimeric antigen receptor-modified T cells) έδειξε υποσχόμενη δράση σε ασθενείς με ΧΛΛ. Πρώιμα αποτελέσματα μικρής μελέτης υποδεικνύουν ότι αυτή η θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ενήλικες με υποτροπιά-

ζουσα, ανθεκτική ΟΛΛ. Η θεραπεία αυτή εμπλέκει την συλλογή Τ-κυττάρων από τον ασθενή, τη γενετική τροποποίησή τους στο εργαστήριο έτσι ώστε να μπορούν να προσκολληθούν σε δεδομένες πρωτεΐνες στα καρκινικά κύτταρα του ασθενούς, να αυξάνουν τα τροποποιημένα σε μεγάλους αριθμούς και να τα επαναχορηγούν στον ασθενή.

Στη μελέτη, οι πέντε συμμετέχοντες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΟΛΛ (B-cell) παρουσίασαν σύντομα ολική ανταπόκριση με ανοσοθεραπεία αυτού του τύπου (σε ένα ασθενή, παρατηρήθηκε ύφεση 8 ημέρες μετά τη λήψη της θεραπείας)¹⁵. Τέσσερις ασθενείς ακολούθως υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (stem cell). Ένας εξ αυτών απεβίωσε 2 μήνες μετά τη λήψη της ανοσοθεραπείας, και οι άλλοι τρεις ήταν σε ύφεση κατά την δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Ο 5^{ος} ασθενής παρουσίασε υποτροπή 90 ημέρες μετά την ανοσοθεραπεία. Η θεραπεία ήταν καλώς ανεκτή.

Νέα μεθοδολογία μπορεί να βελτιώνει τα αποτελέσματα μεταμόσχευσης ομφαλοπλάκουντιακού(ΟΠ) αίματος σε ενήλικες με αιματολογικό καρκίνο υψηλού ρίσκου¹⁶. Κατά την διάρκεια κλασικής μεταμόσχευσης, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν δύο μονάδες ΟΠ αίματος (αίμα από δύο διαφορετικούς ομφάλιους λώρους) σε μια προσπάθεια να επιταχύνουν τη μεταμόσχευση. Στη μελέτη, για την αύξηση του αριθμού των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (stem cells), χορηγήθηκε μια μονάδα ΟΠ αίμα και ενισχύθηκε η αύξηση των επιπλέον ΟΠ κυττάρων στο εργαστήριο με την προσθήκη ενός άλλου τύπου κυττάρων, των μεσενχυματικών. Μετά από 2 εβδομάδες, 31 ασθενείς έλαβαν αυτά τα καλλιιεργημένα κύτταρα μαζί με μια δεύτερη μονάδα συμβατού, μη καλλιιεργημένου ΟΠ αίματος. Στη συνέχεια αξιολογήθηκε ο μέσος χρόνος έως την μεταμόσχευση.

Οι επιτυχείς μεταμοσχεύσεις αυτής της ομάδας ασθενών συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα 80 ασθενών ιστορικής ομάδας ελέγχου, οι οποίοι είχαν λάβει δύο μονάδες μη καλλιιεργημένου ΟΠ αίματος. Ο μέσος χρόνος έως τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικά μικρότερος στη μελέτη σε σύγκριση με αυτά της ιστορικής ομάδας (15 v 21 ημέρες για τα ουδετερόφιλα και 42 v 49 ημέρες για τα αιμοπετάλια). Αυτό οδήγησε και σε ταχύτερη ανάρρωση των ασθενών

της μελέτης. Τα ποσοστά των σοβαρών παρενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

Τα ευρήματα δείχνουν ότι αυτή η νέας μέθοδος είναι ασφαλής και αποτελεσματική, ενώ φαίνεται να βελτιώνει τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με τη στάνταρντ μέθοδο. Μελέτη η οποία συγκρίνει τις δύο μεθόδους βρίσκεται υπό εξέλιξη.

Εγκρίθηκαν από τονFDA δύο νέα φάρμακα για ασθενείς με ΧΜΛ. Εγκρίθηκε το omacetaxine mepesuccinate για ασθενείς με χρόνια ή ΧΜΛ επιταχυνόμενης φάσης, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από δύο τουλάχιστον TKIs¹⁷. Στη μελέτη το 14-18% των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με omacetaxine mepesuccinate.

Επίσης, εγκρίθηκε το ponatinib για ασθενείς με ΧΜΛ, χρόνιας φάσης, επιταχυνόμενης φάσης ή βλαστικής φάσης, που παρουσίαζαν ανθεκτικότητα ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με TKI και για ασθενείς με ΟΛΛ, θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια¹⁸. Η έγκριση δόθηκε βάση αποτελεσμάτων μιας πολυκεντρικής, διεθνούς, κλινικής μελέτης με 449 ασθενείς από τους οποίους το 54% ανταποκρίθηκε στο ponatinib.

Εγκρίθηκε από τονFDA η pomalidomide για ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Ο παράγοντας εγκρίθηκε για ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι παρουσιάζουν πρόοδο νόσου παρά την λήψη δύο προηγούμενων θεραπειών συμπεριλαμβανομένων των lenalidomide και bortezomib¹⁹.

Εγκρίθηκε από τονFDA η lenalidomide για ασθενείς με λέμφωμα mantle cell. Ο παράγοντας εγκρίθηκε για ασθενείς με λέμφωμα mantle cell που παρουσίαζαν πρόοδο νόσου ή υποτροπή παρά τη λήψη δύο προηγούμενων θεραπειών συμπεριλαμβανομένου του bortezomib²⁰. Η έγκριση βασίστηκε σε αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης με 134 ασθενείς, από τους οποίους το 26% ανταποκρίθηκε ενώ το 7% παρουσίασε ολική ανταπόκριση.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η χρήση της ταμοξιφαίνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μειώνει σημαντικά το ρίσκο υποτροπής και θανάτου από καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών φάσεως II υποδεικνύουν ότι η λήψη ταμοξιφαίνης

για 10 έτη αντί για 5 όπως προτείνεται έως τώρα, μειώνει περαιτέρω το ρίσκο υποτροπής και θανάτου από καρκίνο του μαστού. Και στις δύο μελέτες γυναίκες με καρκίνο μαστού με θετικό ER, οι οποίες λάμβαναν ταμοξιφαίνης για 5έτη τυχαίοι ήθηκαν για να συνεχίσουν τη λήψη ταμοξιφαίνης για άλλα 5 έτη ή να τη διακόψουν.

Στη πρώτη μελέτη ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter), 3.248 γυναίκες τυχαίοι ήθηκαν για να λάβουν ταμοξιφαίνη για 10 χρόνια ενώ 3.418 διέκοψαν τη θεραπεία στη 5ετία. Παρατηρήθηκαν μειωμένα ποσοστά υποτροπών και θανάτων στην ομάδα με τη 10ετή χρήση σε σύγκριση με την ομάδα της 5ετους χρήσης της ταμοξιφαίνης (18% v 20.8% και 9.6% v 11.6% αντίστοιχα)²¹. Το συνολικό ποσοστό θνητότητας ήταν επίσης χαμηλότερο για την ομάδα με τη 10ετή χρήση (18.6% v 21.1%).

Στη δεύτερη μελέτη, τη TTom (Adjuvant Tamoxifen: To Offer More?) 5.000 βρετανίδες παρακολούθηθηκαν για πάνω από 10 χρόνια μετά την τυχαίοι ήση για διακοπή ή συνέχιση της θεραπείας με ταμοξιφαίνη²². Η διάρκεια της θεραπείας είχε χαμηλή επίδραση στην υποτροπή ή στην θνητότητα στο 5^ο έως και 9^ο έτος μετά τη διάγνωση. Κατά την δεύτερη δεκαετία μετά τη διάγνωση, οι γυναίκες που συνέχισαν την ταμοξιφαίνη για 10 χρόνια είχαν χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής κατά 25% και χαμηλότερη θνητότητα από καρκίνο του μαστού κατά 23% σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν ταμοξιφαίνης για 5 έτη. Στη μελέτη, η 10ετή λήψη ταμοξιφαίνης δεν είχε σημαντική επίδραση στη συνολική θνητότητα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, υποδεικνύεται ότι η λήψη ταμοξιφαίνης για μεγαλύτερο διάστημα μειώνει την υποτροπή για αρκετά χρόνια μετά τη διάγνωση. Πιθανά, τα ευρήματα αλλάξουν την αντιμετώπιση γυναικών με καρκίνο μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, κάτι που αφορά ιδιαίτερα και τις νεαρές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό ρίσκο υποτροπής.

Η εβδομαδιαία επικουρική πακλιταξέλη (paclitaxel) έχει συγκρίσιμη επίδραση αλλά λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με τη χορήγησή της ανά δύο εβδομάδες. Η πακλιταξέλη χορηγείται είτε εβδομαδιαίως σε χαμηλότερη δόση ή κάθε 2

εβδομάδες σε υψηλότερη δόση. Μια τυχαίοι ήμένη μελέτη φάσεως II αξιολόγησε για πρώτη φορά την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες αυτών των δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων σχημάτων²³.

Η μελέτη αναφέρει ότι μεταξύ των 2.716 συμμετεχόντων, τα δύο σχήματα επέφεραν ισοδύναμη 5ετή επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (82% και 81% για την εβδομαδιαία και την ανά δύο εβδομάδες χορήγηση αντίστοιχα). Υπήρχαν διαφορές στον τύπο και τη σοβαρότητα των παρενεργειών. Το χορηγούμενο ανά 2 εβδομάδες σχήμα σχετίστηκε με μια ελαφρά υψηλότερη συχνότητα αλλεργικών αντιδράσεων (1.4% v 0.6%), μυοσκελετικό άλγος (11% v 3%) και περιφερική νευροπάθεια (17% v 10%) σε σύγκριση με το εβδομαδιαίο σχήμα, στο οποίο παρατηρήθηκαν, αναμενόμενες, χαμηλότερες αιματολογικές μετρήσεις, διότι αυτή η προσέγγιση δεν περιλαμβάνει θεραπεία ενίσχυσης των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα ευρήματα πιθανά ενεργοποίησαν πολλούς ιατρούς προς χρήση του εβδομαδιαίου σχήματος.

Έγκριση από τον FDA της ado-τραστοζουμάμπης emtansine για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με θετικό EGFR-2. Ο παράγοντας εγκρίθηκε ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με θετικό EGFR-2 (HER2), οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε τραστοζουμάμπη και ταξάνη²⁴. Ο παράγοντας αποτελείται από δύο αντικαρκινικά φάρμακα τη τραστοζουμάμπη (anti-HER2 antibody) και το χημειοθεραπευτικό emtasine. Η έγκριση βασίστηκε σε μια τυχαίοι ήμένη, πολυκεντρική κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 991 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με θετικό HER2²⁵.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Νέο πειραματικό φάρμακο μπλοκάρει την αύξηση κυττάρων γλιωώματος που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο IDH1. Δεδομένα προκλινικής μελέτης αναφέρουν ότι ένα νέο πειραματικό φάρμακο μπορεί να αντιστρέψει τις επιδράσεις του μεταλλάξιμου IDH1²⁶. Ο παράγοντας, AGI-5198, μπλόκαρε επιλεκτικά μια παραλλαγή του IDH1 με μια δεδομένη μετάλλαξη σε κύτταρα γλιωώματος που αναπτύχθηκαν στο εργαστήριο. Το μπλοκάρισμα διέ-

κοψε τη λειτουργία του ανώμαλου ενζύμου IDH1, έτσι ώστε να μην παράγει περαιτέρω R-2 hydroxyglutarate, ένα μεταβολίτη που ενισχύει την καρκινική ανάπτυξη. Αυτό στη συνέχεια οδήγησε σε έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική διαφοροποίηση. Παρότι το μπλοκάρισμα του μεταλλαγμένου IDH1 επιβράδυνε την ανάπτυξη των κυττάρων γλιωμάτος τα οποία είχαν τη δεδομένη μετάλλαξη στο IDH1, δεν είχε καμία επίδραση στην αύξηση των κυττάρων γλιωμάτος με φυσιολογικό (άγριο τύπο) IDH1. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το μεταλλαγμένο IDH1 μπορεί να στοχευθεί θεραπευτικά.

Γενωμική ανάλυση αναγνωρίζει υποτροπιάζουσες μεταλλάξεις σε μηνιγγίωμα, εκ των οποίων κάποιες πιθανά να αντιμετωπίζονται με τις υπάρχουσες θεραπείες. Μια ευρεία γενωμική μελέτη αναγνώρισε αρκετές νέες μεταλλάξεις σε ένα συνήθη υποτύπο μηνιγγιώματος²⁷.

Πραγματοποιήθηκε γενωμική ανάλυση 300 δειγμάτων μηνιγγιώματος non -NF2, -ένας υποτύπος που συναντάται στις μισές περίπου περιπτώσεις μηνιγγιώματος. Οι περιπτώσεις μηνιγγιώματος της μελέτης ήταν κυρίως χαμηλού grade, με χρωμοσωματική σταθερότητα, και εντόπιση στο ενδιάμεσο κρανίο. Μεταλλάξεις του γονιδίου TRAF7 ήταν παρούσες στο ένα τέταρτο των μηνιγγιωμάτων non-NF2. Αυτές οι μεταλλάξεις συχνά συμπίπτουν με μεταλλάξεις σε δύο άλλα γονίδια, τα KLF4 και AKT1. Το 5% περίπου των ασθενών είχαν μεταλλάξεις στο γονίδιο SMO. Αυτά τα τέσσερα γονίδια εμπλέκονται σε διαφορετικά βιολογικά μονοπάτια τα οποία συνδέονται με την ανάπτυξη του καρκίνου. Τα ευρήματα παρέχουν νέα δεδομένα για την βιολογία του μηνιγγιώματος, αναγνωρίζουν νέους μοριακούς υποτύπους και ανοίγουν νέους δρόμους για στοχευμένη θεραπεία. Κάποιες από τις μεταλλάξεις μπορεί να αντιμετωπίζονται με στοχευμένα φάρμακα που βρίσκονται σε κλινική διερεύνηση (π.χ. αναστολείς του AKT).

Εκτενής μοριακή ανάλυση αναγνωρίζει έξι διαφορετικές υποομάδες γλιιοβλάστωματος σε όλο το ηλικιακό φάσμα. Πρόσφατα αναγνωρίστηκαν μοριακές διαφορές κατά ηλικία, οι οποίες υποδεικνύουν ότι το παιδιατρικό γλιιοβλάστωμα είναι βιολογικά διαφορετικό από αυτό των ενηλίκων. Τα δε-

δομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν από αποτελέσματα μιας εκτενούς μοριακής ανάλυσης γλιιοβλάστωμάτων από 77 ενήλικες και 59 παιδιά και από συμπληρωματικά δεδομένα γενωμικών αναλύσεων 74 ενηλίκων με γλιιοβλάστωμα από τη βάση δεδομένων TCGA²⁸.

Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το γλιιοβλάστωμα μπορεί να ταξινομηθεί σε έξι βιολογικές υποομάδες, οι οποίες δεν φαίνονται διαφορετικές στην ανάλυση του ιστού στο μικροσκόπιο. Οι έξι υποομάδες διαφέρουν στο μοντέλο μεθυλίωσης του DNA, το οποίο σχετίζεται με μεταλλάξεις σε δεδομένα γονίδια, αλληλαγές στον αριθμό των γονιδιακών αντιγράφων, και σημαντικές κλινικές παραμέτρους. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι το 30-40% των παιδιατρικών ασθενών και των νεαρών ενηλίκων έχουν υποτροπιάζουσες και αμοιβαία αποκλειόμενες μεταλλάξεις σε όποιο από τα γονίδια H3F3A ή IDH1 καθώς και στο μοντέλο μεθυλίωσης του DNA, επιβεβαιώνοντας ότι το παιδιατρικό γλιιοβλάστωμα είναι διαφορετικό από αυτό των ενηλίκων. Επίσης, ανιχνεύθηκαν δύο διαφορετικές μεταλλάξεις του H3F3A σε αυτούς τους ασθενείς, η καθεμία σχετιζόμενη με ένα διαφορετικό μοντέλο μεθυλίωσης του DNA και δεδομένη ανατομική θέση του όγκου. Η μελέτη παρέχει νέα δεδομένων για την βιολογία του γλιιοβλάστωματος, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νέων προγνωστικών βιοδεικτών και θεραπειών για δεδομένες υποομάδες.

Αποτελέσματα δύο κλινικών μελετών περιγράφουν τα οφέλη της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με ολιγοδενδρογλιόωμα. Η χημειοθεραπεία προσφέρει όφελος στο ολιγοδενδρογλιόωμα, δεν είναι όμως ξεκάθαρο εάν η προσθήκη της ακτινοθεραπείας θα παρατείνει τη συνολική επιβίωση. Αποτελέσματα δύο μελετών υποδεικνύουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου και παρατείνει την επιβίωση, παρότι το όφελος μπορεί να περιορίζεται σε ασθενείς με συνδιαγραφές του 1p/19q. Στην πρώτη μελέτη, ασθενείς με ολιγοδενδρογλιόωμα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν PCV (procarbazine, lomustine, vincristine) ακολουθούμενη άμεσα από ακτινοθεραπεία (148 ασθενείς) ή ακτινοθεραπεία μόνη της (143 ασθενείς)²⁹. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα των

11.3 ετών. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (4.6 έτη για τη συνδυασμένη θεραπεία ν 4.7 έτη για την ακτινοθεραπεία). Ανάλυση μια υποομάδας 126 ασθενών με συνδιαγραφή του 1p/19q αναφέρει ότι επιβίωσαν πολύ περισσότερο από άλλους ασθενείς, ανεξάρτητα από τη θεραπεία που έλαβαν. Η μέση επιβίωση αυτών των ασθενών ήταν 14.7 έτη για τη συνδυασμένη θεραπεία και 7.3 έτη για την ακτινοθεραπεία. Για ασθενείς χωρίς συνδιαγραφές του 1p/19q δεν υπήρχαν διαφορές στη μέση επιβίωση αναφορικά με τα θεραπευτικά σκέλη. Τα ευρήματα υποστηρίζονται και από τα αποτελέσματα μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών με ολιγοδενδρογλιώμα άλλης μελέτης φάσεως III³⁰.

Στη δεύτερη μελέτη, 368 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ολιγοδενδρογλιώμα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από PCV. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα των 11.7 ετών. Η συνολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερης πρόόδου νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για ασθενείς που έλαβαν τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνη της (42.3 ν 30.6 μήνες, και 24.3 ν 13.3 μήνες αντιστοίχως). Οι 80 ασθενείς με συνδιαγραφές του 1p/19q φαίνεται να ωφελήθηκαν τα μέγιστα από την συνδυασμένη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών θα αλλάξουν την αντιμετώπιση των ασθενών με ολιγοδενδρογλιώμα με συνδιαγραφές του 1p/19q με τη χρήση ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας αντί της ακτινοθεραπείας μόνη της.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Η οκτρεοτίδη LAR παρατείνει τη συνολική επιβίωση σε κάποιους ασθενείς με μια σπάνια μορφή γαστρεντερικού καρκίνου. Μια παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι η οκτρεοτίδη LAR παρατείνει σημαντικά το χρόνο έως πρόόδου νόσου σε ασθενείς με μεταστατικούς νευροενδοκρινείς όγκους του μεσοκοίου. Μια νέα μελέτη, η οποία αφορά τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών της παλαιότερης μελέτης, αναφέρει ότι η οκτρεοτίδη LAR παρατείνει τη συνολική επιβίωση σε μια υποομάδα ασθενών³¹. Από το 2001-2008, 85 ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν placebo ή οκτρεοτίδη LAR. Οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου κατά τη λήψη placebo έλαβαν στη συνέχεια οκτρεοτίδη LAR.

Τον Ιανουάριο του 2013 η μέση επιβίωση στην ομάδα placebo ήταν 84 μήνες, η οποία δεν είχε επιτευχθεί στην ομάδα με την οκτρεοτίδη LAR, που σημαίνει ότι η συνολική επιβίωση σε αυτό το σκέλος θα ξεπεράσει του 84 μήνες, όμως απαιτείται περαιτέρω παρακολούθηση για να προσδιοριστεί η μέση συνολική επιβίωση σε αυτό το σκέλος. Το φάρμακο ωφέλησε τους ασθενείς με ηπατική, από τη νόσο, επιβάρυνση κατά περίπου 10% από την ένταξη στη μελέτη. Σε αυτή τη ομάδα των 64 ασθενών, η μέση συνολική επιβίωση ήταν 80.5 μήνες για την ομάδα placebo ενώ δεν είχε επιτευχθεί από την ομάδα με την οκτρεοτίδη LAR. Η οκτρεοτίδη LAR δεν υπερέβη τη συνολική επιβίωση στην υποομάδα με την υψηλή ηπατική επιβάρυνση.

Το όφελος της οκτρεοτίδη LAR σε ασθενείς με midgut νευροενδοκρινείς όγκους αποτελεί θέμα συζήτησης για αρκετό καιρό. Αυτά τα αποτελέσματα θα ενεργοποιήσουν πολλούς ιατρούς να χρησιμοποιήσουν την οκτρεοτίδη LAR, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλή ηπατική επιβάρυνση.

Θεραπεία διατήρησης με καπεσιταμίνη (capecitabine) και μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) παρατείνει τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με ανεγχείρητο μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και μπεβασιζουμάμπης είναι η στάνταρντ θεραπεία 1^{ns} γραμμής για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Πάντως υπάρχει αντιπαράθεση σχετικά με τη βέλτιστη χρήση αυτών των παραγόντων για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας.

Για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα, διενεργήθηκε μελέτη φάσεως III στην οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας διατήρησης με καπεσιταμίνη και μπεβασιζουμάμπη έναντι παρατήρησης σε 558 ασθενείς με ανεγχείρητο μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου χωρίς πρόοδο νόσου μετά από 6 κύκλους εισαγωγικής θεραπείας με CAPOX-B (capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab)³². Στην ομάδα με τη θεραπεία διατήρησης παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση το χρόνου έως προ-

όδου νόσου σε σύγκριση με την ομάδα παρατήρησης (7.1 v 4.1 μήνες). Σε πρόοδο νόσου οι ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν CAPOX-B, η οποία προσωρινά επιβράδυνε την εξέλιξη της νόσου. Ο χρόνος έως πρόοδο νόσου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με τη θεραπεία διατήρησης (11.5 v 15.4 μήνες), όπως και η μέση επιβίωση (21.7 v 17.9 μήνες) σε σύγκριση με την ομάδα παρατήρησης. Η τοξικότητα ήταν ελάχιστη στην ομάδα με τη θεραπεία διατήρησης. Η μελέτη αυτή καθιερώνει την καπεσιταμίνη και μπεβασιζουμάμνη ως τη στάνταρντ θεραπεία διατήρησης στον καρκίνο του παχέως εντέρου.

Ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου με μεταλλάξεις του NRAS είναι άπιθανο να ωφεληθούν από την πανιτουμουμάμνη (panitumumab). Η διερεύνηση για μεταλλάξεις του KRAS πραγματοποιείται σε τακτική βάση έτσι ώστε να αποφασισθεί η χορήγηση πανιτουμουμάμνης.

Νέα μελέτη υποδεικνύει ότι μεταλλάξεις σε μια σχετική πρωτεΐνη, την NRAS, επίσης εμπλέκονται στην αποτελεσματικότητα της πανιτουμουμάμνης³³. Σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από μια μελέτη φάσεως III στην οποία συγκρίθηκε η πανιτουμουμάμνη συν FOLFOX (infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) με FOLFOX, αξιολογήθηκε η επίδραση δεδομένων μεταλλάξεων στα γονίδια KRAS, NRAS, BRAF στη συνολική επιβίωση 641 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Μεταξύ 512 ασθενών χωρίς μεταλλάξεις στα γονίδια NRAS ή KRAS, η προσθήκη πανιτουμουμάμνης βελτίωσε τη μέση συνολική επιβίωση (26.0 v 20.2 μήνες) και τη μέση επιβίωσης έως πρόοδο νόσου (10.1 v 7.9 μήνες). Δεν παρατήθηκε όφελος με τη πανιτουμουμάμνη για ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια NRAS ή KRAS. Ουσιαστικά, οι ασθενείς με αυτές τις μεταλλάξεις παρουσίασαν πρόοδο νόσου με την συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο FOLFOX (συνολική επιβίωση: 15.6 v 19.2 μήνες αντίστοιχα). Σε αυτή την ανάλυση οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF δεν σχετίστηκαν με την επιβίωση. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς πρέπει να διερευνώνται για μεταλλάξεις KRAS και NRAS, πριν τη λήψη πανιτουμουμάμνης προς αποφυγή των παρενεργειών και του κόστους μιας δυννητικά αναποτελεσματικής

θεραπείας. Περίπου το 40% των ασθενών έχουν μεταλλάξεις KRAS και 10% έχουν μεταλλάξεις στο NRAS.

Μεγάλη μελέτη φάσεως III καθιερώνει μια νέα στάνταρντ θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Η χημειοθεραπεία με γεμισιταβίνη αποτελεί στάνταρντ θεραπεία για τον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος. Η προσθήκη άλλων φαρμάκων, όπως ερλοτινίμνη ή καπεσιταμίνη βοηθά κάποιους ασθενείς να επιβιώσουν περισσότερο. Ευρήματα από μια μεγάλη παγκόσμια μελέτη καθιερώνει ένα νέο συνδυασμό της γεμισιταβίνης γι' αυτή την ομάδα των ασθενών³⁴. Στη μελέτη 861 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις τυχαιοποιήθηκαν να για λάβουν nab-πακλιταξέλη συν γεμισιταβίνη ή γεμισιταβίνη. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανταπόκριση (23% v 7%), μέση συνολική επιβίωση (8.5 v 6.7 μήνες) και επιβίωση ελεύθερης πρόοδο νόσου (5.5 v 3.7 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν τη μονοθεραπεία. Τα αποτελέσματα καθιερώνουν την γεμισιταβίνη συν nab-πακλιταξέλη ως μια νέα στάνταρντ θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων το FDA έδωσε ενέκρινε τη nab-πακλιταξέλη για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος³⁵.

Μετεγχειρητική θεραπεία με S-1 μειώνει τις υποτροπές και παρατείνει την επιβίωση σε asiάτες ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Ενδιάμεση ανάλυση από μια μελέτη φάσεως III με 385 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος σταδίου I έως III, υπέδειξε ότι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας ο S-1, βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση σε σχέση με τη γεμισιταβίνη σε asiάτες ασθενείς³⁶.

Η μελέτη διενεργήθηκε στην Ιαπωνία, Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μετεγχειρητικά γεμισιταβίνη ή S-1. Οι ασθενείς που έλαβαν S-1 είχαν μειωμένο ρίσκο κατά 44% να αποβιώσουν σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη γεμισιταβίνη. Η 2ετής επιβίωση ήταν 70% και 53% για το S-1 και τη γεμισιταβίνη αντίστοιχα. Το ποσοστό των υποτροπών ήταν χαμηλότερο με το S-1. Η 2ετής επιβίωση ελεύθερης υποτροπής ήταν 49% και 29% αντίστοιχα για το S-1 και τη γεμισιταβίνη. Τα ευρή-

ματα υποδεικνύουν ότι το S-1 είναι ανώτερο από τη τρέχουσα στάνταρντ επικουρική θεραπεία, εγείροντας σκέψεις για την καθέρωση του S-1 ως τη νέα στάνταρντ θεραπεία.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το φάρμακο πολυστόχευσης καμποζαντινίμη (ca-bozantinib) έχει εντυπωσιακή αντικαρκινική δράση σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η καμποζαντινίμη μπλοκάρει τις MET και VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), δυο πρωτεΐνες οι οποίες έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του ευνουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη. Σε μια πρώτη μελέτη εισήληθαν 171 ασθενείς με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη³⁷. Όλοι έλαβαν καμποζαντινίμη στις πρώτες 12 εβδομάδες. Εννέα (5%) από τους ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη ανταπόκριση μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες, 127 (75%) είχαν σταθερή νόσο και 18 (11%) παρουσίασαν πρόοδο νόσου. Για να διερευνηθεί εάν η συνέχιση της καμποζαντινίμης επιβραδύνει την πρόοδο νόσου, 31 από τους άνδρες με σταθερή νόσο στις 12 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν καμποζαντινίμη ή placebo. Σε αυτή την υποομάδα, η καμποζαντινίμη παρέτεινε σημαντικά την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (23.9 v 5.9 εβδομάδες για το placebo). Λόγω αυτών των αποτελεσμάτων η μελέτη σταμάτησε νωρίτερα, και 57 ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία.

Παρατηρήθηκε ότι η καμποζαντινίμη είχε σημαντική επίδραση στη συρρίκνωση των οστικών μεταστάσεων και στη μείωση του οστικού άλγους. Κατά την εντάξει της μελέτης, 149 ασθενείς είχαν οστικές μεταστάσεις. Μετά τη θεραπεία οι οστικές βλάβες συρρικνώθηκαν βάσει σπινθηρογραφήματος οστών σε 79 (68%) των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση των μεταστατικών εσίων στο 12% των ασθενών. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του οστικού άλγους στο 67% των ανδρών και μείωση ή διακοπή της αναλγητικής αγωγής στο 56% των ασθενών. Άνω του 70% των ασθενών είχε συρρίκνωση βλαβών μαλακών μορίων.

Αναδρομική μελέτη δεδομένων από μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II με καμποζαντινίμη

σε 144 ασθενείς με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη που παρουσίασαν πρόοδο νόσου παρά την προηγούμενη θεραπεία με δοσεταξέλη, έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ της ολικής επιβίωσης και μείωσης των οστικών μεταστάσεων, βάσει σπινθηρογραφήματος, μείωση της έντασης του άλγους και μείωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων³⁸. Οι δύο μελέτες φάσεως II χρησιμοποίησαν ημερήσια δόση καμποζαντινίμης των 100mg, η οποία σχετίστηκε με σοβαρές παρενέργειες σε κάποιους ασθενείς, και ακόλουθη μείωση της δοσολογίας. Για να προσδιοριστεί εάν οι χαμηλότερες δόσεις θα μείωναν τις παρενέργειες διατηρώντας την αποτελεσματικότητα το φαρμάκου, μια άλλη μελέτη διερεύνησε τρεις χαμηλότερες δόσεις καμποζαντινίμης (60, 40, 20mg)³⁹. Η δοσολογία των 40mg σχετίστηκε με σημαντική μείωση των οστικών μεταστάσεων βάσει σπινθηρογραφήματος και ήταν καλύτερα ανεκτή από τη δοσολογία των 100mg. Τα αποτελέσματα αυτά κατεύθυναν το σχεδιασμό δυο μελετών φάσεως II σε εξέλιξη, οι οποίες αξιολογούν την επίδραση της καμποζαντινίμης στη συνολική επιβίωση ασθενών με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη.

Πρότυπο μοντέλο έρευνας αναγνωρίζει τη μοριακή βάση του ανθεκτικού σε ανδρογονικό αποκλεισμό καρκίνο του προστάτη. Για την απόκτηση περισσότερων γνώσεων σχετικά με τις υποκείμενες μοριακές αλληλαγές του ευνουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη, ξεκίνησε μια πρότυπη προσέγγιση: ενσωματώθηκαν δεδομένα από γονιδιακά τροποποιημένα μοντέλα πειραματόζων καρκίνου του προστάτη με κλινικά δεδομένα από δείγματα ιστού ανδρών με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη⁴⁰. Στη μελέτη χορηγήθηκε θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε εκατοντάδες γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα. Η παρακολούθηση έγινε με PET ή/και ΜΤ, και πραγματοποιήθηκαν γονιδιακές, μοριακές και παθολογοανατομικές αναλύσεις των όγκων τους, οι οποίες οδήγησαν στην αναγνώριση υπογραφής τριών γονιδίων (XAF1, XIAP, SRD5A1), προγνωστικής του ευνουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη. Επίσης, συνδυασμένο μπλοκάρισμα του XIAP και SRD5A1 και μονοπατιών υποδοχέων ανδρογόνων με στοχευμένα φάρμακα αντίστρεψαν την ανθεκτικότητα στη θεραπεία αν-

δρογονικού αποκλεισμού. Στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε ότι η ίδια υπογραφή σχετίστηκε με ανθεκτικότητα σε θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς. Τα αποτελέσματα βοηθούν στην ταξινόμηση των ασθενών σε κλινικές μελέτες βάσει γονιδιακών και μοριακών κριτηρίων και μπορεί να ανοίγουν δρόμους για την ανάπτυξη νέων εξατομικευμένων θεραπειών για ασθενείς με καρκίνο του προστάτου τελικού σταδίου.

Η παζοπανίμη (pazopanib) και η σουνιτινίμη (sunitinib) έχουν παρόμοια επίδραση στο μεταστατικό καρκίνο του νεφρού όμως η σουνιτινίμη έχει περισσότερες παρενέργειες. Δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα μελέτης από την πρώτη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σουνιτινίμης έναντι της παζοπανίμης σε αυτούς τους ασθενείς⁴¹. Στη μελέτη φάσεως III, 1.110 ασθενείς με διαυγοκυτταρικό μεταστατικό καρκίνο του νεφρού τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν παζοπανίμη ή σουνιτινίμη. Τα αποτελέσματα για την ομάδα της παζοπανίμης έναντι της σουνιτινίμης είναι αντίστοιχα: συρρίκνωση του όγκου (31% v 24%), πρόοδος νόσου (60% v 58%) και συγκρίσιμες επιβιώσεις ελεύθερης προόδου νόσου (8.4 v 9.5 μήνες). Η μέση συνολική επιβίωση δεν είχε σημαντική διαφορά (28.4 μήνες v 29.3 μήνες για τη σουνιτινίμη). Οι ασθενείς με τη σουνιτινίμη είχαν μεγαλύτερη επίπτωση σοβαρής κόπωσης, συνδρόμου πηλαμών πελμάτων καθώς και υψηλότερο ρίσκο για μη φυσιολογικά εργαστηριακά αποτελέσματα (χαμηλές αιματολογικές μετρήσεις). Αντίθετα στην ομάδα με την παζοπανίμη παρατηρήθηκε υψηλότερο ρίσκο μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας. Κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας οι ασθενείς με τη παζοπανίμη είχαν καλύτερη ποιότητας ζωής συγκριτικά με την ομάδα της σουνιτινίμης. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η παζοπανίμη παρέχει όφελος επιβίωσης παρόμοιο με αυτό της σουνιτινίμης όμως σχετίζεται με λιγότερες σοβαρές παρενέργειες που σημαίνει βελτιωμένη ποιότητα ζωής και εξοικονόμηση δαπανών που σχετίζονται με την διαχείριση παρενεργειών.

Νέος αντι-PD-L1 παράγοντας επιδεικνύει υποσχόμενη δράση στον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού. Αναφέρθηκαν αποτελέσματα μελέτης φάσεως I σε εξέλιξη, με το πειραματικό φάρμακο

MPDL3280A σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού με πρόοδο νόσου παρά τις προηγούμενες θεραπείες⁴². Η PD-L1 είναι μια πρωτεΐνη στα καρκινικά κύτταρα την οποία κάποιοι όγκοι χρησιμοποιούν για να αποφεύγουν τις επιθέσεις του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς. Όταν το MPDL3280A προσδένεται στη PD-L1, ο καρκίνος δεν μπορεί πλέον να κρυφτεί από το ανοσοποιητικό σύστημα, επιτρέποντας στα T-κύτταρα να επιτίθενται στον καρκίνο. Σε 53 ασθενείς χορηγήθηκαν τέσσερις διαφορετικές δόσεις του MPDL3280A. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου σε όλες τις δοσολογίες. Οι ανταποκρίσεις βρίσκονταν σε εξέλιξη κατά την ανάλυση των δεδομένων. Οι ανταποκρίσεις σχετίστηκαν με την έκφραση των δεικτών της PD-L1 και της ιντερλευκίνης-17. Στις 24 εβδομάδες θεραπείας, το 50% των ασθενών δεν είχαν ενδείξεις πρόοδος νόσου. Ο παράγοντας είναι καλά ανεκτός και δεν υπήρξαν θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. **Μοριακή ανάλυση αναγνωρίζει δυνητικούς νέους θεραπευτικούς στόχους στο διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού.** Δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα εκτενούς γενωμικής ανάλυσης 400 όγκων διαυγοκυτταρικού καρκίνου του νεφρού. Η μελέτη⁴³ αξιολόγησε κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, γενωμικές αλλαγές, μοντέλα μεθυλίωσης του DNA (επιγενετικές αλλαγές) και υπογραφές του RNA και γενωμικές υπογραφές, και αναγνωρίστηκαν 19 σημαντικά μεταλλαγμένα γονίδια. Τα μονοπάτια VHL/HIF, PI3K/AKT, και μεθυλίωσης του DNA ήταν συχνά μεταλλαγμένα υποδεικνύοντας ότι αυτά τα μονοπάτια μπορεί να είναι θεραπευτικοί στόχοι. Επίσης, αναγνωρίστηκαν αρκετές μοριακές υπογραφές σχετιζόμενες με την επιβίωση. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα των γονιδίων σχετιζόμενα με τον κυτταρικό μεταβολισμό σχετίστηκαν με χειρότερη επιβίωση. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν νέους δρόμους ανάπτυξης στοχευμένων θεραπειών του διαυγοκυτταρικού καρκίνου του νεφρού.

Έγκριση της αμπιρατερόνης (abiraterone acetate) από τον FDA για ασθενείς με προχωρημένο ενδοχόαντο καρκίνο του προστάτη. Ο παράγοντας εγκρίθηκε σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη⁴⁴. Ο παράγοντας μειώνει την παραγωγή τεστοστερόνης. Η έγκριση βασίστηκε σε μελέτη με

1.088 ασθενείς, με τελικού σταδίου ευνοουχοάντοχο καρκίνο προστάτου, οι οποίοι δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία. Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκε αμπιρατερόνη ή placebo σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη. Η μέση συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν αμπιρατερόνη ήταν 35.3 μήνες σε σύγκριση με 30.1 μήνες της ομάδας placebo. Η αμπιρατερόνη είχε εγκριθεί για ασθενείς με καρκίνο προστάτου με πρόοδο νόσου μετά από दोσσεταξέλη. **Έγκριση του ^{223}Ra από τον FDA για ασθενείς με προχωρημένο ευνοουχοάντοχο καρκίνο προστάτου.** Η έγκριση αφορά ασθενείς με ευνοουχοάντοχο καρκίνο προστάτου με συμπτωματικές επώδυνες οστικές μεταστάσεις, χωρίς γνωστή σπληνική μετάσταση⁴⁵. Η έγκριση βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη όπου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά βελτίωση της συνολικής επιβίωσης με τη χορήγηση του ^{223}Ra σε σύγκριση με το placebo (14.0 v 11.2 μήνες)⁴⁶.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Εκτενείς μοριακές αναλύσεις καρκίνου του ενδομητρίου βελτιώνουν την ταξινόμηση, βοηθώντας στην καθοδήγηση για την επιλογή εξατομικευμένης θεραπείας. Τα συστήματα ιστολογικής ταξινόμησης έχουν περιορισμούς στον προσδιορισμό της θεραπευτικής επιλογής και στην καθοδήγηση των ασθενών στα πλαίσια κλινικών μελετών. Για τη βελτίωση αυτού του συστήματος το TCGA Research Network διεξήγαγε μια εκτενή γενωμική και πρωτεωμική ανάλυση 373 καρκίνων του ενδομητρίου, οι οποίοι συμπεριελάμβαναν ενδομητριοειδής καρκίνους χαμηλού και υψηλού grade και ορώδης καρκίνους⁴⁷. Αυτή η μοριακή ταξινόμηση παρέχει επιπλέον υποστήριξη στο τρέχον σύστημα ταξινόμησης που βασίζεται μόνο σε ιστολογική.

Η ανάλυση αναγνώρισε τέσσερις υποκατηγορίες ορώδους και ενδομητριοειδούς καρκίνου βάσει γενωμικών χαρακτηριστικών: υπερμεταλλαγμένο POLE, υπερμεταλλαγμένη μικροδορυφορική αστάθεια, χαμηλό αριθμό αντιγράφων και υψηλό αριθμό αντιγράφων. Το 25% περίπου των όγκων που οι παθολογοανατόμοι ταξινομούσαν ως ενδομητριοειδής καρκίνωμα υψηλού grade είχαν μοριακά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των ορώδων καρκινωμάτων μήτρας, καθώς και συχνές μετα-

λλάξεις του γονιδίου TP53 και αλλαγές του αριθμού γονιδιακών αντιγράφων. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι αυτή η υποομάδα ασθενών με ενδομητριοειδής καρκίνωμα μπορεί να ωφελείται από θεραπευτικές προσεγγίσεις παρόμοιες με αυτές των ορώδων καρκίνων. Τα μοριακά δεδομένα που συλλέχθηκαν παρέχουν επίσης ευκαιρίες για μελλοντικές κλινικές μελέτες και ανάπτυξη φαρμάκων.

Μελέτη φάσεως II αναφέρει υποσχόμενη δράση της σελουμετινίμης (selumetinib) σε καρκίνωμα ωοθηκών. Αποτελέσματα μελέτης φάσεως II αναφέρουν δράση της σελουμετινίμης σε γυναίκες με υποτροπιάζων ορώδες καρκίνωμα ωοθηκών χαμηλού grade⁴⁸. Η σελουμετινίμη μπλοκάρει τις κινάσες MEK1 και MEK2 του μονοπατιού MAPK, το οποίο είναι συχνά μεταλλαγμένο σε αυτή τη νόσο. Στη μελέτη 8 (15%) από τις 52 γυναίκες είχαν μετρήσιμη συρρίκνωση του όγκου και μία, ολική ανταπόκριση. Επίσης, 34 γυναίκες (65%) είχαν σταθερή νόσο. Το φάρμακο ήταν γενικά καλά ανεκτό, χωρίς θανάτους σχετιζόμενους με τη θεραπεία. Παρότι χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για επιβεβαίωση της αναστολής του MEK, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι θεραπείες στόχευσης του μονοπατιού MAPK αποτελούν υποσχόμενη στρατηγική αντιμετώπισης αυτών των ασθενών.

Μελέτη συνδυασμένης θεραπείας με μπεβασιζουμάμμη (bevacizumab) αναφέρει όφελος επιβίωσης για γυναίκες με μεταστατικό ή υποτροπιάζων καρκίνο τραχήλου μήτρας. Σε μελέτη φάσεως⁴⁹ II η οποία διεξήχθη από το Gynecologic Oncology Group, 452 τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ένα από τα δύο στάνταρντ σχήματα ή συνδυασμό όποιων από τα δύο σχήματα με μπεβασιζουμάμμη. Τα δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα ήταν σισπλατίνη και πακλιταξέλη, και τοποτεκάνη και πακλιταξέλη.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των δυο χημειοθεραπευτικών ομάδων όμως η μέση επιβίωση για τις γυναίκες που έλαβαν το συνδυασμό με μπεβασιζουμάμμη ήταν 17.0 μήνες έναντι 13.3 γι' αυτούς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Το ποσοστό συρρίκνωσης του όγκου ήταν υψηλότερο με τη συνδυασμένη θεραπεία σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (48% v 36%). Η μπεβασιζουμάμμη δεν έχει εγκριθεί έως σήμερα

για κανένα γυναικολογικό καρκίνο.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΚΕΦΑΛΗΣ - ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η σοραφενίμπη (sorafenib) επιβραδύνει την ανάπτυξη του ανθεκτικού καρκίνου του θυρεοειδούς.

Σε μελέτη⁵⁰ 417 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, ανθεκτικό στη θεραπεία με ιώδιο, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν σοραφενίμπη ή placebo. Σε πρόοδο νόσου οι ασθενείς της ομάδας placebo μπορούσαν να λάβουν σοραφενίμπη. Η μέση επιβίωση ελεύθερης πρόοδου νόσου στην ομάδα με τη σοραφενίμπη ήταν 10.8 μήνες σε σύγκριση με 5.8 μήνες της ομάδας placebo. Συρρίκνωση του όγκου, της τάξεως του 30% ή παραπάνω, παρατηρήθηκε στο 12% των ασθενών που λάμβαναν σοραφενίμπη και μόνο 0.5% σε αυτούς που λάμβαναν placebo. Επιπλέον το 42% των ασθενών στην ομάδα με τη θεραπεία δεν είχε πρόοδο νόσου για 6 μήνες ή περισσότερο. Απαιτείται μακροπρόθεσμη παρακολούθηση για τον προσδιορισμό της επίδρασης της σοραφενίμπης στη συνολική επιβίωση. Προγραμματίζεται περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της μελέτης για ανεύρεση δεικτών προς αναγνώριση των ασθενών εκείνων που πιθανά ανταποκριθούν στη σοραφενίμπη.

Σύζυγοι ασθενών με καρκίνο του στοματοφάρυγγα θετικό στο HPV δεν έχουν αυξημένες στοματικές HPV λοιμώξεις.

Η μελέτη⁵¹ περιελάμβανε 147 ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα θετικό σε HPV και 83 συντρόφους. Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες και οι σύντροφοι γυναίκες. Συλλήφθηκαν δείγματα εκπλύσεων στόματος κατά την διάγνωση και 1 χρόνο μετά. HPV DNA ανιχνεύθηκε στο 66% των ασθενών κατά την διάγνωση αλλά μόνο το 7% από αυτούς είχε λοίμωξη με HPV 1 χρόνο μετά. Η συνολική επίπτωση της λοίμωξης HPV μεταξύ των συντρόφων ήταν 7.2%. Η επίπτωση μεταξύ των 75 γυναικών συντρόφων ήταν 5%, το οποίο είναι συγκρίσιμο με αυτό των γυναικών στο γενικό πληθυσμό. Η συχνότητα μεταξύ του μικρού αριθμού ανδρών συντρόφων της μελέτης ήταν επίσης παρόμοιος με αυτό των ανδρών στο γενικό πληθυσμό, παρότι ήταν ψηλότερο από αυτό του γυναικείου πληθυσμού. HPV16 ανιχνεύθηκε στο 54% των ασθενών με καρκίνο στοματοφάρυγγος

θετικό σε HPV, μόνο όμως στο 2.7% των γυναικών συντρόφων και σε κανένα από τους άνδρες συντρόφους. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του στοματοφάρυγγος με θετικό HPV παραμένει χαμηλό για άνδρες και γυναίκες συντρόφους ασθενών με καρκίνο του στοματοφάρυγγος θετικό σε HPV.

Γενωμική ανάλυση αναγνωρίζει δυνητικούς νέους στόχους στο πηλακώδες καρκίνωμα κεφαλής - τραχήλου. Στα πλαίσια μελέτης⁵² πραγματοποιήθηκε ανάλυση δειγμάτων όγκων, και αντιστοίχιση τους με υγιείς ιστούς από 120 ασθενείς, για ανίχνευση μεταλλάξεων σε 60 πρωτεϊνικές κινάσες σχετιζόμενες με τον καρκίνο. Ανιχνεύθηκαν νέες μεταλλάξεις και αλληλαγές στον αριθμό γονιδιακών αντιγράφων στο 45% των όγκων, στις οποίες περιλαμβάνονταν τα μονοπάτια FGFR1, FGFR2, DDR2, EPHA2, PI3K. Τα ευρήματα αιτιολογούν περαιτέρω διερεύνηση αυτών των δυνητικών νέων στόχων σε κλινικές μελέτες.

Έγκριση της καμποζαντινίμπης (cabozantinib) από τον FDA για ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Η έγκριση βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη μελέτη⁵³ στην οποία συμμετείχαν 330 ασθενείς με μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, στην οποία παρατηρήθηκε βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερη πρόοδου νόσου.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Γενωμική ανάλυση βοηθά τους ιατρούς στην διαδικασία επιλογής στοχευμένης θεραπείας και ένταξης των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Χίλιοι επτά ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα διερευνήθηκαν για τουλάχιστον μία γενωμική μετάλλαξη και 733 διερευνήθηκαν για όλες τις γνωστές κύριες μεταλλάξεις (10) του καρκίνου του πνεύμονος: KRAS, EGFR, HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, MEK1, NRAS, ALK, MET. Ανιχνεύθηκε τουλάχιστον μία μετάλλαξη στους 622 (62%) από τους 1.007 που υποβλήθηκαν σε εξέταση ενός γονιδίου, και στους 465 (63%) από τους 733 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ανάλυση και των 10 γονιδίων. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS, EGFR, ALK, αποτελούσαν τις μισές σχεδόν μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν. Είκοσι εννέα ασθενείς (4%) είχαν με-

ταλλήλαξες σε δύο κύρια γονίδια.

Τα ευρήματα χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για την επιλογή διαθέσιμων στοχευμένων θεραπειών ή ένταξη σε κλινικές μελέτες, οι οποίες διερευνούσαν νέες στοχευμένες θεραπείες σε 279 ασθενείς με μια κύρια μετάλλαξη. Έγινε αξιολόγηση των δεδομένων παρακολούθησης και θεραπείας από 938 ασθενείς. Μεταξύ των 622 ασθενών στους οποίους είχε ανιχνευθεί τουλάχιστον μια βασική μετάλλαξη, αυτοί που αντιμετωπίστηκαν με στοχευμένη θεραπεία (264 ασθενείς) είχαν μέση επιβίωση των 3.5 ετών, και εκείνοι για τους οποίους δεν υπήρχε διαθέσιμη στοχευμένη θεραπεία (313 ασθενείς) είχαν μέση επιβίωση των 2.4 ετών. Οι 361 ασθενείς στους οποίους δεν είχαν ανιχνευθεί κύριες μεταλλάξεις είχαν μέση επιβίωση της τάξεως των 2.1 ετών⁵⁴. Η μελέτη υποδεικνύει ότι τα δύο τρίτα σχεδόν των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος έχουν μεταλλάξεις γνωστών βασικών γονιδίων και ότι η επιλογή αντίστοιχης στοχευμένης θεραπείας οδηγεί σε βελτιωμένη επιβίωση.

Επιτυχής εφαρμογή screening σε εθνικό επίπεδο στη Γαλλία για έξι βασικές μεταλλάξεις σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει την δυνατότητα και την αξία εφαρμογής τακτικού screening σε εθνικό επίπεδο για κύριες μεταλλάξεις σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος⁵⁵. Το French National Cancer Institute ξεκίνησε πρόσφατα το τακτικό screening σε ασθενείς ε προχωρημένο ΜΜΚΠ για μεταλλάξεις σε έξι γονίδια: EGFR, ALK, HER, KRAS, BRAF, PI3KCA. Η μελέτη αυτή αναφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα γενωμικής ανάλυσης μαζί με επιδημιολογικά, κλινικά και θεραπευτικά αποτελέσματα, για τους πρώτους 10.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν στο screening. Οι ασθενείς ήταν κυρίως πρώην καπνιστές (83%) με νόσο σταδίου IV. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS και EGFR αντιπροσώπευαν την πλειοψηφία των γονιδιακών αλλαγών, και οι οποίες ανιχνεύθηκαν στο 27% και 9% των ασθενών αντίστοιχα. Κατά την ανάλυση, τα διαθέσιμα δεδομένα από τη θεραπεία αφορούσαν το 19% των ασθενών. Μεταξύ αυτών, το 57% έλαβε στοχευμένη θεραπεία η οποία επιλέχθηκε βάση της μοριακής ανάλυσης του όγκου. Αυτό το πρόγραμμα αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη μελέτη μοριακών δεικτών σε ασθενείς με προχω-

ρημένο ΜΜΚΠ έως σήμερα. Τα ευρήματα παρέχουν σημαντικά δεδομένα για την επιτευξιμότητα και αξία του καθολικού, τακτικού screening ασθενών με ΜΜΚΠ, ενώ τα μακροχρόνια δεδομένα θα δείξουν πως αυτή η προσέγγιση επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα γενικά.

Δεδομένα μελέτης αναφέρουν αντικαρκινική δράση της δαμπραφενίμπης (dabrafenib) σε ασθενείς με ΜΜΚΠ με μετάλλαξη V600 στο γονίδιο BRAF. Πρώιμα αποτελέσματα από την πρώτη κλινική μελέτη αναφέρουν δράση της δαμπραφενίμπης στον καρκίνο του πνεύμονα⁵⁶. Στη μελέτη παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου σε επτά (54%) από τους δεκατρείς ασθενείς. Η βέλτιστη τρέχουσα μονοθεραπεία επιφέρει συρρίκνωση στο 15% των περιπτώσεων με σοβαρές παρενέργειες π.χ. αλωπεκία, έμετος και νευρικές βλάβες. Η μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης στη δαμπραφενίμπη είναι, έως σήμερα, 11 μήνες. Ένδεκα ασθενείς συνέχιζαν την θεραπεία κατά την δημοσίευση της μελέτης. Η δαμπραφενίμπη ήταν καλύτερη ανεκτή συγκριτικά με τις κλασσικές χημειοθεραπείες, με παρενέργειες παρόμοιες με αυτές που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μελάνωμα (μειωμένη όρεξη, κόπωση, αδυναμία, ναυτία). Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, η μελέτη συνεχίζει στο δεύτερο στάδιο με ένταξη και άλλων ασθενών με ΜΜΚΠ σταδίου IV.

Νέες στρατηγικές screening αναγνωρίζουν εξαλλογές των γονιδίων RET και ROS1 σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος. Δύο μελέτες δημοσίευσαν τα αποτελέσματα τους σχετικά με ένα νέο μοντέλο screening το οποίο επικεντρώνεται σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι είναι πιο πιθανό να έχουν σύντηξη των γονιδίων RET και ROS1: άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ και άτομα χωρίς άλλα κύρια ογκογονίδια. Το screening πραγματοποιείται μέσω συνήθους διαγνωστικής τεχνικής, την FISH, ειδικά τροποποιημένη για την αναγνώριση σύντηξης γονιδίων.

Στη πρώτη μελέτη διερευνήθηκε η ύπαρξη δεδομένων σύντηξεων του γονιδίου RET σε 51 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος, οι οποίοι δεν είχαν μεταλλάξεις στα γονίδια EGFR, KRAS, ALK, ROS1⁵⁷. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Οκτώ (15%) από τους 51 ασθενείς είχαν ανωμαλίες στο γονίδιο RET, συμπεριλαμβανομένης

της σύντηξης γονιδίου και επιπλέον αντίγραφα του γονιδίου. Η μελέτη επιβεβαίωσε ότι η τεχνική FISH μπορεί αποτελεσματικά να ανιχνεύσει πολλαπλούς τύπους εξαλληλαγών του RET σε αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος και έδειξε ότι οι εξαλληλαγές στο RET είναι πιο συνήθεις σε όγκους αρνητικούς σε άλληλες κύριες μεταλλάξεις στον καρκίνο του πνεύμονος.

Η δεύτερη μελέτη διερεύνησε την παρουσία συντήξεων στα γονίδια RET και ROS1 μέσω FISH και δύο άλλων μοριακών τεχνικών⁵⁸. Οι ασθενείς είχαν προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος χωρίς μεταλλάξεις στα γονίδια EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, HER2, PIK3CA, MEK1, AKT, ALK. Ανιχνεύθηκε σύντηξη του RET ή ROS1 σε 10 (31%) από τους 32 ασθενείς. Ασθενείς με όγκους θετικούς σε RET εισήλθαν σε κλινική μελέτη φάσεως II με καμποζαντινίνη (cabozantinib), ενώ ασθενείς με όγκους θετικούς στο ROS1 εισήλθαν σε μελέτη φάσεως I με κριζοτινίνη (crizotinib), το οποίο μπλοκάρει τα ROS1, ALK, MET. Δύο από τους πέντε ασθενείς που έλαβαν καμποζαντινίνη και ένας από τους 5 ασθενείς που έλαβαν κριζοτινίνη είχαν κάποια συρρίκνωση του όγκου. Περαιτέρω δεδομένα για τα οφέλη της κριζοτινίνης σε τέτοιους ασθενείς είχαν παρουσιαστεί στο ASCO του 2013, αναφέροντας σημαντική συρρίκνωση του όγκου στους 14 (56%) από τους 25 ασθενείς⁵⁹.

Όλα τα παραπάνω, επιβεβαιώνουν ότι οι συντήξεις των RET και ROS1 συμβαίνουν πιο συχνά μεταξύ ασθενών που δεν έχουν άλλη γνωστή μετάλλαξη στα γονίδια του καρκίνου του πνεύμονος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος. Επίσης, υποδεικνύουν ότι ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια του καρκίνου του πνεύμονος θα πρέπει να διερευνώνται για συντήξεις των γονιδίων ROS1 και RET και να λαμβάνονται υπόψη για θεραπεία με παράγοντες που μπλοκάρουν αυτούς τους στόχους.

Έγκριση της albumin – bound πακλιταξέλης (paclicitaxel), της ερλοτινίνης (erlotinib) και της αφατινίνης (afatinib) από τον FDA για ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ. Η albumin – bound πακλιταξέλη εγκρίθηκε σε συνδυασμό με καρμποπλάτινη για ασθενείς με ΜΜΚΠ που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργικό χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία. Η έγκριση

βασίστηκε σε μελέτη φάσεως III, στην οποία το φάρμακο επέφερε συρρίκνωση του όγκου σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών σε σύγκριση με τη στάνταρντ πακλιταξέλη⁶⁰. Η ερλοτινίνη⁶¹ και η αφατινίνη⁶² εγκρίθηκαν ως αρχική θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος με μεταλλάξεις του EGFR. Η έγκριση της ερλοτινίνης βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η ερλοτινίνη με διπλήτα βασισμένη σε πλάτινα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονος με δεδομένες μεταλλάξεις του EGFR. Παρατηρήθηκε επιβράδυνση της πρόοδου νόσου κατά 5.2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ερλοτινίνη. Η έγκριση της αφατινίνης βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη όπου η αφατινίνη επιβράδυνε τη πρόοδο νόσου κατά 4.2 μήνες σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία.

ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Έγκριση δύο νέων στοχευμένων θεραπειών για δεδομένους ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα: ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων δίνει υποσχόμενα αποτελέσματα. Οι μισές περίπου περιπτώσεις μελανώματος έχουν μια μετάλλαξη στο γονίδιο BRAF, η οποία ενεργοποιεί το μονοπάτι MEK. Όγκοι με τέτοιες μεταλλάξεις είναι γενικά ανθεκτικοί στις στάνταρντ θεραπείες. Το FDA όμως έδωσε έγκριση για δύο νέες θεραπευτικές επιλογές⁶³. Η δαμπραφενίνη (dabrafenib), ένας αναστολέας του BRAF, εγκρίθηκε για την αντιμετώπιση ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη V600 στο γονίδιο BRAF. Η τραμετινίνη (trametinib) ένας αναστολέας του MEK, εγκρίθηκε για ασθενείς με προχωρημένη ή ανεγχείρητη νόσο που εκφράζει τη μετάλλαξη V600 BRAF ή τη V600K. Και οι δύο παράγοντες εγκρίθηκαν ως μονοθεραπεία.

Επιπλέον, αναφέρθηκαν αποτελέσματα μελέτης φάσεως I/II η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τραμετινίνης και δαμπραφενίνης σε ασθενείς με μελάνωμα με μετάλλαξη στο BRAF, ανθεκτικό σε δαμπραφενίνη και τραμετινίνη, και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ αναστολέα του BRAF⁶⁴. Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στο 38% από τους 69 ασθενείς με ανθεκτικότητα σε αναστολέα BRAF με τη μονο-

θεραπεία, όμως τελικά παρουσίασαν πρόοδο νόσου. Στην ομάδα με τη συνδυασμένη θεραπεία παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στο 15% και η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 3.6 μήνες. Μεταξύ των 78 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενα αναστολέα του BRAF, η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 10.8 μήνες. Αυτά τα πρώιμα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο φαρμάκων είναι πολύ πιο αποτελεσματικός σε ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία ως 1^{ης} γραμμής, σε σύγκριση με τους ασθενείς που απέκτησαν ανθεκτικότητα στους αναστολείς του BRAF. Επίσης, υποδεικνύουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία είναι ανώτερη από τη μονοθεραπεία με αναστολέα του BRAF σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του BRAF.

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφορικά με νέα PD-1 στοχευμένη ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Το μονοπάτι PD-1/PD-L1 έχει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο. Αποτελέσματα μακροχρόνιας παρακολούθησης από μια μελέτη φάσεως I υποδεικνύουν ότι το πειραματικό φάρμακο νιβολουμάμπη (nivolumab) επιφέρει διατηρούμενες υφέσεις σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IV⁶⁵. Στη μελέτη, 107 ασθενείς έλαβαν πέντε διαφορετικές δόσεις νιβολουμάμπης. Όλοι οι ασθενείς είχαν πρόοδο νόσου παρά τις προηγούμενες σπάνταρτ θεραπείες. Συνολικά 33 (31%) από τους 107 ασθενείς παρουσίασαν σημαντική συρρίκνωση του όγκου (30% και άνω). Ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοσολογίες. Η 2ετής επιβίωση ήταν 44%. Η μέση συνολική επιβίωση για όλες τις δοσολογίες ήταν 16.8 μήνες – 20.3 μήνες ήταν για τη δοσολογία που επιλέχθηκε για διερεύνηση σε ακόλουθες κλινικές μελέτες φάσεως III. Παρότι αυτή ήταν μια μη τυχαίοποιημένη μελέτη πρώιμης φάσης, περιελάμβανε σημαντικό αριθμό ασθενών, και η διάρκεια της ανταπόκρισης αποτελεί ένδειξη υποσχόμενης κλινικής δράσης, με τη μέση συνολική επιβίωση να ξεπερνά την αντίστοιχη που επιφέρουν πρόσφατα εγκεκριμένα φάρμακα για το μελάνωμα.

Ένας άλλος παράγοντας στόχευσης του PD-1, η λαμπρολιζουμάμπη (lambrolizumab) επέδειξε υπο-

σχόμενες αντικαρκινικές επιδράσεις σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, συμπεριλαμβανομένου αυτών με πρόοδο νόσου παρά τη θεραπεία με ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab)⁶⁶. Συνολικά, 135 ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα αντιμετωπίστηκαν με διαφορετικές δοσολογίες λαμπρολιζουμάμπης. Από αυτούς, οι 48 είχαν λάβει ιπιλιμουμάμπη.

Η συνολική ανταπόκριση (συρρίκνωση του όγκου) για όλες τις δόσεις ήταν 38% και το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 58%. Οι ανταποκρίσεις ήταν διατηρήσιμες στους περισσότερους ασθενείς, με μέσο όρο διατήρησης τους 11 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης δεν διέφερε συγκριτικά με την προηγούμενη θεραπεία με ιπιλιμουμάμπη. Η συνολική μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν μεγαλύτερη κατά 7 μήνες. Οι παρενέργειες ήταν γενικά ήπιες. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η λαμπρολιζουμάμπη είναι ασφαλής και επιδεικνύει ισχυρές και διατηρούμενες αντικαρκινικές επιδράσεις σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, συμπεριλαμβανομένου αυτών με ανθεκτικότητα στην ιπιλιμουμάμπη.

Μελέτη φάσεως I υποδεικνύει ότι ο συνδυασμός ιπιλιμουμάμπης (ipilimumab) και νιβολουμάμπης (nivolumab) μπορεί να είναι ανώτερος από τη μονοθεραπεία. Η μελέτη αναφέρει ότι η σύγχρονη χορήγηση των δύο αυτών αντισωμάτων οδηγεί σε άμεση και διατηρήσιμη συρρίκνωση του όγκου στο 50% των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα⁶⁷. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα σταδίου III ή IV οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε έως και τρεις προηγούμενες θεραπείες. Πενήντα τρεις ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων, και 33 ασθενείς έλαβαν το σχήμα διαδοχικά. Το συνολικό ποσοστό της συρρίκνωσης του όγκου των ασθενών που έλαβαν την ταυτόχρονη θεραπεία ήταν 40%, με το υψηλότερο ποσοστό του 53% να συναντάται σε ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη δόση και των δύο φαρμάκων. Το ποσοστό συρρίκνωσης του όγκου στους ασθενείς με τη διαδοχική χορήγηση ήταν 20%. Δεκαέξι (31%) από τους 53 ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία παρουσίασαν αξιόλογη συρρίκνωση του όγκου της τάξεως άνω του 80% στις 12 εβδομάδες θεραπείας. Οι παρενέργειες ήταν δια-

χειρίσιμες και δεν επηρέασαν τη θεραπευτική δράση στην πλειοψηφία των ασθενών.

Τα ευρήματα δίδουν μια ισχυρή βάση για περαιτέρω μελέτη του συνδυασμού ιπιλιμουμάμπης και νιβολουμάμπης ως 1^{ns} γραμμής θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα. Έχει ξεκινήσει τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης ιπιλιμουμάμπης και νιβολουμάμπης σε σύγκριση με ιπιλιμουμάμπη ή νιβολουμάμπη.

Πρώμη μελέτη επικυρώνει το PD-L1 ως ένα νέο σημαντικό θεραπευτικό στόχο σε ασθενείς με δύσκολα διαχειρίσιμα μελάνωματα. Δημοσιεύθηκαν ενδιάμεσα αποτελέσματα μελέτης η οποία αξιολογεί την ασφάλεια και την δράση του MPDL3280A, σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα⁶⁸. Σαράντα πέντε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα έλαβαν διαφορετικές δόσεις του αντισώματος αντι-PD-L1. Εννέα (26%) από τους 35 αξιολογήσιμους ασθενείς παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου, - κάποιοι κατά την έναρξη της θεραπείας. Το φάρμακο ήταν γενικά καλά ανεκτό, χωρίς θανάτους σχετιζόμενους με τη θεραπεία. Τα ευρήματα δίδουν μια σθεναρή βάση για περαιτέρω αξιολόγηση του MPDL3280A ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Το εμβόλιο μπορεί να είναι καλύτερο από τον παράγοντα granulocyte - macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) στη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο μελάνωμα. Ο GM-CSF έχει διερευνηθεί ως ανοσοθεραπεία στην αντιμετώπιση του μελάνωματος. Ενδιάμεσα αποτελέσματα φάσεως III στην οποία συγκρίνεται ο GM-CSF με το talimogene laherparepvec (T-VEC), ένα εμβόλιο GM-CSF, υποδεικνύουν ότι το T-VEC είναι πιο αποτελεσματικό σε ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα⁶⁹. Στη μελέτη 295 ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα σταδίου III ή IV έλαβαν T-VEC και 141 έλαβαν GM-CSF. Τα ποσοστά της συνολικής συρρίκνωσης του όγκου ήταν σημαντικά ανώτερα στους ασθενείς που έλαβαν T-VEC σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν GM-CSF (26% ν 6%). Διατηρήσιμες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν στο 16% των ασθενών που έλαβαν T-VEC αλλά μόνο στο 2% των ασθενών που έλαβαν GM-CSF.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Πειραματική θεραπεία υποδεικνύει υποσχόμενα αποτελέσματα σε υποτροπιάζουσα και ανθεκτική ΟΛΛ. Πρώιμα αποτελέσματα από τα πρώτα δύο παιδιά που αντιμετωπίστηκαν με μια νέα πειραματική θεραπεία δείχνουν μια δυνητικά αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς⁷⁰. Σε αυτή τη νέα προσέγγιση, λαμβάνονται T-κύτταρα από το αίμα του ασθενούς, τα οποία τροποποιούνται στο εργαστήριο για να αναγνωρίζουν και να προσκολληθούν στη CD19, μια πρωτεΐνη που συναντάται μόνο στην επιφάνεια των B-κυττάρων. Αυτά τα τροποποιημένα T-κύτταρα εκκύνονται πάλη στον ασθενή, όπου πολλαπλασιάζονται και επιτίθενται στα καρκινικά B-κύτταρα. Τα πρώτα δύο παιδιά που έλαβαν αυτή τη θεραπεία παρουσίασαν ολική ανταπόκριση. Στον πρώτο ασθενή, η ύφεση διήρκεσε 11 μήνες, και η θεραπεία απέκλεισε την ανάγκη μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων από δωρητή. Ο δεύτερος ασθενής παρουσίασε υποτροπή 2 μήνες μετά τη θεραπεία. Αυτά τα πρώιμα αποτελέσματα δείχνουν μια καλή ένδειξη χρήσης engineered T-κύτταρα μπορεί να αποτελέσουν μια ριζική νέα στρατηγική για τη προχωρημένη, ανθεκτική ΧΛΛ.

Μελέτη αναδεικνύει γονιδιακές αλλαγές στο νευροβλάστωμα υψηλού ρίσκου. Κατά το 2013 δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα μιας εκτενούς αξιολόγησης γονιδιακών αλλαγών σε 240 ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού ρίσκου⁷¹. Παρότι ανιχνεύθηκαν υποτροπιάζουσες εξαλλαγές σε αρκετά γονίδια όπως το ALK, PTPN11, ATRX, MYCN, NRAS, η συνολική συχνότητα των γονιδιακών μεταλλάξεων σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών ήταν σχετικά χαμηλή. Αυτό αποτελεί ένα σοβαρό θέμα για τον «αιώνα του DNA» και πρόκληση ταυτόχρονα για στοχευμένες θεραπείες που επαφίενται σε συχνά μεταλλαγμένα γονίδια. Πάντως μεμονωμένες μεταλλάξεις μπορεί να συγκλίνουν σε κοινά μονοπάτια. Μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να διερευνήσουν αυτή την πιθανότητα.

Η κριζοτινίμη (crizotinib) επιδεικνύει υποσχόμενη αντικαρκινική δράση σε νεαρούς ασθενείς με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους και αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα. Ευρήματα μελέτης φάσεως I υποδεικνύουν ότι η κριζοτινίμη έχει αντι-

καρκινική δράση σε παιδιά με μεταλλάξεις στο γονίδιο ALK, ιδιαίτερα σε αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα και φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικούς όγκους, μια μορφή σαρκώματος μαλακών μορίων⁷². Χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για να επιβεβαιωθεί η δράση της σε παιδικό νευροβλάστωμα με θετικό ALK. Εβδομήντα εννέα ασθενείς, ηλικίας 1-22 ετών, συμμετείχαν στη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους ή όγκους ΚΝΣ ή αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα ανθεκτικό σε στάνταρντ θεραπείες.

Παρατηρήθηκε συρρίκνωση του όγκου στους 14 από τους 70 ασθενείς (8 από τους 9 ασθενείς με αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα, 3 από τους 7 με φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικούς όγκους, ένας από τους 2 με ΜΜΚΠ, 2 από τους 34 με νευροβλάστωμα). Επτά από τους εννέα ασθενείς με αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα παρουσίασαν ολική ανταπόκριση. Η αντικαρκινική δράση ήταν ανώτερη στους ασθενείς με επιβεβαιωμένες μεταλλάξεις του γονιδίου ALK. Η μελέτη υποδεικνύει ότι αυτή η στοχευμένη θεραπεία είναι μια υποσχόμενη προσέγγιση στην αντιμετώπιση παιδιατρικών καρκίνων. Αν αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες μελέτες, η κριζοτινίμη, μπορεί να συμπληρωθεί στην θεραπευτική προσέγγιση 1^{ης} γραμμής για παιδιά με τέτοιους τύπους καρκίνου.

Γενωμικές αναλύσεις αποκαλύπτουν μια εξαλληγή που καθιστά κάποιους ασθενείς με ΟΛΛ ανθεκτικούς στη χημειοθεραπεία. Συγκεκριμένα, δύο μελέτες υποδεικνύουν ότι η ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία μπορεί να συνδέεται με μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη NT5C2. Στη πρώτη μελέτη, προσδιορίστηκε ότι η μεταλλαγμένη NT5C2 σχετιζόταν με την απενεργοποίηση του χημειοθεραπευτικού 6-mercaptopurine και 6-thioguanine σε 20 από τους 103 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΟΛΛ από Τ-κύτταρα και σε έναν από τους 35 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΟΛΛ από Β-πρόδρομα κύτταρα⁷³. Μια δεύτερη μελέτη αναγνώρισε μεταλλάξεις του NT5C2 σε δύο από τους 10 ασθενείς με υποτροπιάζουσα παιδική ΟΛΛ από Β-πρόδρομα κύτταρα. Στη συνέχεια ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις του NT5C2 σε 5 από τα 61 συμ-

πληρωματικά δείγματα⁷⁴. Όλοι οι ασθενείς που είχαν αυτές τις μεταλλάξεις παρουσίασαν υποτροπή μέσα σε 36 μήνες από την αρχική διάγνωση. Τα ευρήματα παρέχουν σημαντικά δεδομένα για την βιολογική βάση της ανθεκτικότητας στη χημειοθεραπεία και πιθανά για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. **Μελέτη αποκαλύπτει** νέες γονιδιακές αλληλαγές σε παιδιατρικό γλιόωμα χαμηλού grade και γλιονευρωτικούς όγκους χαμηλού grade. Μια νέα γενωμική μελέτη αναγνώρισε μια σειρά γονιδιακών εξαλληγών που μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη τέτοιων όγκων καθώς και σε πιο σπάνιο υποτύπο, τους γλιονευρωτικούς όγκους χαμηλού grade⁷⁵. Νέες εξαλληλαγές στα γονίδια BRAF, RAF1, FGFR1, MYB, MYBL1, H3F3A, ATRX, ανιχνεύθηκαν σε 30 από τα 151 δείγματα όγκου. Η μελέτη υποδεικνύει ένα δυνητικό νέο θεραπευτικό στόχο για όλο το φάσμα του πιο συχνού καρκίνου εγκεφάλου στα παιδιά.

ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ

Το κυκλοφορών DNA του όγκου είναι μια δυνητική εναλλακτική της βιοψίας για την ανάλυση βιοδεικτών στο GIST, το οποίο μπορεί επίσης να προβλέπει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Μελέτη αναφέρει ότι η ανάλυση δεικτών του DNA του όγκου, που συλλέχθηκε από το αίμα ασθενών μπορεί να μειώνει ή να εξαλείφει την ανάγκη για επώδυνες, επιπαραβανόμενες βιοψίες σε ασθενείς με ανθεκτικό GIST, και ότι τέτοιοι δείκτες συνδέονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία⁷⁶. Συλλέχθηκε κυκλοφορών DNA του όγκου και DNA ιστού του όγκου από 163 ασθενείς και 102 ασθενείς αντίστοιχα, και αναλύθηκαν για μεταλλάξεις. Ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια KIT, PDGFRA, και KRAS. Οι τύποι και οι συχνότητες των γονιδιακών αλληλαγών ήταν παρόμοιες στο κυκλοφορών DNA του όγκου και στο DNA που αποσπάστηκε από δείγματα βιοψίας του όγκου, π.χ. ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT στο 58% των δειγμάτων του κυκλοφορούντος DNA του όγκου και στο 66% των δειγμάτων όγκων.

Δεδομένες μεταλλάξεις που ανιχνεύθηκαν σε δείγματα όγκων και δείγματα κυκλοφορούντος DNA του όγκου σχετίστηκαν με καλύτερη ανταπόκριση στη στοχευμένη θεραπεία. Συγκεκριμένα, ασθενείς

με δεδομένες μεταλλάξεις του KIT ανταποκρίθηκαν καλύτερα στην ιματινίμη σε σύγκριση με τη σουνιτινίμη. Ένας ασθενής με μετάλλαξη στο KRAS δεν ανταποκρίθηκε καλά στη σουνιτινίμη, ιματινίμη, ή ρεγοραφενίμη. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι για εκείνους τους ασθενείς στους οποίους μπορεί να ανιχνευθεί κυκλοφορούν DNA, αυτή η μέθοδος ανάλυσης του KIT παρέχει μια μη παρεμβατική εναλλακτική στη βιοψία και μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί στην πρόγνωση και στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας.

Μελέτη επιβεβαιώνει την προσφορά μέτρου οφέλους από την επαναχορήγηση της ιματινίμης (imatinib) σε ασθενείς με προχωρημένο GIST. Ογδόντα ένας ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο GIST τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή και ιματινίμη ή βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή και placebo⁷⁷. Όλοι οι ασθενείς είχαν νόσο που ανταποκρίθηκε στην ιματινίμη αλλά τελικά παρουσίασαν πρόοδο νόσου υπό θεραπεία 1^{ης} γραμμής με ιματινίμη και ήταν ανθεκτικοί στη σουνιτινίμη. Η ρεγοραφενίμη δεν ήταν διαθέσιμη για αυτόν τον πληθυσμό των ασθενών. Σε πρόοδο νόσου επετράπη η αλλαγή από την ομάδα placebo στην ομάδα με την ιματινίμη. Παρατηρήθηκαν μικρές αλλά σημαντικές βελτιώσεις στη μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (1.8 v 0.9 μήνες). Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 7.5 μήνες στην ομάδα placebo και 8.2 μήνες στην ομάδα με την ιματινίμη. Η μελέτη παρέχει στοιχεία ότι η επαναχορήγηση της ιματινίμης σε ασθενείς με GIST που παρουσίασαν πρόοδο νόσου με προηγούμενη χορήγηση ιματινίμης και σουνιτινίμης μπορεί να επιφέρει κλινικό όφελος όταν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

Η δοξορουμπικίνη σε συνδυασμό με εντατική ιφωσφαμίδη δεν βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με τη δοξορουμπικίνη μόνη της σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων. Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II υποδεικνύει ότι ο δεδομένος συνδυασμός δεν βελτιώνει την ολική επιβίωση σε σύγκριση με

τη στάνταρντ δοξορουμπικίνη και σχετίζεται με περισσότερες παρενέργειες⁷⁸. Τυχαιοποιήθηκαν 455 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων σε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με δοξορουμπικίνη μόνη της ή δοξορουμπικίνη και ιφωσφαμίδη. Δεν υπήρχαν διαφορές στη συνολική επιβίωση στη διατήρηση (31% για τη μονοθεραπεία v 28% για τη συνδυασμένη θεραπεία). Η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν σημαντικά καλύτερη για τον συνδυασμό (7.4 μήνες v 4.6 μήνες) όπως και τα ποσοστά ανταπόκρισης (26% v 14%). Σοβαρές παρενέργειες, π.χ. αναιμία και εμπύρετος ουδετεροπενία, ήταν πιο συχνές στην ομάδα με το συνδυασμό. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η θεραπεία με αυτό το εντατικό συνδυασμένο σχήμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε τακτική βάση σε παρηγορητικό επίπεδο, προφυλάσσοντας τους ασθενείς από θεραπεία με υψηλότερη τοξικότητα, η οποία δεν θα βελτιώσει την επιβίωση. Επίσης, ενισχύουν τα δεδομένα ότι η δοξορουμπικίνη μόνη της θα πρέπει να παραμείνει στο σκέλος ελέγχου μελλοντικών τυχαιοποιημένων μελετών για χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής σε αυτούς τους ασθενείς.

Έγκριση της ρεγοραφενίμης (regorafenib) από τον FDA για ασθενείς με προχωρημένο ανεγχείρητο και ανθεκτικό GIST. Η έγκριση⁷⁹ βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 199 ασθενείς με ανεγχείρητο GIST που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με ιματινίμη και σουνιτινίμη. Η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν περίπου 4πλάσια για τη ρεγοραφενίμη σε σύγκριση με το placebo (4.8 v 0.9 μήνες).

Έγκριση της δανοσουμάμης (denosumab) από τον FDA για ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών⁸⁰. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δανοσουμάμης τεκμηριώθηκε σε δύο κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 305 ασθενείς από τους οποίους οι 47 παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου.

REFERENCES

1. Church TR, Black WC, Aberle DR, et al.(2013) Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 368:1980–1991.
2. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al.(2012) Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systemic review. *JAMA* 307:2418–2429.
3. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al.(2013) Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: A systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 159:411–420.
4. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al.(2012) Multivitamins in the prevention of cancer in men: The Physicians Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 308:1871–1880.
5. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. (2013) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 105:175–201.
6. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, et al.(2013) Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med* 369:603–610.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network (2013) Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 368:2059–2074.
8. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al.(2004) Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 351:781–791.
9. Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, et al.(2013) Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 368:1199–1209.
10. Bardelli A, Corso S, Bertotti A, et al.(2013) Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer. *Cancer Discov* 3:658–673.
11. Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al.(2013) Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 3:636–647.
12. Byrd JC, Furman FR, Coutre SE, et al.(2013) Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 369:32–42.
13. Wang ML, Rule S, Martin P, et al.(2013) Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 369:507–516.
14. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al.(2013) Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med* 368:1781–1790.
15. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al.(2013) CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 5:177ra38.
16. de Lima M, McNiece I, Robinson SN, et al.(2012) Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture. *N Engl J Med* 367:2305–2315.
17. US Food and Drug Administration FDA approves Synribo for chronic myelogenous leukemia. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press-announcements/ucm325895.htm>.
18. US Food and Drug Administration FDA approves Iclusig to treat two rare types of leukemia. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332252.htm>.
19. US Food and Drug Administration FDA approves Pomalyst for advanced multiple myeloma. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm338895.htm>.
20. US Food and Drug Administration Approved drugs: Lenalidomide. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm355438.htm>.
21. Davies C, Pan H, Godwin J, et al.(2013) Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805–816.
22. Gray RG, Rea D, Handley K, et al.(2013) ATTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31(suppl):6s, abstr 5.
23. Budd GT, Barlow WE, Moore HCF, et al.(2013) S0221: Comparison of two schedules of paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 31(suppl):51s, abstr CRA1008.
24. US Food and Drug Administration FDA approves new treatment for late-stage breast cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press-announcements/ucm340704.htm>.
25. Verma S, Miles D, Gianni L, et al.(2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast

- cancer. *N Engl J Med* 367:1783–1791.
26. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al.(2013) An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science* 340:626–630.
 27. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al.(2013) Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1 and SMO. *Science* 339:1077–1080.
 28. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al.(2012) Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 22:425–437.
 29. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al.(2013) Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31:337–343.
 30. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al.(2013) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 31:344–350.
 31. Arnold R, Wittenberg M, Rinke A, et al.(2013) Placebo controlled, double blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PRO-MID): Results on long-term survival. *J Clin Oncol* 31(suppl):250s, abstr 4030.
 32. Koopman M, Simkens LHJ, Ten Tije AJ, et al.(2013) Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) *J Clin Oncol* 31(suppl):205s, abstr 3502.
 33. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al.(2013) Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369:1023–1034.
 34. Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP, et al.(2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369:1691–1703.
 35. US Food and Drug Administration FDA approves Abraxane for late-stage pancreatic cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm367442.htm>.
 36. Fukutomi A, Uesaka K, Boku N, et al.(2013) JAS-PAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 31(suppl):244s, abstr 4008.
 37. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al.(2013) Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: Results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 31:412–419.
 38. Scher HI, Smith MR, Sweeney C, et al.(2013) An exploratory analysis of bone scan lesion area (BSLA), circulating tumor cell (CTC) change, pain reduction, and overall survival (OS) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) treated with cabozantinib (cabo): Updated results of a phase II nonrandomized expansion (NRE) cohort. *J Clin Oncol* 31(suppl):314s, abstr 5026.
 39. Lee RJ, Saylor PJ, Michaelson MD, et al.(2013) A dose-ranging study of cabozantinib in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Cancer Res* 19:3088–3094.
 40. Lunardi A, Ala U, Epping MT, et al.(2013) A co-clinical approach identifies mechanisms and potential therapies for androgen deprivation resistance in prostate cancer. *Nat Genet* 45:747–755.
 41. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al.(2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369:722–731.
 42. Cho D, Sosman J, Sznol M, et al.(2013) Clinical activity, safety and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) *J Clin Oncol* 31(suppl):391s, abstr 5026.
 43. The Cancer Genome Atlas Network (2013) Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 499:43–49.
 44. US Food and Drug Administration FDA expands Zytiga's use for late-stage prostate cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm331492.htm>.
 45. US Food and Drug Administration FDA approves new drug for advanced prostate cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm352363.htm>.
 46. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.(2013) Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223.
 47. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al.(2013) Integrated genomic characterization of endome-

- trial carcinoma. *Nature* 497:67–73.
48. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, et al. (2013) Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: An open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 14:134–140.
 49. Tewari KS, Sill M, Harry J, et al. (2013) Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 31(suppl):6s, abstr 3.
 50. Brose MS, Nutting, Jarzab B, et al. (2013) Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 31(suppl):6s, abstr 4.
 51. D'Souza G, Gross ND, Pai SI, et al. (2013) Oral HPV infection in HPV-positive oropharyngeal cancer cases and their spouses. *J Clin Oncol* 31(suppl):370s, abstr CRA6031.
 52. Keck MK, Zuo Z, Khattri A, et al. (2013) Genomic profiling of kinase genes in head and neck squamous cell carcinomas to identify potentially targetable genetic aberrations in FGFR1/2, DDR2, EPHA2, and PIK3CA. *J Clin Oncol* 31(suppl):365s, abstr 6010.
 53. US Food and Drug Administration. FDA approves Cometriq to treat rare type of thyroid cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm330143.htm>.
 54. Johnson BE, Kris MG, Berry LD, et al. (2013) A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) *J Clin Oncol* 31(suppl):490s, abstr 8019.
 55. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, et al. (2013) Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) *J Clin Oncol* 31(suppl):486s, abstr 8019.
 56. Planchard D, Mazieres J, Riely GI, et al. (2013) Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 31(suppl):488s, abstr 8009.
 57. Varella-Garcia M, Xu LG, Mahale S, et al. (2013) RET rearrangements detected by FISH in “pan-negative” lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 31(suppl 15s):492s, abstr 8024.
 58. Dela Cruz Drilon AE, Wang L, Hasanovic A, et al. (2013) Screening for RET and ROS1 fusions in an enriched cohort of pan-negative never-smokers with advanced lung adenocarcinomas to identify patients for treatment in targeted therapy trials. *J Clin Oncol* 31(suppl):502s, abstr 8067.
 59. Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, et al. (2013) Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) *J Clin Oncol* 31(suppl):494s, abstr 8032.
 60. US Food and Drug Administration Approved drugs: Paclitaxel (Abraxane) <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm323668.htm>.
 61. US Food and Drug Administration Approved drugs: Erlotinib. <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm352317.htm>.
 62. US Food and Drug Administration FDA approves new treatment for a type of late-stage lung cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm360499.htm>.
 63. US Food and Drug Administration FDA approves two drugs, companion test for advanced skin cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm354199.htm>.
 64. Sosman JA, Daud A, Weber JS, et al. (2013) BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib in combination with the MEK1/2 inhibitor (MEKi) trametinib in BRAFi-naive and BRAFi-resistant patients (pts) with BRAF mutation-positive metastatic melanoma (MM) *J Clin Oncol* 31(suppl):549s, abstr 9005.
 65. Sznol M, Kluger HM, Hodi FS, et al. (2013) Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) *J Clin Oncol* 31(suppl):549s, abstr CRA9006.
 66. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. (2013) Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 369:134–144.
 67. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. (2013) Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369:122–133.
 68. Hamid O, Sosman JA, Lawrence DP, et al. (2013) Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM) *J Clin Oncol* 31(suppl):550s, abstr 9010.

69. Ingemar Andtbacka RH, Collichio FA, Amatruda T, et al.(2013) OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. *J Clin Oncol* 31(suppl):550s, abstr LBA9008.
70. Grupp SA, Kalos M, Barrett D (2013) Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 368:1509–1518.
71. Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF, et al.(2013) The genetic landscape of high risk neuroblastoma. *Nat Genet* 45:279–284.
72. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al.(2013) Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 14:472–480.
73. Tzoneva G, Perez-Garcia A, Carpenter Z, et al.(2013) Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med* 19:368–371.
74. Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al.(2013) Relapse specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45:290–294.
75. Zhang J, Wu G, Miller CP, et al.(2013) Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low grade gliomas. *Nat Genet* 45:602–612.
76. Demetri GD, Jeffers M, Reichardt P, et al.(2013) Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-refractory GIST: Correlating genotype with clinical outcomes. *J Clin Oncol* 31(suppl):632s, abstr 10503.
77. Kang YK, Ryu MH, Ryoo BY, et al.(2013) Randomized phase III trial of imatinib (IM) rechallenge versus placebo (PL) in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of at least both IM and sunitinib (SU): RIGHT study. *J Clin Oncol* 31(suppl):632s, abstr LBA10502.
78. van der Graaf WTA, Judson I, Verweij J, et al. Presented at the European Society for Medical Oncology Congress (September 28-October 2, 2012, Vienna, Austria), Results of a randomized phase III trial (EORTC 62012) of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide as first line chemotherapy for patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A survival study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. (abstr LBA7).
79. US Food and Drug Administration FDA approves Stivarga for advanced gastrointestinal stromal tumors. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm340958.htm>.
80. US Food and Drug Administration FDA approves Xgeva to treat giant cell tumor of the bone. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm356528.htm>.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

¹Μ. Σουγλήρη, ²Β. Αλιβιζάτος,
³Αθ. Ρηγόπουλος, ⁴Α. Ρηγούλου,
¹Π. Γκινόπουλος

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

ANTIOXIDANTS AND CANCER THERAPY

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αναφέρεται η επίδραση αντιοξειδωτικών διατροφικών ουσιών που συγχρησιμοποιούνται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, στις θεραπείες αυτές. Η πλειοψηφία των in vivo και in vitro μελετών έχουν δείξει αυξημένη αποτελεσματικότητα των συχνότερων αντικαρκινικών θεραπειών ή ουδέτερη επίδραση στη δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Προς το παρόν, υπάρχουν τρία γνωστά αντιοξειδωτικά, που μείωσαν την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένης αντικαρκινικής θεραπείας in vivo. Αυτά είναι: N-ακετυλοκυστεΐνη, β-καροτέν, τανγκερετίνη (φλαβονοειδές).

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, θεραπεία, αντιοξειδωτικά

ABSTRACT

This article refers to the effect of antioxidant compounds used concurrently with chemotherapy and radiotherapy on these treatments. The vast majority of both in vivo and in vitro studies have shown enhanced effectiveness of standard cancer therapies or a neutral effect on chemotherapy drug action. There are three presently known antioxidants that decreased the effectiveness of specific anticancer therapy in vivo. These are: N-acetylcysteine, beta-carotene, tangeretin (flavonoid).

Keywords: cancer, therapy, antioxidants

Εισαγωγή

Η ευρεία πλέον χρήση των αντιοξειδωτικών ουσιών αυξάνει το ενδιαφέρον των Ογκολόγων αλλά και ιατρών άλλων ειδικοτήτων όσον αφορά τη σύγχρονη χορήγηση αυτών με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Με ή χωρίς τη γνώση του ιατρού, οι έρευνες δείχνουν ότι το 23% των ασθενών παίρνουν αντιοξειδωτικά. Έτσι έχει δημιουργηθεί το ερώτημα αν η παράλληλη διατροφική θεραπεία με συμπληρώματα, γνωστά για την ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση, μπορεί να συνεργήσει θετικά στην αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας.

Ένας φραγμός στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι η τοξικότητά τους. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες¹ έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας και γενική αποδοχή ως συμπληρώματα διατροφής. Περιέχονται σε φρούτα, λαχανικά και άλλα διατροφικά στοιχεία (φυτοχημικά και μέταλλα). Δρουν συνεργικά με τα χημειοθεραπευτικά και θα μπορούσαν αν χρησιμοποιηθούν μαζί με αυτά να μετριάσουν την τοξικότητα τους και να αυξήσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα με το να ξεπεραστούν προβλήματα χημειοανθεκτικότητας.

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες προστατεύουν τα κύτταρα από βλάβες που οφείλονται σε ασταθή φορτία γνωστά ως ελεύθερες ρίζες δεσμευόντάς τα. Είναι πολλές και σε αυτές περιλαμβάνονται τα φλαβονοειδή, το βήτα καροτένιο, οι βιταμίνες C, E, και A, το σελήνιο, το συνένζυμο Q10, η N-ακετυλοκυστεΐνη, κ.ά.

Σε προηγούμενη ανασκόπηση² δείξαμε ότι πολλές αντιοξειδωτικές ουσίες βοηθούν στην πρόληψη του καρκίνου και σχολιάσαμε τους μοριακούς στόχους και τους μηχανισμούς δράσης αυτών. Σε αυτό το άρθρο θα συζητήσουμε για το πώς επιδρούν οι διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες όταν συνδυάζονται με συγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή με ακτινοβολία.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται τα αντιοξειδωτικά σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία;

Ο καλύτερος τρόπος για να απαντηθεί το ερώτημα είναι η λεπτομερειακή ανασκόπηση³ των ανάλογων μελετών. Στις πρώτες μελέτες οι ερευνητές έβγαλαν το

συμπέρασμα ότι τα αντιοξειδωτικά προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα κατά τη χημειοθεραπεία. Σε αυτές τις μελέτες χορηγούνταν χαμηλές δόσεις και μόνο μια φορά προ θεραπείας. Σε πρόσφατες μελέτες χορηγήθηκαν υψηλές ή επαναλαμβανόμενες δόσεις και αποδείχθη ότι βελτιώνουν την ανταπόκριση του όγκου στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η υψηλή και χαμηλή δόση βέβαια για την πλειοψηφία των αντιοξειδωτικών δεν είναι γνωστή επακριβώς με την εξαίρεση της Βιταμίνης C που έχει μελετηθεί αρκετά (χαμηλή δόση: 80mg, υψηλή δόση 2.000-10.000mg). Σε πρόσφατη μελέτη¹³ σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος εκτιμήθηκαν οι συγκεντρώσεις των βιταμινών A, C και E που είναι ένας σπουδαίος αντιοξειδωτικός φραγμός. Βρέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα από τους μάρτυρες. Μετά έξι εβδομάδες χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε περαιτέρω πτώση στις συγκεντρώσεις αυτών των βιταμινών και κυρίως στη βιταμίνη C. Όταν η βιταμίνη C (600mg/ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με τη χημειοθεραπεία αυξήθηκαν οι συγκεντρώσεις των βιταμινών και περισσότερο της βιταμίνης C, ενισχύοντας έτσι τον αντιοξειδωτικό φραγμό στους ασθενείς¹⁴.

Σε πολλές περιπτώσεις η επίδραση των αντιοξειδωτικών σε συγκεκριμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ίσως είναι ειδική για ειδικό τύπο όγκου και ποικίλει με τη δόση των αντιοξειδωτικών ή του χημειοθεραπευτικού.

Πολλές από αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν μελετηθεί μόνο in vitro. Το αποτέλεσμα στις in vitro μελέτες είναι προβλεπτικό για την ανταπόκριση in vivo αλλά όχι πάντα. Ένα παράδειγμα του κινδύνου στο να δοθεί μεγάλη έμφαση στις in vitro μελέτες είναι η επίδραση του βιοφλαβονοειδούς τανγκερετίνης (tangeretin) με τη ταμοξιφαίνη. Βρέθηκε ότι η τανγκερετίνη δρα συνεργικά με την ταμοξιφαίνη in vitro, όμως ανέστρεψε πλήρως την ανασταλτική δράση του φαρμάκου σε όγκους του μαστού in vivo.

Οι συνδυασμοί που δεν έχουν μελετηθεί in vivo ενέχουν τον κίνδυνο πιθανών παρενεργειών και πρέπει να ελέγχονται πιο σχολαστικά ή και να αποφεύγονται.

Οποιαδήποτε αντιοξειδωτική ουσία που μειώνει in vivo την τοξικότητα της αντικαρκινικής θεραπείας

σε υγιείς ιστούς ενέχει την πιθανότητα να μειώνει την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας εκτός και αν αυτό έχει μελετηθεί ειδικά στις ανάλογες μελέτες.

Οι μελέτες που αναφέρουν μειωμένη τοξικότητα σε υγιείς ιστούς ενός θεραπευτικού παράγοντα με άγνωστη επίδραση στην έκβαση της θεραπείας αναφέρονται μόνο όταν η μείωση παρατηρήθηκε σε ανθρώπινες μελέτες.

Ένα αντιοξειδωτικό ή κοκτέιλ αντιοξειδωτικών;

Οι περισσότεροι μελετητές χρησιμοποιούν ένα μόνο αντιοξειδωτικό, ενώ κάποιοι άλλοι χρησιμοποιούν πολλή, καθένα σε μικρότερη δόση αλληλά πάντα υψηλότερη από την αναφερόμενη χαμηλή δόση. Σε ανοικτή μελέτη με κοκτέιλ αντιοξειδωτικών μαζί με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, οι ασθενείς πήραν 15.000 IU Βιταμίνη Α, 10.000 IU β-καροτέν,

300 IU α-τοκοφερόλη, 2gr Βιταμίνη C και 800mcg σεληνίο. Η ανοχή στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ήταν πολύ υψηλή. Η επιβίωση στα 2 χρόνια ήταν μεγαλύτερη από τους μάρτυρες (>33% έναντι 15%) με μέση επιβίωση 32 μήνες.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ⁴

A) Αλκυλιούντες παράγοντες

Ιάπωνες ερευνητές έχουν δείξει σε ανθρώπινες μελέτες την προστατευτική δράση της χορήγησης του συνενζύμου Q10, στην καρδιοτοξικότητα της FAC θεραπείας (5-FU – cyclophosphamide – doxorubicin). Έχει επίσης δειχθεί η προφύλαξη της τοξικότητας της ιφωσφαμίδης (αιματοουρία) με ακετυλοκυστεΐνη από του στόματος⁶. Ιταλοί επιστήμονες σε μελέτη φάσης II χορήγησαν σε προχωρημένο καρκίνωμα ωοθήκης σισπλιατίνη –κυκλοφωσφαμίδα μαζί με γλυουταθειόνη ως προστατευτικό παράγοντα της τοξικότητας της σισπλιατίνης.

Πίνακας 1. Αλκυλιούντες παράγοντες: κυκλοφωσφαμίδα (CYC), ιφωσφαμίδα (IFO), βουσουλιφάνη (BUS), μελφαλάνη (MEL)

Αντιοξειδωτική ουσία	Ανθρώπινες μελέτες	Μελέτες σε ζώα	In vitro μελέτες
Βιταμίνη Α		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CYC)	
Β- καροτένιο		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CYC)	
Βιταμίνη C		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CYC)	
Βιταμίνη E		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CYC)	
Σεληνίο			↓ τοξικότητας
Q10	↓ τοξικότητας CYC-DOC-5-FU	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CYC)	
Μελαντονίνη		↓ τοξικότητας όχι επίδραση σε θεραπευτικό αποτέλεσμα (CYC)	
N-ακετυλοκυστεΐνη	↓ τοξικότητας IFO	↓ τοξικότητας, όχι επίδραση σε θεραπευτικό αποτέλεσμα (CYC)	
Γλυουταθειόνη	↓ τοξικότητας ↑ θεραπευτικού αποτελέσματος		
Κουερσετίνη		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (BUS)	↑ κυτταροτοξικής επίδρασης (BUS)

B) Αντιβιοτικά αντικαρκινικά φάρμακα

Η λήψη βιταμίνης Α σε ασθενείς με πλάκώδες καρκίωμα κεφαλής – τραχήλου αύξησε την επιβίωση και μείωσε την τοξικότητα του σχήματος (δοξορουμπικίνη, βλεομυκίνη, 5-φθοριουρακίλη). Σε μελέτες φάσεως II σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού με επίμονη θρομβοπενία, χορηγήθηκε χαμηλή δόση επιρουμπικίνης εβδομαδιαία μαζί με μελατονίνη και απεδείχθη μείωση της τοξικότητας της επιρουμπικίνης⁹. Προστατευτική δράση του συνενζύμου Q10 στην καρδιοτοξικότητα των ανθρακυκλινών έχει αποδειχθεί σε αρκετές in vivo μελέτες⁷.

Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη έχει ουδέτερη δράση στη δοξορουμπικίνη σε μελέτες με ανθρώπους ενώ σε μελέτες με ζώα έδειξε μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η γλυουταθειόνη έχει ευεργετικά αποτελέσματα όταν συγχορηγείται με επιρουμπικίνη – σισπλάτιν – 5-φθοριουρακίλη. Όμως σε κυτταρικές σειρές με υψηλές συγκεντρώσεις γλυουταθειόνης αυξάνεται η αντίσταση στη δοξορουμπικίνη.

Πάντως η χρήση αντιοξειδωτικών για καρδιοπροστασία κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνες είναι υπό συζήτηση εξαιτίας της πιθανότητας μείωσης της κυτταροτοξικής ικανότητας του φαρμάκου¹⁵.

Πίνακας 2. Αντιβιοτικά: δοξορουμπικίνη (DOX), βλεομυκίνη (BLE), επιρουβικίνη (EPI), νταουνορουβικίνη (DAU)

Αντιοξειδωτική ουσία	Ανθρώπινες μελέτες	Μελέτες σε ζώα	In vitro μελέτες
Βιταμίνη Α	↓ τοξικότητας ↑ επιβίωσης (DOX-BLE-5-FU)		↑ κυτταρικής διαφοροποίησης, κύτταρα λιγότερο ή περισσότερο ευαίσθητα σε DOX
Β- καροτέν		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (DOX)	
Βιταμίνη C		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας (DOX)	↑ κυτταροτοξικής επίδρασης σε κύτταρα ca μαστού (DOX)
Βιταμίνη E		↓ τοξικότητας (DOX) ↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (DOX)	↑ κυτταροτοξικής επίδρασης
Σελήνιο		↓ τοξικότητας (DOX) ↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (DOX)	όχι ↓ στο κυτταροτοξικό αποτέλεσμα (DOX)
Q10	↓ τοξικότητας (DOX)	↓ τοξικότητας, όχι αλληλαγή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα	
Μελατονίνη	↓ τοξικότητας (EPI)		
Ν-ακετυλοκυστεΐνη	όχι ↓ θεραπευτικού αποτελέσματος, όχι ↓ τοξικότητας (DOX)	↓ ή όχι επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα	
Γλυουταθειόνη	↑ δραστηριότητας του EPI-CIS-5-FU		↑ αντίστασης στο φάρμακο (DOX)
Πράσινο τσάι		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (DOX)	
Κουερσετίνη		↑ κυτταροτοξικού αποτελέσματος (DOX)	

Γ) Αντιμεταβολίτες

Έχει ήδη αναφερθεί η ευεργετική επίδραση της βιταμίνης Α στο συνδυασμό δοξορουμπικίνης – βλεομυκίνης – 5- φθοριουρακίλης, και η μείωση της τοξικότητας στον συνδυασμό κυκλοφωσφαμίσης – δοξορουμπικίνης - 5- φθοριουρακίλης με την συνχορήγηση του Q10 καθώς και τα ευεργετικά αποτελέσματα της συνχορήγησης γλυουταθειόνης στον συνδυασμό επιρουβικίνης – σισπλιτίνης -5- φθοριουρακίλης. Δύο από τις τρεις μελέτες in vivo έδειξαν μειωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας με τη β-καροτέν.

Η μελατονίνη αυξάνει την επιβίωση, μειώνει την τοξικότητα στον συνδυασμό σισπλιτίνη – ετοποσίδη ως θεραπεία 1^{ns} γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, όμως αυτή η μείωση δεν είναι στατιστικά σημαντικά σε υψηλές χημειοθεραπευτικές δόσεις (ετοποσίδη-καρβοπλιτίνη). Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη πιθανά μειώνει την τοξικότητα. Η γλυουταθειόνη βελτιώνει ελαφρά ή δεν αλληλάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αποτελέσματα από μια διπλή – τυφή, τυχαιοποιημένη μελέτη¹⁰ έδειξαν ότι η γλυουταθειόνη μειώνει την τοξικότητα και βελτιώνει την ποιότητα

Πίνακας 3. Αντιμεταβολίτες: 5- φθοριουρακίλη (5-FU), μεθοτρεξάτη (MT)

Αντιοξειδωτική ουσία	Ανθρώπινες μελέτες	Μελέτες σε ζώα	In vitro μελέτες
Βιταμίνη Α	↓ τοξικότητας ↑ επιβίωσης (DOX-BLE-5-FU)	↓ τοξικότητας όχι αλλαγή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα (MT)	
Β- καροτέν		↓ θεραπευτικού αποτελέσματος σε ινোসάρκωμα – όχι μεταβολή σε πηλακώδες ca	
Βιταμίνη C		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (5-FU)	
Βιταμίνη E		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (MT)	↑ κυτταροτοξικής δράσης (MT)
Σελήνιο		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (MT)	
Q10	↓ τοξικότητας (CYC-DOX-5-FU)		
Γλυουταθειόνη	Ευεργετικό αποτέλεσμα σε EPI-CIS-5-FU	↓ τοξικότητας, όχι μείωση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα (5-FU)	

Δ) Σύμπλοκα πηλατίνας

Σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές σαρκώματος απεδείχθη αυξημένη ανταπόκριση σε αντικαρκινικά φάρμακα (σισπλιτίνη) όταν είχε χορηγηθεί Βιταμίνη Α. Κινέζοι μελετητές έδειξαν την προστατευτική δράση του σεληνίου στην τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν σισπλιτίνη σε ογκολογικούς ασθενείς.

ζωής γυναικών διαγνωσμένες με καρκίνο των ωοθηκών υπό αγωγή με σισπλιτίνη.

Έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν το σχήμα καρβοπλιτίνη-πακλιταξέλη βελτιώθηκε η αποτελεσματικότητα αυτού με επιπρόσθετη διατροφική αγωγή με συνδυασμό αντιοξειδωτικών: βιταμίνη E, β-καροτέν, συνένζυμο Q10, και βιταμίνη C 60gr.

Πίνακας 4. Σύμπληα πλάτινας: σισπλάτιν (CIS)

Αντιοξειδωτική ουσία	Ανθρώπινες μελέτες	Μελέτες σε ζώα	In vitro μελέτες
Βιταμίνη Α	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος		όχι αλλαγή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα (CIS-ETO)
Βιταμίνη C			↑ κυτταροτοξικού αποτελέσματος
Βιταμίνη E		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CIS)	
B- καροτέν & Βιταμίνη A,C,E			↑ κυτταροτοξικού αποτελέσματος (CIS-TAM-DACARB-Interferon)
Σελήνιο	↓ τοξικότητας CIS	↑ ή όχι αλλαγή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα, ↓ τοξικότητας CIS	
Μελατονίνη	↑ επιβίωσης ↓ τοξικότητας (CIS-ETO)		
N-ακετυλοκυστεΐνη	πιθανή ↓ τοξικότητας (CIS)		↓ κυτταροτοξικού αποτελέσματος (CIS)
Γλυουθειόνη	ελαφρά ↑ ή όχι αλλαγή στο θεραπευτικό αποτέλεσμα (CIS-CYC) (CIS)		
Γενιστεΐνη			↓ κυτταροτοξικού αποτελέσματος
Κουερσετίνη		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος (CIS)	

Ε) Αλκαλοειδή φυτικά

Σε μελέτες με πειραματόζωα η β-καροτέν αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ετοποσίδης, και η βιταμίνη C αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της βινκριστίνης. Η Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)

βελτιώνει την αντινεοπλασματική δραστηριότητα των δοξορουμπικίνης, σισπλάτινης και πακλιταξέλης σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού in vitro⁸.

Πίνακας 5. Φυτικά αλκαλοειδή: ετοποσίδη (ETO), βινκριστίνη (VIN), πακλιταξέλη (TAX)

Αντιοξειδωτική ουσία	Ανθρώπινες μελέτες	Μελέτες σε ζώα	In vitro μελέτες
Βιταμίνη Α	όχι αλληλαγή θεραπευτικού αποτελέσματος (ETO-CIS)		↑ κυτταροτοξικού αποτελέσματος (ETO) (VIN)
Β- καροτέν Βιταμίνη C		↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↑ θεραπευτικού αποτελέσματος	↑ κυτταροτοξικού αποτελέσματος (TAX) (VIN)
Βιταμίνη Ε			↑ κυτταροτοξικού αποτελέσματος (VIN)
Μελιτονίνη	↑ επιβίωσης ↓ τοξικότητας (CIS-ETO)		

ΑΛΛΟΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ορμονικοί: ταμοξιφαίνη

Η βιταμίνη Α αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα στις ταμοξιφαίνης σε κλινικές μελέτες. Αναφέρεται μελέτη όπου αύξησε την ανταπόκριση σε περιπτώσεις όπου ο όγκος είχε πρόοδο με την ταμοξιφαίνη μόνη της. Η μελατονίνη επίσης αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα ενώ η τανγκερετίνη μειώνει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Ερλοτινίμη

Οι πολυφαινόλες που είναι άφθονες στο πράσινο τσάι (επιγαλοκατεχίνη-3, η πιο σημαντική) δρουν συνεργικά με την ερλοτινίμη στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος.

Βινορελμίνη, γεμισαβίνη

Η κουρκουμίνη¹², που βρίσκεται στο κάρυ σε σκόνη, αυξάνει τη δράση τους. Μετά θεραπεία με κουρκουμίνη και FOLFOX μειώνεται η έκφραση και δράση του EGFR, IGF-R και COX-2. Η κουρκουμίνη ενισχύει τη δράση της φθοριουρακίλης και της οξαλιπλάτινης.

Ιντερλευκίνη -2

Η ανοσοθεραπεία με υψηλές δόσεις ιντερλευκίνης-2 στο μεταστατικό μελάνωμα, πολλές φορές

συνοδεύεται με σοβαρή τοξικότητα. Σε in vitro μελέτη βρέθηκε ότι η ρεσβερατόλη προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εμποδίζει την ανάπτυξη του αγγειακού συνδρόμου λύσης ενώ βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ιντερλευκίνης-2¹⁶.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ⁴

Η βιταμίνη Α αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και μειώνει την τοξικότητα σε όλες τις μελέτες. Η βιταμίνη C αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και μειώνει την τοξικότητα. Σε κάποιες μελέτες με ζώα δεν επιδρά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η γενιστεΐνη, ένα φυτοοιστρογόνο άφθονο στη σόγια και τα προϊόντα της, ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη στην ακτινοβολία σε μοντέλα ζώων και μια πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι ισοφλαβονοειδή της σόγιας προστατεύουν από παρενέργειες της ακτινοβολίας στην κύστη ή στο έντερο.

Η μελατονίνη επίσης αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα, μειώνει την τοξικότητα, το δε σεληνίο μειώνει την τοξικότητα αλλά δεν είναι γνωστή η δράση του στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ειδικότερα όταν προστέθηκε στην ακτινοθεραπεία σε

γλιοβλάστωμα εγκεφάλου αύξησε την επιβίωση. Αξιοσημείωτο είναι ότι η Ν-ακετυλοκυστεΐνη που συγχρηγείται σε ορισμένα ακτινοθεραπευτικά κέντρα δεν προσέφερε τίποτα στη δράση της ακτινοθεραπείας.

τας της αντικαρκινικής θεραπείας σε in vivo μελέτες. Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη μειώνει το αποτέλεσμα των αντικαρκινικών αντιβιοτικών (δοξορουμπικίνη). Η β-καροτένι αντιμεταβολιτών (5-φθοριουρακίλη) και

Πίνακας 6. Ακτινοθεραπεία

Αντιοξειδωτική ουσία	Ανθρώπινες μελέτες	Μελέτες σε ζώα	In vitro μελέτες
Βιταμίνη Α	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας
Β-καροτένι	↓ τοξικότητας, όχι επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας	
Βιταμίνη C	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας, μια μελέτη όχι αλληλαγή σε θεραπευτικό αποτέλεσμα	
Βιταμίνη E			↑ θεραπευτικού αποτελέσματος
Σελήνιο	↓ τοξικότητας		
Q10			καμία διαφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα
Μελαντονίνη	↑ θεραπευτικού αποτελέσματος ↓ τοξικότητας		
Ν-ακετυλοκυστεΐνη	καμία διαφορά		
Γλυουταθειόνη	↓ τοξικότητας, όχι επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα		

Συμπέρασμα

Οι περισσότερες μελέτες πείθουν πως υπάρχει θετικός ρόλος των αντιοξειδωτικών ουσιών στη θεραπεία του καρκίνου εφόσον έδειξαν είτε αύξηση του χρόνου επιβίωσης ή/και της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία, είτε μείωση των γνωστών τοξικών παρενεργειών αυτής.

Ποια αντιοξειδωτικά να αποφεύγουμε; Σε τρεις περιπτώσεις φάνηκε η μείωση της αποτελεσματικότη-

τα φλαβονοειδή (τανγκερετίνη) μειώνουν το αποτέλεσμα της ταμοξιφαίνης.

Υπάρχουν ακόμα πολλά ερωτηματικά για την επιπρόσθετη διατροφική θεραπεία μέσω αντιοξειδωτικών ουσιών παράλληλα με την αντικαρκινική θεραπεία. Απαιτούνται και άλλες μελέτες, και ιδιαίτερα κλινικές μελέτες, για να εκτιμηθεί πλήρως η χρησιμότητα τους σε συνδυασμό με τις υπάρχουσες θεραπείες.

REFERENCES

1. Αντιοξειδωτικές ουσίες και καρκίνος. Ντίλης Β. και Τριχοπούλου Α. 7^ο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδος «Διατροφή και Καρκίνος», 2011.
2. Sougleri M, et al. Cancer prevention with natural nutrients. Καρκίνου Πρόληψης, τόμος 5, Τεύχος 2 Ιου-Δεκ 2011, p.87-96.
3. Cancer and antioxidants, 2013. <http://www.drlam/articles/cancerandantioxidants.asp>.
4. D. W. Lamson, MS. Matthew, S. Brignall. Antioxidants and cancer. *Alt Medicine Rev* 2000;5 (2): 152-163
5. Takimoto M, et al. Protective effect of CoQ10 administration on cardiac toxicity in FAC therapy. *Gan to Kagaku Ryoho* 1982;9:116-121.
6. Slavik M, Saiers JH. Phase I clinical study of acetylcysteine's preventing ifosfamide-induced hematuria. *Semin Oncol* 1983;10:62-65.
7. Larussi D, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Molec Aspects Med* 1994;15:207-212.
8. Kurbacher CM, et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett* 1996;103:183-189.
9. Lissoni P, et al. Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low dose epirubicin plus melatonin: a phase II study. *J Pineal Res* 1999; 26:169-173.
10. Smyth JF, et al. Glutathione reduces toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomized trial. *Ann Oncol* 1997;8:569-573.
11. Lippman SM et al. The convergent development of molecular -targeted drugs for cancer treatment and prevention. *Clin Cancer Res* 13; 4035-4041, 2007
12. Patel BB, et al. Curcumin enhances the effect of 5-fu and oxaliplatin in mediating growth inhibition of colon cancer cells by modulating EGFR and IGF-R. *Int J Cancer* 122: 267-273, 2008
13. Tokarski S, et al. Assessment of concentrations of A, C, and E vitamins in the plasma of patients with NSCLC undergoing first line chemotherapy. *Pol Merkur Lekarski*, 2013, Jul;35 (205): 18-21
14. Tokarski S, et al. The impact of ascorbic acid on the concentrations of antioxidative vitamins in the plasma of patients with non-small cell lung cancer undergoing first-line chemotherapy. *Pol Merkur Lekarski*, 2013, Sep;35 (207): 136-40
15. Vincent DT, et al. The role of antioxidants in the era of cardio-oncology. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013 Dec;72 (6): 1157-68
16. Guan H, et al. Resveratrol prevents endothelial cells injury in high -dose interleukin-2 therapy against melanoma. *PloS One*, 2012;7(4):e35650, doi: 10.1371/journal.pone.0035650, epub 2012 Apr 20

ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Μ. Μπάκα

*Ογκολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδων
«Π&Α Κυριακού», Αθήνα*

PROMPT DIAGNOSIS OF CANCER IN CHILDHOOD

M. Baka

*Oncology Dept, Childrens' Hospital
"P. & A. Kyriakou", Athens*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος στα παιδιά δεν είναι μια συχνή νόσος. Με στοιχεία από το SEER 2004 - NCI, περίπου 10.400 ασθενείς διαγιγνώσκονται με καρκίνο κάθε έτος στα παιδιά ηλικίας 0-14 ετών. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών υπάρχει αύξηση της ετήσιας επίπτωσης του καρκίνου στα παιδιά. Πιθανές εξηγήσεις γι' αυτό είναι η βελτίωση στα μέσα που διατίθενται για τη διάγνωση του καρκίνου και η αύξηση της έκθεσης σε δυνητικά καρκινογόνους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου, η θνητότητα μειώθηκε σημαντικά και η 5ετής επιβίωση για όλους τους παιδιατρικούς καρκίνους αυξήθηκε από 58,1% το διάστημα 1975-1977 σε 79,6% το διάστημα 1996-2003. Παρά την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο, ο καρκίνος εξακολουθεί να παραμένει η κύρια αιτία θνητότητας από νόσο στα παιδιά. Η παρούσα ανασκόπηση αφορά την διάγνωση και πρόγνωση του καρκίνου στην παιδική ηλικία.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, διάγνωση, παιδική ηλικία

ABSTRACT

Childhood cancer is not a common disease. According to SEER- NCI data 2004 10.400 new cancer cases are diagnosed every year in children of age 0-14. During the last 20 years annual incidence of childhood cancer has increased. Possible explanations are the improvement of available diagnostic tests and the increased exposure in potential carcinogenic environmental factors. During the same period, mortality decreased considerably and 5-year survival increased for all pediatric cancer types from 58.1% during 1975-1977 to 79.6% during 1996-2003. Despite survival increase, cancer remains the major cause of disease-specific mortality in children. Present review concerns prompt cancer diagnosis in childhood.

Keywords: cancer, diagnosis, childhood

Ο καρκίνος στα παιδιά δεν είναι μια συχνή νόσος. Με στοιχεία από το SEER 2004 (Surveillance Epidemiology, and End Results) - National Cancer Institute (NCI), περίπου 10.400 ασθενείς διαγιγνώσκονται με καρκίνο κάθε έτος στα παιδιά ηλικίας 0-14 ετών¹. Αυτό σημαίνει ότι 1:7.000 θα διαγνωστεί με καρκίνο και ότι ο καρκίνος στα παιδιά αποτελεί περίπου το 1% του συνόλου των καρκίνων, που διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών υπάρχει αύξηση της ετήσιας επίπτωσης του καρκίνου στα παιδιά από 11,5/100.000 το 1975 σε 14,8/100.000 το 2004². Πιθανές εξηγήσεις γι' αυτό είναι η βελτίωση στα μέσα που διατίθενται για τη διάγνωση του καρκίνου και η αύξηση της έκθεσης σε δυνητικά καρκινογόνους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου, η θνητότητα μειώθηκε σημαντικά και η 5ετής επιβίωση για όλους τους καρκίνους της παιδικής ηλικίας αυξήθηκε από 58,1% το διάστημα 1975-1977 σε 79,6% το διάστημα 1996-2003³. Παρά την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο, ο καρκίνος εξακολουθεί να παραμένει η κύρια αιτία θνητότητας από νόσο στα παιδιά⁴. Ανάμεσα στους καρκίνους των παιδιών, οι λευχαιμίες και οι όγκοι του ΚΝΣ καλύπτουν περίπου το 50%. Η πιο συχνή λευχαιμία στα παιδιά είναι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ). Στη νεογνική ζωή, το τεράτωμα και το νευροβλάστωμα είναι οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου, με τους όγκους από μαλακά μόρια, τη λευχαιμία, τους όγκους νεφρού και τους όγκους εγκεφάλου επίσης να είναι από τους πιο συχνούς τύπους καρκίνου σ'αυτή την περίοδο της ζωής⁵. Όγκοι εμβρυϊκής προέλευσης όπως το νεφροβλάστωμα, το νευροβλάστωμα, το ρετινοβλάστωμα και το ηπατοβλάστωμα είναι οι πιο συχνοί στον πρώτο χρόνο ζωής. Αυτοί οι όγκοι είναι λιγότερο συχνοί μετά από το 5^ο έτος ζωής, καθώς η διαφοροποίηση των εμβρυϊκών κυττάρων ωριμάζει. Στα παιδιά σχολικής ηλικίας αυξάνεται η επίπτωση της νόσου Hodgkin, των όγκων των οστών και των όγκων από αρχέγονα γενετικά κύτταρα στα κορίτσια.

Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση παιδιών ύποπτων για καρκίνο

Το πρώτο βήμα στην εκτίμηση των παιδιών με πιθανότητα καρκίνου είναι η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και η προσεκτική κλινική εξέταση. Τα συμπτώματα του καρκίνου στα παιδιά είναι ακαθόριστα και συχνά μιμούνται συμπτώματα κοινών

ασθενειών. Τα κυριότερα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των παιδιών με καρκίνο είναι ο πυρετός, η ύπαρξη ψηλαφητής μάζας (και ιδιαίτερα κοιλιακής μάζας), η λεμφαδενοπάθεια, η κεφαλαλγία, τα οστικά άλγη, ευρήματα από τα μάτια (εξόφθαλμος, raccoon eye, μάτια γαλήης) και διαταραχές από τη γενική αίματος με ή χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις⁶. Όταν αυτά τα ευρήματα υπάρχουν σε συνδυασμό, αυξάνεται η πιθανότητα το παιδί να πάσχει από καρκίνο. Παιδιά με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου, έχουν αυξημένη πιθανότητα δεύτερης κακοήθειας. Στα παιδιά με καρκίνο, η πιθανότητα δεύτερης κακοήθειας είναι περίπου 3.2%⁷. Παράγοντες, που αυξάνουν αυτήν την πιθανότητα είναι το γυναικείο φύλο, η μικρή ηλικία στην αρχική διάγνωση, το αν η αρχική διάγνωση ήταν νόσος Hodgkin, και το αν στη χημειοθεραπεία χρησιμοποιήθηκαν αλκυλιούντες παράγοντες⁷. Αρκετές χρωμοσωμικές ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα συνοδεύονται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου. Το σύνδρομο Down π.χ. συνοδεύεται με αυξημένη επίπτωση λευχαιμίας. Επίσης αυξημένη επίπτωση καρκίνου υπάρχει στη νευροϊνωμάτωση τύπου I και II (κυρίως γλοιώματα οπτικών νεύρων) στην αταξία-τηλαγγειεκτασία, στην οζώδη σκλήρυνση, στο σύνδρομο Li Fraumeni και στο σύνδρομο Beckwith-Widemann.

Πυρετός

Ο πυρετός αποτελεί αιτία για επίσκεψη στον παιδίατρο στο 30% των παιδιών⁸. Η πιο κοινή αιτία πυρετού είναι οι ιογενείς λοιμώξεις. Πυρετός που παρατείνεται περισσότερο από 14 ημέρες, και κυρίως όταν είναι άτυπος, μπορεί να είναι ένδειξη για διερεύνηση για καρκίνο, αν και σε αυτές τις περιπτώσεις η κύρια αιτία παραμένει η λοίμωξη. Μετά από μετανάληυση 6 παιδιατρικών μελετών, για τη διαφοροδιάγνωση πυρετού αγνώστου αιτιολογίας, οι κακοήθειες φαίνονται να ευθύνονται για το 5,6% αυτών των παιδιών⁸. Όταν ο πυρετός συνοδεύεται από σημαντική απώλεια βάρους, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει ανορεξία ή όχι, από καθυστέρηση στην ανάπτυξη, από κατάπτωση και από πόνο στα οστά, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα καρκίνου ή άλλης σοβαρής ασθένειας. Άλλα συμπτώματα επίσης που μας κατευθύνουν προς τη διάγνωση του καρκίνου είναι η συνύπαρξη ωχρότητας, αιμορραγικών εκδηλώσεων από το δέρμα ή αι-

λού, πόνων στις αρθρώσεις, λεμφαδενοπάθειας ή ηπατοσπληνομεγαλίας. Επίσης η συνύπαρξη αυξημένης αρτηριακής πίεσης μπορεί να μας κατευθύνει προς τη διάγνωση του νευροβλαστώματος ή του φαιοχρωμοκυτώματος. Ευρήματα από το αναπνευστικό όπως, αυξημένος αριθμός αναπνοών, παράταση εκπνοής, βρογχική αναπνοή ή σύνδρομο άνω κοίλης, κατευθύνει τη σκέψη μας προς την ύπαρξη μάζας στο μεσοθωράκιο. Επίσης οφθαλμολογική εξέταση επιβάλλεται για έλεγχο οιδήματος της οπτικής θηλής, αιμορραγία στον αμφιβληστροειδή ή πρόπτωση του οφθαλμικού βολβού, που είναι σημεία ύποπτα για κακοήθεια. Ο διαγνωστικός έλεγχος κατευθύνεται από το ιστορικό και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. Απαραίτητες εξετάσεις θεωρούνται η γενική αίματος (διαταραχές που κατευθύνουν προς τη διάγνωση του καρκίνου είναι η παρουσία βλαστικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα ή συνδυασμού ουδετεροπενίας, αναιμίας ή θρομβοπενίας ή η παρουσία λευκοκυττάρωσης). Ακτινογραφία θώρακος γίνεται για τη διερεύνηση ύπαρξης μάζας στο μεσοθωράκιο ή στα ημιθωράκια. Άλλες εξετάσεις που μπορεί να είναι βοηθητικές είναι το ηλικίο σφαιρινών προς λευκωματίνες, η TKE και η CRP, που κατευθύνουν και προς φλεγμονώδη νόσο. Η αύξηση του ουρικού οξέος και της LDH θέτει την υπόνοια αλλιθότι τη βεβαιότητα καρκίνου.

Κοιλιακή μάζα

Το πιο σύνηθες σύμπτωμα των παιδιών με συμπαγείς όγκους είναι η ανεύρεση ψηλαφητής μάζας σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος αλλά κυρίως ψηλαφάται μάζα στην κοιλιά (που συνήθως γίνεται και από τους γονείς). Αν και αρκετές από τις κοιλιακές μάζες μπορεί να είναι καλοήθεις, απαιτείται προσεκτικός έλεγχος. Μερικές φορές, αυτό αναφέρεται από τους γονείς σαν ένα φούσκωμα - γέμισμα της κοιλιάς και όχι σαν ψηλαφητή μάζα. Η ψηλαφητή κοιλιακή μάζα ανευρίσκεται πιο συχνά σε παιδιά <5 ετών και είναι σε αναλογία 1:1.000 παιδιά αυτής της ηλικίας⁹. Οι περισσότερες κοιλιακές μάζες στα νεογνά είναι οπισθοπεριτοναϊκές, αφορούν συνήθως διογκώσεις νεφρών και στην πλειονότητά τους είναι καλοήθεις⁶. Όταν μία κοιλιακή μάζα εντοπίζεται πλάγια ενδοπεριτοναϊκά ή πνευλικά απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση. Τα τερατώματα και τα νευροβλαστώματα είναι οι πιο συνή-

θεις ιστολογικοί τύποι νεογνικού καρκίνου. Τα σαρκώματα μαλακών μορίων, οι λευχαιμίες, οι όγκοι νεφρού και οι όγκοι εγκεφάλου είναι επίσης ανάμεσα στους πιο συχνούς όγκους της νεογνικής ηλικίας¹⁰.

Σε παιδιά > 1 έτους η παρουσία κοιλιακής μάζας είναι συχνά πιο δυσσώνο σύμπτωμα. Μάζες στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να είναι ηπατοβλαστώματα ή ηπατοκυτταρικά καρκινώματα αλλά μπορεί να είναι και μάζες εξορμώμενες από το δεξιό νεφρό ή από το δεξιό επινεφρίδιο. Μάζες στο άνω αριστερό τεταρτημόριο της κοιλιάς αφορούν συνήθως σπληνική διόγκωση και η σκέψη μας κατευθύνεται συνήθως σε διήθηση σπληνός από λευχαιμίες ή λεμφώματα. Επίσης οι μάζες στην περιοχή αυτή μπορεί να προέρχονται από τον αριστερό νεφρό ή από το αριστερό επινεφρίδιο. Μάζες στην υπόλοιπη κοιλιά μπορεί να συσχετίζονται κυρίως με Β λεμφώματα, όγκους από αρχέγονα γενετικά κύτταρα ή ραβδομυοσαρκώματα. Όταν η ψηλαφούμενη μάζα συνοδεύεται από παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως η εκκριτική μη ρυθμιζόμενη διάρροια, που οφείλεται σε αγγειοδραστικά πεπτιδικά (VIPs), ή από οφθαλμολογικά και αταξία η διαγνωστική μας σκέψη στρέφεται προς το νευροβλάστωμα. Επίσης η παρουσία υπερτάσεως, περιοδικής επιδρωσης, έντονου κοκκινίσματος, ταχυκαρδίας και κεφαλαλγίας στρέφει τη διαγνωστική μας σκέψη προς το φαιοχρωμοκύτωμα. Η παρουσία ορισμένων άλλων συμπτωμάτων όπως raccoon eyes, σύνδρομο Horner, υποδορίων οζιδίων στα βρέφη και εξοφθάλμου κατευθύνουν τη διαγνωστική μας σκέψη στο νευροβλάστωμα. Η παρουσία αιματουρίας μας κατευθύνει προς τους όγκους του νεφρού. Άλλα συμπτώματα και σημεία που δεν είναι ειδικά καρκίνου αλλά ενισχύουν την πιθανότητα καρκίνου είναι ο πόνος, η δυσκοιλιότητα, η απώλεια βάρους, ο πυρετός και η ανορεξία¹¹. Την πιθανότητα καρκίνου επίσης ενισχύει και η ταχεία αύξηση του μεγέθους της κοιλιάς και η παρουσία προηγούμενου ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού καρκίνου¹². Εάν υπάρχουν υπόνοιες κοπρόστασης, μια επανεξέταση μετά από υποκλιυσμό είναι απαραίτητη. Επίσης αν υπάρχουν υπόνοιες ότι πρόκειται για διόγκωση της ουροδόχου κύστεως, ασκούμε πίεση πάνω από το ανώτερο όριο της διόγκωσης ώστε να εκκενωθεί η κύστη (Credè maneuver)¹³. Η

διερεύνηση κοιλιακής μάζας περιλαμβάνει γενική αίματος, πλήρη βιοχημικό έλεγχο με LDH, γενική ούρων (για διερεύνηση ενδείξεων λεμφώματος, λευχαιμίας ή όγκου νεφρού), κατεχολαμίνες ούρων για διερεύνηση νευροβλαστώματος ή φαιοχρωμοκυτώματος, α-FP και β-HCG για διερεύνηση όγκου από αρχέγονα γενετικά κύτταρα ή ηπατοβλαστώματος ή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Ο σημαντικότερος έλεγχος για τη διερεύνηση κοιλιακής μάζας είναι ο απεικονιστικός έλεγχος. Μία απλή ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να αποκαλύψει εντερική απόφραξη (πιθανόν να συμβαίνει από την ύπαρξη λεμφώματος Burkitt's ειλεοτυφλικής περιοχής) ή μπορεί να αποκαλύψει ύπαρξη αποσιτινώσεων στη μάζα, όπως αυτό μπορεί να συμβαίνει στα νευροβλαστώματα ή στα τερατώματα. Η λιγότερο παρεμβατική απεικονιστική μέθοδος είναι το υπερηχογράφημα κοιλίας. Αυτό μπορεί να ταυτοποιήσει το όργανο, από το οποίο προέρχεται η μάζα, να διευκρινίσει αν πρόκειται για κυστική, συμπαγή ή μικτή μάζα ή αν υπάρχει ενδοογκική αιμορραγία ή ρήξη της μάζας. Η αξονική τομογραφία είναι καλύτερη και διευκρινίζει τη θέση και την έκταση του όγκου και προσδιορίζει ορισμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά¹⁴. Με βάση τα δεδομένα από τον απεικονιστικό έλεγχο θα αποφασιστεί ποιές ακριβώς αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις είναι απαραίτητες και αν υπάρχει ασκίτικο υγρό, θα δοθεί η δυνατότητα λήψης ασκίτικού υγρού για διαγνωστικούς λόγους (κυρίως όταν υπάρχει υποψία λεμφώματος). Επίσης με βάση τα παραπάνω κλινικοεργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα θα αποφασιστεί αν είναι απαραίτητη η βιοψία, η εξαίρεση της μάζας ή η έναρξη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε ορισμένες περιπτώσεις. Προεγχειρητική χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα τρέχοντα πρωτόκολλα ενδείκνυται σε μάζες νεφρού, στα πλαίσια του πρωτοκόλλου της SIOPEL, (προηγείται προσδιορισμός κατεχολαμινών ούρων για να αποκλειστεί το νευροβλάστωμα), σε μάζες ήπατος με αυξημένα επίπεδα α-φетоπρωτεΐνης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν απαιτείται βιοψία σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτοκόλλου και σε μάζες ωοθηκών ή όρχεων, μη εξαιρέσιμες με αυξημένα επίπεδα α-φетоπρωτεΐνης.

Λεμφαδενοπάθεια

Η Λεμφαδενοπάθεια είναι ένα συχνό εύρημα στα

παιδιά. Σύμφωνα με μία μελέτη το 44% των παιδιών, που επισκέπτονται τον παιδίατρο για τακτικό έλεγχο, έχουν ψηλαφητούς λεμφαδένες ενώ στα παιδιά που τον επισκέπτονται γιατί είναι άρρωστα το ποσοστό ανεβαίνει στο 64%. Διαπιστώθηκε ότι το 77% των λεμφαδένων στους οποίους γίνεται βιοψία είναι καλοήθεις¹⁵ ενώ σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι 27/60 (45%) των λεμφαδένων στους οποίους έγινε βιοψία ήταν κακοήθους αιτιολογίας¹⁶. Οι μελέτες αυτές έγιναν σε τριτοβάθμια κέντρα πράγμα που σημαίνει ότι οι λεμφαδενοπάθειες που σχετίζονται με κακοήθεια στα παιδιά που επισκέπτονται τον παιδίατρο επί εξωτερικής βάσεως είναι μικρότερου ποσοστού.

Λεμφαδένες που είναι περισσότερο ύποπτοι για κακοήθεια είναι οι υπερκλειδίοι λεμφαδένες, οι καθηλωμένοι λεμφαδένες και εκείνοι που συνοδεύονται με διεύρυνση του μεσοθωρακίου. Αντίθετα, λεμφαδενοπάθεια που συνοδεύεται με πυρετό, βήχα, σπληνομεγαλία και είναι μαλακής σύστασης συνήθως δεν είναι κακοήθους αιτιολογίας.

Το μέγεθος των λεμφαδένων έχει σημασία. Συνήθως λεμφαδένες κάτω από 3 mm είναι φυσιολογικοί. Επιτροχιλίοι λεμφαδένες θεωρούνται παθολογικοί αν είναι > 5 mm ενώ οι βουβωνικοί αν είναι πάνω από 15mm. Όλοι οι άλλοι λεμφαδένες θεωρούνται παθολογικοί αν είναι >10 mm.

Συνήθως η λεμφαδενοπάθεια είναι λοιμώδους αιτιολογίας. Κακοήθειες, που έχουν σαν σύμπτωμα την λεμφαδενοπάθεια, είναι συνήθως οι λευχαιμίες, τα λεμφώματα, τα νευροβλαστώματα και οι ιστιοκυτώσεις. Η παρουσία πυρετού (συνήθως άτυπου), νυκτερινής εφίδρωσης, απώλειας βάρους >10% ή η παρουσία ψηλαφητής κοιλιακής μάζας, μας κατευθύνει περισσότερο στην κακοήθεια. Η παρουσία λοίμωξης δικαιολογεί τη διόγκωση των επικώνων λεμφαδένων. Επίσης τοπικές δερματικές αλλοιώσεις ή εξανθήματα μπορεί να στρέφουν τη διαγνωστική σκέψη σε νόσο εξ'ονύχων γαλής ή σε ιογενείς λοιμώξεις. Η ηπατοσπληνομεγαλία μπορεί να είναι συνέπεια μιας λοίμωξης από ιό Ebstein Bar, κυτταρομεγαλοϊό, (CMV), ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή ηεϊσμάνιασης. Επίσης ηπατοσπληνομεγαλία απαντάται σε ρευματολογικά νοσήματα αλληλά και σε κακοήθειες. Αν από το ιστορικό και τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο δεν προκύψει σαφής αιτία τότε συνιστάται βιοψία λεμφαδένα.

Κριτήρια για να προχωρήσουμε σε βιοψία λεμφαδένα είναι:

Διαταραχές από την γενική αίματος σε μία ή περισσότερες σειρές, παρουσία διεύρυνσης μεσοθωρακίου στην ακτινογραφία θώρακος, απώλεια βάρους (ιδιαίτερα >10%) και προοδευτικά αυξανόμενο μέγεθος λεμφαδένα. Υπερηχογραφική εκτίμηση της αρχιτεκτονικής δομής των λεμφαδένων, των ορίων τους, και του σχήματός τους (και, ενδεχομένως, της αγγείωσης τους) υπόσχεται πολλή για τη διαφορική διάγνωση της αντιδραστικής λεμφαδενοπάθειας από κακοήθεια, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε παιδιά¹⁷. Κάθε λεμφαδένας >2,5 εκ. που επιμένει, κάθε υπερκλειδίος λεμφαδένας ή καθηλωμένος και μη κινητός πρέπει να υποβάλλεται σε βιοψία^{17,18}.

Κεφαλαλγία

Περισσότερα από το 90% των παιδιών σχολικής ηλικίας αναφέρουν κεφαλαλγία. Παρόλα αυτά μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό από αυτά έχουν όγκο εγκεφάλου¹⁹. Σημαντικό στοιχείο από το ιστορικό είναι ο χρόνος της ημέρας που εμφανίζεται η κεφαλαλγία, ο τρόπος εισόδου της κεφαλαλγίας, τα ποιοτικά χαρακτηριστικά και η αντανάκλαση του πόνου και το ιστορικό ημικρανίας. Παράγοντες επίσης που ανακουφίζουν ή επιδεινώνουν τον πόνο ή η συνύπαρξη ψυχολογικών παραγόντων (π.χ πόνος που εμφανίζεται πάντοτε στο σχολείο) είναι δυνατόν να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση της κεφαλαλγίας. Άλλες περισσότερο σημαντικές πληροφορίες από το ιστορικό είναι η διασαφήνιση αν η κεφαλαλγία συνυπάρχει με απώλεια βάρους, διαταραχές από την όραση, νευρολογικές διαταραχές ή και εμέτους.

Σύμφωνα με τη μελέτη από το Childhood Brain Tumor Consortium, όπου μελετήθηκαν 3.291 παιδιά το 62% των παιδιών με όγκο εγκεφάλου είχαν χρόνια ή συχνή κεφαλαλγία πριν την είσοδό τους στο νοσοκομείο. Παιδιά με όγκους εγκεφάλου έχουν σαν συνοδά συμπτώματα ή ευρήματα ναυτία, εμέτους νευρολογικά ευρήματα, οίδημα οπτικής θηλής και μείωση των εν τω βάθει αντανάκλαστικών²⁰. Είναι καίριας σημασίας η λεπτομερής νευρολογική εκτίμηση.

Τα συχνότερα συμπτώματα σε παιδιά με όγκους εγκεφάλου είναι: κεφαλαλγία (56%), έμετος (51%), αταξία (40%), διαταραχές όρασης (38%), μαθησιακές δυσκολίες, προβλήματα συμπεριφοράς (44%) και σπασμοί (9%). Στην νευρολογική εκτί-

μηση παραλύσεις κρνιακών νευρων διαπιστώθηκαν στο 49% των παιδιών με όγκο εγκεφάλου, παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα στο 48%, σωματοισθητηριακές διαταραχές στο 11% και οίδημα οπτικής θηλής στο 38%²¹.

Σύμφωνα με μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη ο απεικονιστικός έλεγχος, που συνιστάται σε περίπτωση κεφαλαλγίας, είναι ανάλογος με το βαθμό κινδύνου για πιθανό όγκο εγκεφάλου σε κάθε παιδί²⁰. Καθορίστηκαν τρία επίπεδα κινδύνου:

1. Χαμηλού κινδύνου: κεφαλαλγία χωρίς χαρακτηριστικά ημικρανίας για περισσότερους από 6 μήνες χωρίς την παρουσία επιπρόσθετων συμπτωμάτων. Η πιθανότητα όγκου εγκεφάλου σ' αυτή την ομάδα ήταν <0,01% και δεν συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος

2. Ενδιάμεσου κινδύνου: κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας με φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Η πιθανότητα όγκου εγκεφάλου σ' αυτή την ομάδα ήταν 0,4% και συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος με CT εγκεφάλου και επί ευρημάτων MRI.

3. Υψηλού κινδύνου: κεφαλαλγία πάνω από 6 μήνες με παρουσία ενός επιπλέον συμπτώματος ή ευρήματος όπως: υπνηλία, έμετος, σύγχυση, διαταραχές όρασης, παρουσία νευρολογικών σημείων στην αντικειμενική εξέταση, απουσία οικογενούς ιστορικού ημικρανίας. Η πιθανότητα όγκου εγκεφάλου σ' αυτή την ομάδα ήταν 4% και συνιστάται MRI εγκεφάλου. Η MRI έχει τη δυνατότητα να απεικονίζει καλύτερα την περιοχή της παρεγκεφαλίδας, τις μήνιγγες, τον υπαρχνοειδή χώρο και τις αγγειακές δομές.

Οστικά άλγη

Ο πόνος στα οστά είναι συχνό σύμπτωμα στα παιδιά με οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing's και στα παιδιά με ληυχαιμία. Επίσης και τα παιδιά με μεταστατικούς όγκους στα οστά, όπως αυτό συμβαίνει συχνά στα παιδιά με νευροβλάστωμα μεγαλύτερα του ενός έτους, συχνά προσέρχονται με συμπτώματα από το μυοσκελετικό στη διάγνωση. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, τα οστικά άλγη είναι παρόντα στη διάγνωση στο 89% των ασθενών με σάρκωμα Ewing's²² και στο 79% των ασθενών με οστεοσάρκωμα²³. Ο πόνος αρχικά είναι ήπιος και προοδευτικά αυξάνεται σε ένταση και καθίσταται μόνιμος. Ιδιαίτερα όμως στα παιδιά με σάρκωμα Ewing's αναφέρεται το περίεργο φαινόμενο ότι υπάρχουν ενδιάμεσοι περίοδοι πλήρους ύφεσης του πόνου.

Οστικός πόνος είναι παρών στο 27%-33% των παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)²⁴ και το 44% από αυτά τα παιδιά έχουν και απεικονιστικά ευρήματα από τα οστά²⁵. Η συμμετοχή από το μυοσκελετικό στα παιδιά με ΟΛΛ στη διάγνωση δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση και ίσως σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση²⁶.

Ορισμένες φορές στα παιδιά με καρκίνο και οστικά άλγη τίθεται λανθασμένα η διάγνωση της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σε μία αναδρομική μελέτη από τα 29 παιδιά με καρκίνο, που αρχικά είχαν διαγνωσθεί ότι πάσχουν από ρευματικά νοσήματα, 13 είχαν ΟΛΛ, 6 νευροβλάστωμα, 3 λέμφωμα, 3 σάρκωμα Ewing's και από ένα επενδύωμα, θαλαμικό γλοιώμα, επιθηλιώμα και σάρκωμα²⁷. Από 282 παιδιά που παραπέμφθηκαν σε ρευματολογική κλινική για έλεγχο τελικά τα 76 διαγνώσθηκαν ότι έπασχαν από ΟΛΛ και τα 206 από νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα²⁸. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη αριθμός λευκών <4000/mm³ αιμοπετάλια από 150.000-200.000/mm³ Hb <11gr/dl είχαν ευαισθησία 100% και ειδικότητα 88% για πιθανή διάγνωση ΟΛΛ²⁸. Συνήθως στις ρευματολογικές νόσους μπορεί να μειωθεί η Hb αλλά τα λευκά και τα αιμοπετάλια αυξάνονται, σαν απάντηση στη φλεγμονώδη αντίδραση.

Σε επίμονο οστικό άλγος, που συνοδεύεται με μείωση της κινητικότητας, οίδημα, ψηλαφητή μάζα και διόγκωση της περιοχής απαιτείται, ακτινογραφία οστού, η οποία πρέπει να περιλαμβάνει και τις εκατέρωθεν αρθρώσεις. Υποπτες αλλοιώσεις συχνά φαίνονται σαν sunburst ή εικόνα φλοιού κρεμιδιού που οφείλεται σε επαναλαμβανόμενες ρήξεις περιostίου και καθώς το οστό αυξάνεται οστεοποιούνται τα διάφορα στρώματα του περιostίου. Η εικόνα sunburst οφείλεται σε εναπόθεση του ασβεστίου στα αγγεία του όγκου. Η προτεινόμενη απεικονιστική εξέταση για όγκους οστών είναι η MRI στην πάσχουσα περιοχή καθώς έχει μεγαλύτερη ευαισθησία για την ενδομυελική επέκταση του όγκου και την επέκταση στα μαλακά μόρια.

Ανωμαλίες από τη γενική αίματος

Η διαπίστωση αναιμίας, ουδετεροπενίας ή και θρομβοπενίας στη γενική αίματος συχνά κατευθύνει τη σκέψη μας προς τη διάγνωση της λευχαιμίας. Σε μία μελέτη 936 παιδιών με ΟΛΛ το 51% των παιδιών είχαν Hb <7.5 gr/dl το 73% είχαν αιμοπετά-

λια < 100.000/mm³ και 30% αριθμό λευκών <5000/mm³²⁹. Επίσης σε 171 παιδιά με ΟΜΛ το 83% είχαν αιμοπετάλια < 150.000/mm³ και 39% αριθμό λευκών <5000/mm³³⁰. Οποιοσδήποτε καρκίνος με μεταστάσεις στο μυελό των οστών μπορεί να επηρεάσει μία ή περισσότερες σειρές στη γενική αίματος. Από τους καρκίνους των παιδιών μεταστάσεις στο μυελό δίνουν το νευροβλάστωμα, το σάρκωμα Ewing's, το ραβδομυοσάρκωμα και τα λεμφώματα³¹. Επίσης παιδιά με λεμφώματα, κυρίως λεμφώματα Hodgkin's, μπορεί να παρουσιάσουν αυτοανόσου τύπου θρομβοπενία ή αναιμία³². Η λευκοκυττάρωση επίσης μπορεί να είναι ένδειξη λευχαιμίας αλλά όταν υπάρχει πολυμορφοκυρήνωση εστία λοίμωξης πρέπει να αναζητείται.

Βιοψία μυελού συνιστάται στις παρακάτω περιπτώσεις:⁶

1. Όταν υπάρχουν βλαστικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα.
2. Όταν υπάρχει σημαντική πτώση στις δύο από τις τρεις σειρές στη γενική αίματος, χωρίς εμφανή λόγο.
3. Όταν συνυπάρχει συνοδός λεμφαδενοπάθεια ή ηπατοσπληνομεγαλία με διαταραχές από τη γενική αίματος, χωρίς εμφανή λοίμογόνο παράγοντα.

Σημεία και συμπτώματα από τα μάτια ύποπτα για καρκίνο στα παιδιά

Οι περισσότεροι όγκοι του οφθαλμικού βολβού και του κόγχου στα παιδιά είναι καλοήθεις. Πιο συχνές είναι οι καλοήθεις κύστες και ακολουθούν τα τριχοειδή αιμαγγειώματα³³.

Το ραβδομυοσάρκωμα είναι ο πιο συχνός πρωτοπαθής κακοήθης όγκος του κόγχου στα παιδιά^{34,35,36}. Η συχνότερη κλινική εκδήλωση είναι πρόπτωση βολβού, που επιδεινώνεται ταχύτατα με συνοδό οίδημα βλεφάρου από πίεση αλλά με ηπιότερα σημεία φλεγμονής σε σχέση με την κυτταρίτιδα του κόγχου, τον ψευδοόγκο και την ιστιοκύτωση Langerhans (LCH).

Τα γλοιώματα των οπτικών νεύρων αντιπροσωπεύουν το 2%-3% των όγκων του κόγχου, είναι συνήθως πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα, αναπτύσσονται βραδέως και συσχετίζονται συχνά με νευρινωμάτωση τύπου 1 (NF1) (στο 50% τα μονόπλευρα και σχεδόν στο 100% τα αμφοτερόπλευρα). Το 20% των παιδιών με NF1 θα παρουσιάσει οπτικά γλοιώματα³⁷. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι πρόπτωση του οφθαλμικού βολβού, που εξε-

λίσσεται βραδέως, μείωση της οπτικής οξύτητας, στραβισμός και οίδημα ή ατροφία του οπτικού νεύρου.

Η LCH με μονήρη εντόπιση στον κόγχο αποτελεί το 1%-3% των όγκων του κόγχου. Επίσης εντόπιση στον κόγχο μπορεί να παρουσιάσει και το νεανικό ξανθοκοκκίωμα. Τα συμπτώματα σ' αυτά τα παιδιά είναι πρόπτωση, πόνος οίδημα στα βλέφαρα και ερυθρότητα του υπερκείμενου δέρματος³³.

Το μυελοσάρκωμα, που είναι εξωμυελική εντόπιση στον κόγχο στα παιδιά με ΟΜΛ, μπορεί να είναι η μοναδική εκδήλωση της ΟΜΛ χωρίς διήθηση μυελού³⁸. Το λέμφωμα του κόγχου είναι σπάνιο στα παιδιά με εξαίρεση το ενδημικό λέμφωμα Burkitt's, που εντοπίζεται και στον κόγχο.

Άλλοι όγκοι του κόγχου όπως τα νευρινώματα, τα μνηγιώματα και τα αγγειώματα των δακρυϊκών αδένων είναι σπάνιοι στα παιδιά³³. Ο πιο συχνός ενδοβληθικός όγκος στα παιδιά είναι το ρετινοβλάστωμα³⁹ που μπορεί να είναι κληρονομικό (συνήθως αμφοτερόπλευρο) ή σποραδικό. Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση του ρετινοβλάστωματος είναι η λευκοκορία⁴⁰. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις του ρετινοβλάστωματος είναι ο στραβισμός, η κυτταρίτιδα κόγχου, το αυτόματο ύφαιμα, εικόνα ψευδοπόπου και το γλαύκωμα.

Ο όγκος στα παιδιά, που μεθίσταται συχνότερα στον κόγχο, είναι το νευροβλάστωμα. Το 15% των παιδιών με νευροβλάστωμα έχουν στη διάγνωση μετάσταση στον κόγχο μονόπλευρα ή πιο συχνά αμφοτερόπλευρα⁴¹. Λιγότερο συχνά στον κόγχο μεθίσταται το σάρκωμα Ewing's και το νεφροβλάστωμα. Η συχνότερη κλινική εκδήλωση μεταστατικών όγκων στον κόγχο είναι οι εκχυμώσεις βλεφάρων (raccoon eyes), που είναι συνήθως αμφοτερόπλευρα στα παιδιά με νευροβλάστωμα. Επίσης συχνό σύμπτωμα στους μεταστατικούς όγκους του κόγχου είναι η πρόπτωση του βολβού του οφθαλμού.

Καρκινικοί δείκτες στα παιδιά

Στα παιδιά δεν υπάρχουν πολλοί καρκινικοί δείκτες όπως στους ενήλικες. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται σαν καρκινικοί δείκτες στα παιδιά είναι: η αφετοπρωτεΐνη (α-FP), η β-χοριακή γοναδοτροφίνη (β-HCG), το Βανίλομανδελικό οξύ (VMA), το Ομοβαλινικό οξύ (HVA), η ντοπαμίνη (DOPA), η νοραδρεναλίνη και η χρωμογρανίνη⁴².

Η χρησιμοποίηση της α-FP σαν καρκινικού δείκτη βασίζεται στη συσχέτιση των αυξημένων τιμών της με επιθηλιακούς όγκους του ήπατος όπως το ηπατοβλάστωμα και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Επίσης, αύξηση της α-FP συσχετίζεται με όγκους από αρχέγονα γενετικά κύτταρα (όγκους λεικιθικού ασκού) και με εμβρυϊκά καρκινώματα.

Αύξηση της β-HCG παρατηρείται σε όγκους από αρχέγονα γενετικά κύτταρα με τροφοβλαστική διαφοροποίηση όπως π.χ χοριοκαρκινώματα και εμβρυϊκά καρκινώματα.

Σε ασθενείς με Beckwith Wiedemann, που έχουν αυξημένη πιθανότητα όγκων κοιλίας (8%), κυρίως νεφροβλαστώματα και ηπατοβλαστώματα, συνιστάται παρακολούθηση με υπερήχους κοιλίας και προσδιορισμός α-FP κάθε 3 μήνες, έως την ηλικία των 4 ετών, για την έγκαιρη διάγνωση ηπατοβλαστώματος ή νεφροβλαστώματος και συνέχιση της παρακολούθησης, έως την ηλικία των 8 ετών, μόνο με υπερήχους κοιλίας⁴².

Σε παιδιά με αυξημένη α-FP και όγκους ήπατος έως και 3 ετών υπάρχει δυνατότητα να θέσουμε τη διάγνωση του ηπατοβλαστώματος βασιζόμενοι μόνο στην αυξημένη α-FP, όταν η βιοψία κρίνεται επικίνδυνη λόγω βαρείας κλινικής κατάστασης ή σοβαρών διαταραχών πήξης. Αντίθετα, σε παιδιά μικρότερα των 6 μηνών (υπάρχει και πιθανότητα καλοήθων όγκων ήπατος) ή μεγαλύτερα των 3 ετών (υπάρχει και πιθανότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος) επιβάλλεται η βιοψία ήπατος.

Αυξημένες τιμές α-FP ή και β-HCG στον ορό ή το ΕΝΥ, αν δεν υπάρχει όγκος ήπατος ή άλλες καλοήθειες καταστάσεις που να δικαιολογούν αύξηση των παραπάνω ουσιών, θέτουν με ασφάλεια και χωρίς βιοψία τη διάγνωση του όγκου από αρχέγονα γενετικά κύτταρα. Ένας όγκος από αρχέγονα γενετικά κύτταρα στο ΚΝΣ, με αυξημένες τιμές α-FP ή και β-HCG στο ΕΝΥ ή και στον ορό, πρέπει να θεραπεύεται σαν εκκριντικός όγκος, ακόμη και αν υπάρχει βιοψία για γερμίνωμα.

Ο ρυθμός πτώσης της α-FP στους όγκους του ήπατος φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία. Σε ορισμένες περιπτώσεις μετά την έναρξη της θεραπείας, σε παιδιά με όγκους ήπατος ή όγκους από αρχέγονα γενετικά κύτταρα, παρατηρείται προσωρινή αύξηση της α-FP λόγω απελευθέρωσης της ουσίας από τα κύτταρα του όγκου μετά τη νέκρωσή τους. Σε ασθενείς με όγκους από αρχέγονα γενετι-

κά κύτταρα, ο ρυθμός πτώσης και η αποκατάσταση στο φυσιολογικό των τιμών της α-FP ή και β-HCG, καθορίζουν και τον αριθμό των κύκλων χημειοθεραπείας⁴².

Όταν δεν μειώνονται τα επίπεδα α-FP ή και β-HCG ή μετά αρχική μείωση έχουμε αύξηση των τιμών τους αυτό είναι ενδεικτικό ανθεκτικής στη θεραπεία νόσου ή υποτροπής της νόσου αντίστοιχα.

Ο προσδιορισμός των τιμών της α-FP ή και β-HCG, όταν είναι αρχικά αυξημένες στη διάγνωση, είναι πολύ χρήσιμος για την έγκαιρη διάγνωση της υποτροπής. Η παρακολούθηση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών, μετά το τέλος της θεραπείας, γίνεται τον πρώτο χρόνο ανά μήνα και προ-ϊόντος του χρόνου σε αραιότερα χρονικά διαστήματα για τα επόμενα 5 χρόνια, μετά το τέλος της θεραπείας.

Ο προσδιορισμός των επιπέδων του VMA, του HVA και της DOPA στα ούρα χρησιμοποιούνται σαν καρκινικοί δείκτες για τα παιδιά με νευροβλάστωμα ενώ

επιπλέον η αναζήτηση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης, αν είναι αυξημένη, κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη και προς το φαιοχρωμοκύτωμα. Μελέτες που προσδιόριζαν τα επίπεδα του VMA, HVA και DOPA στα ούρα, σαν screening test, την Ιαπωνία⁴³, τον Καναδά και τη Γερμανία απέτυχαν να μειώσουν την επίπτωση και τη θνητότητα των παιδιών με νευροβλάστωμα άνω του έτους. Αντίθετα με το screening test αυξήθηκε ο αριθμός των παιδιών με νευροβλάστωμα κάτω του έτους. Αυτό σημαίνει ότι ίσως με το screening test εντοπιζόταν παιδιά με νευροβλάστωμα και καλὰ βιολογικά χαρακτηριστικά που θα είχαν αυτόματη ύφεση. Αυτός είναι ο λόγος που δεν καθιερώθηκε το screening test για την έγκαιρη διάγνωση του νευροβλαστώματος.

Τα επίπεδα της χρωμογρανίνης χρησιμοποιούνται σαν καρκινικός δείκτης για νευροενδοκρινείς όγκους, που όμως είναι σπάνιοι στα παιδιά.

REFERENCES

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States cancer statistics: 2004 incidence and mortality. Atlanta (GA): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2007.
2. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:37-48.
3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004. Accessed August 30, 2008
4. National Cancer Institute A snapshot of pediatric cancer. 2007. Available at: <http://planning.cancer.gov/disease/snapshts.shtml>. Accessed October 31, 2008.
5. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, Baruchel A, Zerah M, Seigneur E, Peuchmaur M, Doz F. Neonatal cancer. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):609-20
6. Raab CP, Gartner JC Jr Diagnosis of childhood cancer. *Prim Care*. 2009 Dec;36(4):671-84
7. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618-29.
8. Gartner JC Jr .Fever of unknown origin. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1992;7:1-24.
9. Schwartz M, Shaul D. Abdominal masses in the newborn. *Pediatr Rev* 1989;11: 172-9.
10. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, Baruchel A, Zerah M, Seigneur E, Peuchmaur M, Doz F. Neonatal cancer. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):609-20
11. Golden C, Feusner J. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:1369-92.
12. Villarreal SF, Berman S, Groothuis JR, et al. Telephone encounters in a pediatric group practice: a two-year analysis of after-hours calls. *Clin Pediatr (Phila)* 1984;23:456-8.
13. Chandler JC, Gauderer MWL. The neonate with an abdominal mass. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:979-97.
14. Kirks DR, Merten DF, Grossman H, et al. Diagnostic imaging of pediatric abdominal masses: an overview. *Radiol Clin North Am* 1981;19:527-45.
15. Lee YN, Terry R, Loken RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol* 1980;14:53-60.
16. Soldes O, Younger J, Hirschl R. Predictors of ma-

- lignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1447–52.
17. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Volume 78, Issue 3, Pages 393-401, March 2014
 18. Knight PJ, Mulae AF, Vessy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes. *Pediatrics* 1982;69(4):391–6.
 19. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of Southern Brazil. *Cephalalgia* 1996;12:545.
 20. The Childhood Brain Tumor Consortium. The epidemiology of headache among children with brain tumor. *J Neurooncol* 1991;10:31–46.
 21. Wilne S, Ferris FC, Nathwari A, et al. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502–6.
 22. Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauhine RT, et al. Ewing sarcoma. A clinicopathologic and statistical analysis of patients surviving five years or longer. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:10–6.
 23. McKenna RJ, Schwinn CP, Soong KY, et al. Sarcoma of the osteogenic series: analysis of 552 cases. *J Bone Joint Surg Am* 1966;48:1–26.
 24. Hann IM, Guptas A, Palmar MK, et al. The prognostic significance of radiologic and symptomatic bone involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1979;6:51–5.
 25. Rogalsky RJ, Black B, Reed MH. Orthopedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:484–501.
 26. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol*. 2010 Mar;89(3):249-54
 27. Trapiani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(6):348–59.
 28. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al. A multi-center case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:e840–4.
 29. Robison LL, Sather H, Coccia PF, et al. Assessment of the inter-relationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:5–14.
 30. Choi SI, Simone JV. Acute nonlymphocytic leukemia in 171 children. *Med Pediatr Oncol* 1976;2:119–46.
 31. Steuber CP, Nesbit M. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo P, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002. p. 129–39.
 32. Cavalli F. Rare syndrome in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998;9:5109–13.
 33. Castillo BV Jr, Kaufman L. Pediatric tumors of the eye and orbit. *Pediatr Clin North Am*. 2003 Feb;50(1):149-72.
 34. Shields J, Bakewell B, Augsberger J, et al. Space occupying orbital masses in children. A review of 250 consecutive biopsies. *Ophthalmology*
 35. Bullock J. Orbital tumors in childhood. *Ophthalmol* 1986;93:379– 84.
 36. Rootman J. *Diseases of the orbit: a multi-disciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott; 1988.
 37. Stern J, DiGiacinto G, Housepian E. Neurofibromatosis and optic glioma: clinical and morphologic correlations. *Neurosurgery* 1979;4:524–8.
 38. Zimmerman L, Font R. Ophthalmologic manifestation of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma). *Am J Ophthalmol* 1975;80:975– 90.
 39. Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, Gold AS, Murray TG. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Nov;24(6):581-8.
 40. Abramson D. Retinoblastoma: diagnosis and management. *CA Cancer J Clin* 1982;32:130– 40.
 41. Albert D, Rubenstein R, Scheie H. Tumor metastasis to the eye: Part II. Clinical study in infants and children. *Am J Ophthalmol* 1967;63(4):727–32.
 42. Rosanna Ricafort. *Tumor Markers in Infancy and Childhood*. *Pediatrics in Review* 2011;32:306
 43. Okazaki T, Kohno S, Mimaya J, et al. Neuroblastoma detected by mass screening: the Tumor Board's role in its treatment. *Pediatr Surg Int*. 2004;20:27–32.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ HER2-ΘΕΤΙΚΟ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Στ. Περουκίδης και Άγγ. Κούτρας

Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

RECENT ADVANCES IN HER2 POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER

St. Peroukidis and An. Koutras

Oncology Dept, Dept of Internal Medicine,
University General Hospital of Patras

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab έχει βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με καρκίνο μαστού που υπερεκφράζουν τον human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Παρ'όλα αυτά πολλοί όγκοι αναπτύσσουν ανθεκτικότητα με συνέπεια να απαιτούνται νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Πρόσφατα, η καλύτερη κατανόηση της κυτταρικής βιολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων παραγόντων που στοχεύουν στον HER2 με ποικίλους μηχανισμούς δράσης. Ο μικρομοριακός αναστολέας τυροσινικής κινάσης lapatinib έχει αποδείξει δραστηριότητα. Το Pertuzumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τον διμερισμό του HER2 και σε πρόσφατες μελέτες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έχει δείξει όφελος τόσο στο χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου αλλά και στη συνολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού. Εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί και το trastuzumab emtansine (T-DM1) που δημιουργείται από την σύζευξη αντισώματος και του κυτταροτοξικού φαρμάκου DM1 (αναστολέας των μικροσωληνίσκων). Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης αναλύονται οι νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση ασθενών με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο μαστού.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος μαστού, HER2, Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1

ABSTRACT

The monoclonal antibody trastuzumab has improved the outcomes of patients with breast cancer that overexpresses the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). However, despite this advancement, many tumors develop resistance and novel approaches are needed. Recently, a greater understanding of cellular biology has translated into the development of novel anti-HER2 agents with varying mechanisms of action. The small molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib has demonstrated activity in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). Pertuzumab is a monoclonal antibody with a distinct binding site from trastuzumab, which inhibits receptor dimerization. In recent studies, the addition of pertuzumab to combination therapy has led to improvements in progression-free and overall survival in patients with HER2-positive MBC. An alternative approach is the use of novel antibody-drug conjugates such as trastuzumab-emtansine (T-DM1), which recently demonstrated activity in MBC. In this review, recent data on these emerging agents and novel combinations for HER2-positive breast cancer are discussed.

Keywords: Breast cancer, HER2, Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια ετερογενή ομάδα όγκων, με βάση τα γενετικά και φαινοτυπικά τους χαρακτηριστικά. Είναι γνωστό ότι η έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων (ER) στο 75-80% περίπου των ασθενών, αποτελεί τόσο προγνωστικό δείκτη όσο και θεραπευτικό στόχο. Η ταυτοποίηση του υποδοχέα HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) ως ογκογονίδιο το οποίο εμπλέκεται στην παθογένεια περίπου του 15-25% των καρκίνων του μαστού¹ και η επακόλουθη ανάπτυξη στοχευουσών θεραπειών έναντι του HER2 είχε ως αποτέλεσμα την ανάδειξη μίας ακόμα υποομάδας διαφορετικής τόσο ως προς την πρόγνωση, όσο και ως προς την θεραπεία. Έτσι, πέρα από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία οι θεραπευτικές επιλογές στον καρκίνο του μαστού διευρύνονται με την χρήση της ορμονοθεραπείας (για τις ασθενείς με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων ή/και προγεστερόνης) και τους στοχευόμενους αντι-HER2 παράγοντες (για τις ασθενείς με HER2 θετική νόσο).

Στο παρελθόν, οι ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού αναμένονταν να έχουν χειρότερη κλινική έκβαση ως προς την επιβίωση, σε σχέση με εκείνες με HER2-αρνητική νόσο. Κατά τα τελευταία 15 χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος και στις μέρες μας οι ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που αντιμετωπίζονται με αντι-HER2 θεραπείες εμφανίζουν καλύτερη έκβαση, σε σχέση με ασθενείς με HER2-αρνητική νόσο. Σε ότι αφορά σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού και υπερέκφραση του HER2, μπορούν να ωφεληθούν από την χορήγηση φαρμάκων που στοχεύουν τον HER2 υποδοχέα σε συνδυασμό με επιλεγμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

TRASTUZUMAB/LAPATINIB

Η αντι-HER2 θεραπεία (π.χ. trastuzumab, lapatinib) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, πρέπει να χορηγείται σε όλες τις ασθενείς με προχωρημένη νόσο που είναι HER2 θετικές και οι οποίες δεν έχουν αντέδραση για τέτοια θεραπεία. Το trastuzumab αποτελεί ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αντιδρά ανοσοβιολογικά με το εξωκυττάριο τμήμα του HER2, το οποίο έχει εγκριθεί για την θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού και υπερέκφραση του HER2. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 αξιολογείται με ανοσοϊστοχημεία, ενώ η ενίσχυση του γονιδίου ελέγχεται με τεχνικές υβριδισμού (fluorescent in situ hybridization, FISH). Έτσι, το trastuzumab χορηγείται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό

με ποικιλία χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει όφελος από την χορήγηση του trastuzumab σε συνδυασμό με τέτοιους παράγοντες όπως paclitaxel (με ή χωρίς carboplatin)^{2,3,4}, docetaxel³, vinorelbine³ ή capecitabine⁵. Επιπλέον, κλινικά δεδομένα εισηγούνται όφελος από την συνέχιση της θεραπείας με trastuzumab σε συνδυασμό με διαφορετικό χημειοθεραπευτικό παράγοντα, μετά από επιδείνωση της νόσου σε θεραπεία που περιλάμβανε trastuzumab^{6,7}. Εντούτοις, η ιδανική διάρκεια χορήγησης του trastuzumab σε ασθενείς με μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου δεν έχει αποσαφηνισθεί.

Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που θεραπεύονται με trastuzumab υποτροπιάζουν παρά την χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Η αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών της αντίστασης στο trastuzumab είναι προφανώς απαραίτητη για την βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών των οποίων οι όγκοι υπερεκφράζουν τον υποδοχέα HER2. Αυξημένη σηματοδότηση μέσω της οδού PI3K/Akt μπορεί να συμβάλει στην αντίσταση, κυρίως μέσω καταστολής της απόπτωσης που προκαλεί το trastuzumab στα νεοπλασματικά κύτταρα, όπως επίσης και η υπερέκφραση μεμβρανικών υποδοχέων με δραστηριότητα κινάσης τυροσίνης (π.χ. IGFR1, HER3 κ.α.). Επιπρόσθετα, η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου καταστολής όγκου PTEN, του αρνητικού ρυθμιστή της Akt, οδηγεί σε αυξημένη σηματοδότηση Akt που οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία στο trastuzumab. Επίσης, ρόλο στην αντίσταση μπορεί να παίζει και η μειωμένη αλληλεπίδραση μεταξύ trastuzumab και του υποδοχέα HER2, η οποία οφείλεται στην στερεοχημική παρεμπόδιση του HER2 από πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας όπως η βληνίνη-4 (MUC4). Τέλος, η ύπαρξη του αποκομμένου υποδοχέα HER2 (γνωστού ως p95HER2 ή truncated HER2) φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση και έχει συσχετισθεί με μειωμένη κλινική ανταπόκριση στο trastuzumab. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις προσφέρουν ελπίδα ότι η αποτελεσματικότητα και η διάρκεια της ανταπόκρισης στο trastuzumab μπορεί να βελτιωθούν σημαντικά⁸.

Το lapatinib αποτελεί αναστολέα της ενδοκυττάριας μοίρας των υποδοχέων EGFR και HER2). Σε συνδυασμό με capecitabine αποτελεί μία δόκιμη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με HER2 θετική νόσο, μετά από επιδείνωση σε θεραπεία που περιλαμβάνει trastuzumab. Σε μια μελέτη φάσης III,

συγκρίθηκε ο συνδυασμός lapatinib και capecitabine έναντι μόνο capecitabine σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, προθεραπευμένες με trastuzumab, ανθρακυκλίνες και ταξάνες⁹. Στην μελέτη αυτή, διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα στο διάστημα μέχρι την επιδείνωση της νόσου (TTP) υπέρ της συνδυασμένης θεραπείας, όταν συγκρίθηκε με την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με capecitabine (8,4 μήνες έναντι 4,4 μήνες, HR: 0,49, 95% CI: 0,34 – 0,71, P<0,001). Επίσης, άλλη μελέτη φάσης III έδειξε ότι ο συνδυασμός trastuzumab και lapatinib φαίνεται να υπερέχει όσον αφορά στην συνολική επιβίωση έναντι της μονοθεραπείας με lapatinib, σε ασθενείς που επιδεινώνονται μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνες, ταξάνες και trastuzumab.

PERTUZUMAB

Πρόσφατες ερευνητικές προσπάθειες έχουν εστιάσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση ασθενών με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού. Το pertuzumab είναι εγκεκριμένο για χρήση σε συνδυασμό με trastuzumab και docetaxel σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την εξωκυτταρική περιοχή διμερισμού (subdomain II) του HER2 και ως εκ τούτου εμποδίζει τον εξαρτώμενο από τη σύνδεση ετεροδιμερισμό του HER2 με άλλα μέλη της οικογένειας, συμπεριλαμβανομένων των EGFR, HER3 και HER4.

Στην φάσης III, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη CLEOPATRA, τυχαιοποιήθηκαν 808 ασθενείς να λάβουν trastuzumab και docetaxel, παράλληλα με pertuzumab ή placebo. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 18,5 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν pertuzumab σε σύγκριση με 12,4 μήνες για εκείνες που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με 38% μείωση του κινδύνου για επιδείνωση της νόσου¹⁰. Επιπλέον, στην μελέτη αυτή η χρήση του pertuzumab φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά και τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης της νόσου (80,2% έναντι 69,3%), ενώ πλέον έχει τεκμηριωθεί και σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση των ασθενών. Ο συνδυασμός αυτών των τριών φαρμάκων έχει αποδειχθεί ασφαλή και καλά ανεκτός. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την προσθήκη του pertuzumab περιλαμβάνουν βαθμού 1/2 διάρροια και ουδετεροπενία. Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο ότι η προσθήκη

του pertuzumab δεν φάνηκε να αυξάνει την καρδιο-τοξικότητα της θεραπείας. Μετά από τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης CLEOPATRA που δημοσιεύθηκαν στο New England Journal of Medicine τον Ιανουάριο του 2012, η μελέτη PERUSE σχεδιάστηκε να στρατολογήσει ακόμα 1500 ασθενείς παγκοσμίως. Πρόκειται για μια ανοιχτή μελέτη ενός σκέλους, όπου διερευνάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της προσθήκης pertuzumab στο συνδυασμό trastuzumab με χημειοθεραπεία (ταξάνη).

T-DM1

Το trastuzumab emtansine (T-DM1) δημιουργείται από την σύζευξη αντισώματος και του κυτταροτοξικού φαρμάκου DM1 (αναστολέας των μικροσωληνίσκων). Το T-DM1 έχει δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά στο PFS και καλύτερο προφίλ ασφαλείας, όταν συγκρίθηκε ως πρώτης γραμμής θεραπεία με τον συνδυασμό trastuzumab και docetaxel¹¹. Η μελέτη φάσης III EMILIA συνέκρινε το T-DM1 έναντι του συνδυασμού lapatinib/capecitabine σε ασθενείς με HER2-θετικό, προχωρημένο καρκίνο του μαστού οι οποίες είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με trastuzumab και ταξάνη. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η θεραπεία με T-DM1 συνοδεύθηκε από σημαντική βελτίωση της επιβίωσης και ελάττωση κατά 32% του κινδύνου θανάτου. Ειδικότερα, οι ασθενείς οι οποίες έλαβαν trastuzumab emtansine ως μονοθεραπεία έζησαν κατά ένα διάμεσο διάστημα 5,8 μηνών περισσότερο σε σύγκριση με εκείνες που έλαβαν lapatinib σε συνδυασμό με capecitabine.

Επίσης το T-DM1 ωφελεί τις γυναίκες που έχουν ήδη λάβει πολλαπλές γραμμές θεραπείας για HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων από την μελέτη φάσης III TH3RESA έδειξε ότι το T-DM1 σχεδόν διπλασιάζει το PFS με λιγότερη τοξικότητα, συγκρινόμενο με θεραπεία ελεύθερης επιλογής του θεράποντος ογκολόγου (TPC) σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού, προ-θεραπευμένες με αρκετές προηγούμενες γραμμές θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων και στοχευτικών παραγόντων έναντι του υποδοχέα HER2. Ειδικότερα, η μελέτη TH3RESA συμπεριέλαβε 602 ασθενείς με HER2-θετικό προχωρημένο καρκίνο του μαστού, στις οποίες η νόσος είχε υποτροπιάσει μετά από 2 γραμμές θεραπειών με αντι-HER2 στοχευτικό παράγοντα, περιλαμβανοντας και το σχήμα lapatinib+capecitabine. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λά-

βουν είτε T-DM1 είτε TPC. Το T-DM1 συνοδεύθηκε από σημαντική παράταση του PFS κατά 3 μήνες (6,2 μήνες έναντι 3,3 μήνες; $p < .0001$) αλλήλα και αυξημένο αριθμό αντικειμενικών ανταποκρίσεων (31,3% έναντι 8,6%), σε σύγκριση με την TPC. Αυτό το όφελος μάλιστα συνδυάστηκε με λιγότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (32,3% έναντι 43,5%). Επιπλέον, στην ενδιάμεση ανάλυση δεδομένων επιβίωσης διαπιστώθηκε μία τάση για καλύτερη συνολική επιβίωση στο σκέλος του T-DM1 (HR: 0.55; $p = .003$). Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι τις ασθενείς στο TPC σκέλος είχε δοθεί εξαρχής η δυνατότητα να λάβουν T-DM1 στην υποτροπή και 44 ασθενείς έκαναν crossover σε TDM-1. Τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς δίνουν μια νέα θεραπευτική δυνατότητα σε αυτή την υποομάδα των βαριά προ-θεραπευμένων HER2-θετικών ασθενών, για τις οποίες οι θεραπευτικές επιλογές είναι ιδιαίτερα περιορισμένες. Υπό εξέλιξη τυχαίοποιημένες μελέτες προσπαθούν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού pertuzumab και T-DM1. Ενδεικτικά, η MARIANNE είναι μία τυχαίοποιημένη μελέτη

φάσης III του T-DM1 με ή χωρίς pertuzumab σε σύγκριση με trastuzumab και ταξάνη, σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με HER2-θετικό, μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν την ασφάλεια, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, την συνολική επιβίωση, την διάρκεια της ανταπόκρισης και την ποιότητα ζωής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι βέβαιο πως η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του μαστού και της ετερογένειάς του θα επιτρέψει την ανάπτυξη και χρήση νεότερων φαρμάκων μοριακής στόχευσης, για την όσο το δυνατό πιο εξειδικευμένη και αποτελεσματική θεραπεία της νόσου. Από τις προαναφερθείσες εξελίξεις προκύπτει ότι διαρκώς προστίθενται νέοι παράγοντες στη φαρέτρα των ογκολόγων για την αντιμετώπιση του HER2-θετικού μεταστατικού καρκίνου μαστού, με την χρήση βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν σε βιομόρια σημαντικά για την επιβίωση του καρκινικού κυττάρου.

REFERENCES

- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
- Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every 3 weeks Paclitaxel for metastatic breast cancer with Trastuzumab for all HER2 overexpressions and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressions: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008, 26: 1642 - 1649.
- Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus Vinorelbine or Taxane chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer: the Trastuzumab and Vinorelbine or Taxate study. *Cancer* 2007, 110: 965 - 972.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of Trastuzumab, Paclitaxel and Carboplatin compared with Trastuzumab and Paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 2786 - 2792.
- Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of Trastuzumab and Capecitabine for patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008, 61: 509 - 514.
- Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and Trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25: 3853 - 3858.
- Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs Capecitabine + Trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer progressing during Trastuzumab treatment: The TBP phase II study. *J Clin Oncol* 2008, 26 (Suppl 15): Abstract 1025.
- Nahta P, Yu D, Hung MC, Hortobagyi G, et al. Mechanisms of Disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* (2006) 3, 269-280.
- Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 355: 2733 - 2743.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of Trastuzumab emtansine versus Trastuzumab plus Docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor2 positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31: 1157 - 1163.

Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

¹Π. Γκινόπουλος, ²Β. Αλιβιζάτος,
¹Μ. Σουγλήρη, ³Ε. Χρήστου

¹Μ.ΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
²Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
³Βιολόγος, Αγρίνιο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Τα πιο ισχυρά είναι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA), τα οποία εξουδετερώνουν τα προφλεγμονώδη ω-6 λιπαρά οξέα. Μελέτες υποδεικνύουν ότι τα EPA και DHA είναι υποσχόμενα για μείωση του ρίσκου για καρκίνο μαστού, παχέως εντέρου και προστάτου. Μελέτες, κυρίως σε προκλινικά μοντέλα, υποδεικνύουν ότι τα EPA και DHA μειώνουν τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 και άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών, μειώνουν τη δράση της αρωματάσης, και τον πολυπλασιασμό, προωθούν τη διαφοροποίηση και την απόπτωση, και ενισχύουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων της τάξεως του 7-20% στη τροφή σε πειραματόζωα είχε υποσχόμενα αποτελέσματα όμως είναι απίθανο αυτή η ποσότητα να είναι ανεκτή στους ανθρώπους. Δεν είναι ξεκάθαρη η βέλτιστη αναλογία EPA:DHA για πρόληψη του καρκίνου, είναι όμως πιθανό να είναι άνω των 600mg/ημέρα. Οι περισσότερες μελέτες πρόληψης χρησιμοποιούν 1-3.3g EPA και DHA, τα οποία είναι ασφαλή και ανεκτά. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη 2g EPA σχετίστηκαν με λιγότερους πολύποδες σε άτομα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Δεν έχουν ακόμα αναγνωριστεί βιοδείκτες ρυθμιζόμενοι από τα EPA και DHA όμως βρίσκονται υπό εξέλιξη μελέτες πρόληψης φάσεως II.

Λέξεις κλειδιά: ω-3 λιπαρά οξέα, προκαρκινικές βλάβες

OMEGA -3 FATTY ACIDS AND CANCER PREVENTION

¹P. Ginopoulos, ²V. Alivizatos,
¹M. Sougleri, ³E. Christou

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras
²Surgery Clinic, General Hospital of Patras
³Biologist, Agrinio

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids (FA) are polyunsaturated FA with anti-inflammatory properties. The most potent are the marine-derived eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), which counteract the pro-inflammatory omega-6 FA. Studies suggest EPA and DHA are promising for breast, colon, and prostate cancer risk reduction. Studies largely in preclinical models suggest EPA and DHA reduce synthesis of prostaglandin E2 and other inflammatory cytokines, decrease aromatase activity and proliferation, promote differentiation and apoptosis, and enhance insulin sensitivity. Animal models using 7% to 20% omega-3 added to chow are promising; however, this amount of omega-3 in a diet is unlikely to be acceptable to humans. The optimal EPA:DHA ratio or the lowest effective dose of EPA and DHA for cancer prevention is unclear, but it is likely to be more than 600 mg/day.

Most phase II prevention trials use 1 to 3.3 g of EPA and DHA, which is safe and well tolerated. Two grams of EPA was associated with fewer polyps in individuals with familial adenomatous polyposis in a randomized trial. Identification of serum risk biomarkers modulated by EPA and DHA has remained elusive, but phase II prevention trials are ongoing.

Keywords: omega-3 fatty acids, precancerous lesions

Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα στοιχειώδη λιπαρά οξέα, τα οποία κατέχουν σημαντικούς ρόλους στη ρευστότητα των μεμβρανών, την κυτταρική σηματοδότηση, στη φλεγμονή και στην προστασία από το οξειδωτικό στρες. Αντισταθμίζουν τις προφλεγμονώδεις δράσεις των εικοσανοειδών και άλλων μεταβολιτών των παραγώγων των λιπαρών οξέων ω-6, των αραχιδονικών οξέων¹. Τα πιο ισχυρά, βιολογικά, ω-3 λιπαρά οξέα είναι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA), τα οποία μπορούν να ενσωματώνονται στην κυτταρική μεμβράνη, και ανευρίσκονται σε λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, ο τόνος, και το σκουμπρί. Τα EPA και DHA στη συνέχεια μεταβολίζονται σε ρεσολβίνες (resolvins) και προτεκτίνες (protectins), οι οποίες περιορίζουν ή μειώνουν τη φλεγμονή^{2,3}.

Τα EPA επίσης μπορούν να μεταβολίζονται σε εικοσανοειδή όμως αυτά έχουν συνήθως λιγότερες φλεγμονώδεις ιδιότητες σε σύγκριση με αυτά τα οποία προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ των ω-6. Τα EPA και τα DHA αποτελούν περίπου το 10% της κατανάλωσης των αμερικανών σε ω-3 λιπαρά οξέα, οι οποίοι δεν λαμβάνουν συμπληρώματα, ενώ η πλειοψηφία του υπολειπόμενου ποσοστού προέρχεται από το α-λινολενικό οξύ (ALA) το οποίο συναντάται σε λιναρόσπορους, καρύδια, αμερικάνικα καρύδια, φουντούκια και κραμβέλαιο (canola oil). Το α-λινολενικό οξύ ενσωματώνεται φτωχά στην κυτταρική μεμβράνη, καθώς το 6% περίπου μετατρέπεται σε EPA και DHA.

Δεδομένου ότι τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα αμφότερα χρησιμοποιούν τα ίδια ένζυμα επιμήκυνσης (elongase), αποκορεσμού (desaturase) και κυκλοοξυγενάσης, και πολλή από τα ίδια ένζυμα λιποοξυγενάσης, μια διατροφή υψηλή σε ένα τύπο λιπαρών οξέων μειώνει τη μετατροπή των τελικών προϊόντων του άλλου. Καθώς αυξάνεται η πρόσληψη των EPA και DHA, η παραγωγή αραχιδονικού οξέος από διατροφικά ω-6 λιπαρά οξέα, και η ακόλουθη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προφλεγμονώδη εικοσανοειδή, λευκοτριένιο και θρομβοξάνες, μειώνεται³.

Υπολογίζεται ότι ο άνθρωπος πριν εκπολιτιστεί κατανάλωνε ω-3 και ω-6 σε μια αναλογία 1:1. Η αντίστοιχη αναλογία στη μέση ιαπωνική διατροφή 1:4⁴. Αντίθετα, οι Αμερικάνοι καταναλώνουν ημερησίως κατά μέσο όρο 13-15g ω-6 λιπαρά οξέα, σε μια αναλογία ω-3:ω6 του περίπου 1:10¹. Παρατηρείται ευρεία διαφορά στην ατομική

ανταπόκριση της κατανάλωσης λιπαρών οξέων εξαιτίας πολυμορφισμών όχι μόνο στα γονίδια αποκορεσμού των λιπαρών οξέων αλλά και γονίδια κυκλοοξυγενάσης και λιποοξυγενάσης^{3,5,6}. Η πρόσληψη ω-3 λιπαρού οξέος από ψάρια ή συμπληρώματα έχει μελετηθεί ως μέσο μείωσης του ρίσκου για καρκίνο (ιδιαίτερα για καρκίνο μαστού, παχέως εντέρου και προστάτη), καρδιαγγειακές νόσους και άνοια, μείωση της αντίστασης στην ινσουλινη που σχετίζεται με την παχυσαρκία, και της λιπώδους νόσου του ήπατος, και την άμβλυση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, - καταστάσεις με φλεγμονώδη συνιστώσα^{1,2,7-10}. Παρότι συχνά χρησιμοποιούνται συμπληρώματα των EPA και DHA (με διαφορετικά επίπεδα υποστηρικτικών επιστημονικών δεδομένων) για πολλές από τις χρόνιες καταστάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, πιο συχνά χρησιμοποιούνται για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Υψηλότερες δόσεις των EPA και DHA είναι αποτελεσματικές στη μείωση των τριγλυκεριδίων σε άτομα με δυσλιπιδαιμία, όμως ο ρόλος τους στην πρόληψη υποτροπιάζοντων επεισοδίων σε άτομα που νοσούν από καρδιακή νόσο, τα οποία συνήθως βρίσκονται σε αγωγή με πολλαπλά άλλα φάρμακα για πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου, προς το παρόν δεν είναι ξεκάθαρο^{1,11,12}.

Οι βιολογικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων (πιο συχνά αξιολογούνται σε προκλινικά μοντέλα) περιλαμβάνουν μειωμένη παραγωγή μεταβολιτών προσταγλανδίνης E2, θρομβοξάνης A2 (συσσώρευση αιμοπεταλίων), λευκοτριενίου B-4 (χημειοταξία και προσκόλληση λευκοκυττάρων) και μειωμένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένου της ιντερλευκίνης B1 και του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF)³. Μειώνοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών, τα EPA και DHA μπορούν να μειώσουν τη δράση της αρωματάσης, της τοπικής σύνθεσης οιστρογόνων, και τη σηματοδότηση σχετιζόμενη με τα οιστρογόνα¹³.

Τα EPA και DHA έχουν δράση ενεργοποιημένων υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματιών του αγωνιστή γ και προωθούν τη διαφοροποίηση και απόπτωση μέσω ενισχυμένης υπεροξείδωσης των λιπιδίων, ομοιοστάσης του ασβεστίου στα μιτοχόνδρια και αυξημένης έκφρασης p53³. Αυξάνουν την έκκριση της αδιπνεκτίνης και την έκφραση της PTEN (τουλάχιστον σε παχύσαρκα πειραματόζωα) και μειώνουν τον πολλαπλα-

σιασμό και τη σηματοδότηση μέσω των μονοπατιών των κινάσων ERK και PI3¹⁴⁻¹⁶. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα πειραματόζωα είναι μειωμένη μέσω εξασθένησης του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κΒ και αύξησης της έκφρασης των γονιδίων GLUT4 και IRS-1, τα οποία σχετίζονται με ευαισθησία στην ινσουλίνη¹⁷. Δεδομένων των αναριθμητων διαμορφώσεων των βιολογικών μονοπατιών που παρατηρούνται κυρίως σε προκλινικές μελέτες, θα ήταν αναμενόμενη η πρόληψη των όγκων, όπου η φλεγμονή κατέχει έναν ρόλο στην πρόωθηση ή ανάπτυξη.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΜΕ Ω-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

Μελέτες με πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα που προέρχονται από τα θαλασσινά βοηθούν στην πρόληψη του καρκίνου του παχέως έντερου, του προστάτη και του μαστού, με υψηλή διακύμανση του ποσοστού των ω-3 αλληλά και της αναλογίας ω-3:ω-6¹⁸⁻²². Αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι διατροφή υψηλή σε ω-3 λιπαρά οξέα (7%) και χαμηλή σε υδρογονάνθρακες αυξάνουν την επιβίωση σκύλων με προχωρημένο λέμφωμα και μαστικούς όγκους²³. Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν δείξει ότι ρυθμίζουν ευνοϊκά γνωστούς βιοδείκτες ρίσκου για καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένων της άτυπης πορώδους υπερπλασίας και του Ki-67 σε διαγονιδιακά μοντέλα ζώων με MMTV-HER-2 neu, στα οποία η διατροφή αποτελούσαν κατά 25% περίπου από καλαμποκέλαιο ή 22.5% από ιχθυέλαιο και 2.25% από καλαμποκέλαιο²⁴. Η μαστογραφική πυκνότητα δεν ρυθμιζόταν έως ότου η αναλογία ω-3:ω-6 ήταν 25:1 σε ένα methylnitrosourea rat model, στο οποίο το 40-50% των θερμίδων προέρχονταν από λίπος²⁵. Ο πολυπλοκασιασμός και η απόπτωση ρυθμίστηκε ευνοϊκά σε μοντέλο προστάτου με 5% ιχθυέλαιο και 5% κράμβη - κραμβέλαιο σε σύγκριση με το 10% καλαμποκέλαιο²⁶. Το EPA κατέστειλε τη διαμόρφωση πολυπόδων σε μοντέλα Min (multiple intestinal neoplasia)²⁷.

Επειδή τα EPA και DHA είναι μακροστοιχεία, δεν έχει τεκμηριωθεί η ελάχιστη ή η μέγιστη δόση. Πάντως, τα επίπεδα της διατροφικής πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων τα οποία σχετίζονται με ρύθμιση βιοδεικτών και μείωση της επίπτωσης όγκων σε πειραματόζωα πιθανά να μην είναι πραγματικά για τους ανθρώπους. Μελέτες φάσης I και II υποδεικνύουν ότι δοσολογίες των EPA και DHA σε περίπου 3.5g

ημερησίως για 6 μήνες ή περισσότερο, είναι ασφαλείς χωρίς σημαντικές παρενέργειες (π.χ. αυξημένο ρίσκο αιμορραγίας)^{28,29}.

ΠΡΩΙΜΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟ ΣΚΟΠΟ ΤΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη με ω-3 λιπαρά οξέα σε άτομα με υπερλιπιδαιμία έδειξε μείωση του δείκτη φλεγμονής hsCRP (high sensitivity c reactive protein), ο οποίος επίσης σχετίζεται με υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού²⁸. Πάντως, μελέτες σε υγιή άτομα δεν έχουν υποδείξει ρύθμιση των κλασσικών ορμονικών δεικτών ή των δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένου και του hsCRP. Σε μια μελέτη φάσεως I στην οποία χορηγήθηκαν εστέρες ω-3 λιπαρών οξέων σε δοσολογία 0.84-7.56g ημερησίως, οι Yee και συν αναφέρουν ότι δεν υπήρξε όποια αλληλαγή στην αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, γλυκόζη, ινσουλίνη, πεπτιδιο C, insulin-like growth factor (IGF-1), IGF δεσμευτική πρωτεΐνη 3 (IGFBP-3), ιντερλευκίνη 6 (IL-6), παράγοντα νέκρωσης όγκων -α (TNF-α), ή στη hsCRP, εστραδιόλη, ή στη sex hormone-binding globulin (SHBG) στους 3 και 6 μήνες παρά τις διπλάσιες και τετραπλάσιες αυξήσεις της αναλογίας ω-3:ω-6 στον ορό. Παρατηρήθηκαν αναμενόμενες μειώσεις στα τριγλυκερίδια. Επίσης, παρατηρήθηκαν διπλάσιες έως πενταπλάσιες αυξήσεις στο DHA ή/και στο EPA ως ποσοστό των ολικών λιπαρών οξέων στο μαστικό ιστό, στους 6 μήνες σε δόσεις μεταξύ των 2.52 και 7.56g ημερησίως²⁹. Υπήρχε άνω του 90% συμμόρφωση στη δοσολογία και λίγη στην κατάσταση των παρενεργειών ακόμα και στις υψηλότερες δοσολογίες²⁹.

Κατά παρόμοιο τρόπο, μια 2X2 παραγοντική τυχαίοποιημένη μελέτη των EPA και DHA (αιθυλική εστέρες ω-3 λιπαρών οξέων) σε 3.3g ημερησίως σε σύγκριση με placebo με ή χωρίς ραδιοφαίνη δεν έδειξε όποια αλληλαγή στην πυκνότητα του μαστού ή στο hsCRP ορού, HOMA index, IGF-1, IGFBP3, ή στην SHBG σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες είχαν τυχαίοποιηθεί σε ω-3 λιπαρά οξέα παρά την τριπλάσια αύξηση των EPA και DHA και μια μείωση του 25% του αραχιδονικού οξέος²⁹.

Πάντως, σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με Alzheimer, οι οποίοι έλαβαν 1.7g DHA και 0.6g EPA ή placebo για 6 μήνες, οι αλληλαγές στις συγκεντρώσεις EPA και DHA σχετίστηκαν με μειώσεις στην απελευθέρωση μονοκύρηνων κυττάρων των IL-1 β και IL-6,

χωρίς όμως αλληλαγές στην έκκριση του TNF- α , IL-8, IL-10 και παράγοντα διέγερσης αποικίων των κοκκοκυττάρων μακροφάγων (GM-CSF)³⁰.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟ ΣΚΟΠΟ ΤΟΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Οι περισσότερες μελέτες οι οποίες συσχετίζουν τη διατροφική πρόσληψη των ω -3 όπως αυτή περιγράφεται με αναμνηστική καταγραφή, δεν έχουν δείξει κάποια συσχέτιση με μείωση της επίπτωσης του καρκίνου.

Στη μελέτη VITAL, 35.000 περίπου μετεμνοπαυσιακές γυναίκες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας βασικής διατροφής, τη χρήση συμπληρωμάτων και για παράγοντες ρίσκου για καρκίνο του μαστού, οι οποίες παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα των 6ετών⁸. Παρατηρήθηκε μια μείωση του ρίσκου για καρκίνο του μαστού της τάξεως του 32% σε τρέχοντες χρήστες ιχθυελαίου μετά από ρύθμιση για άηλους παράγοντες⁸. Θεωρείται πιο αξιόπιστη η χρήση φωσφολιπιδίων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή άηλων βιοδεικτών στην αξιολόγηση της έκθεσης σε λιπαρά οξέα. Αυξανόμενα επίπεδα του DHA σε φωσφολιπίδια ερυθρών αιμοσφαιρίων παρατηρήθηκαν να συσχετίζονται αντίστροφα με ρίσκο για καρκίνο του μαστού σε μετεμνοπαυσιακές γυναίκες στη μεγάλη προοπτική μελέτη ORDET, η οποία διερευνούσε την επίδραση της διατροφής και των ορμονών στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού³². Μια μετα-ανάλυση μελετών, οι οποίες ανέλθαιαν δείκτες λιπαρών οξέων, αναφέρει αντίστροφη συσχέτιση των ολικών ω -3, EPA και DHA³³. Τα σχετιζόμενα με τα φωσφολιπίδια του λιπώδους μαστικού ιστού ω -3 λιπαρά οξέα σχετίστηκαν επίσης αντίστροφα με ρίσκο για καρκίνο του μαστού^{7,34,35}. Η πρόσληψη ω -3 από ψάρια ή συμπληρώματα έχει επίσης συσχετιστεί με ρίσκο για καρκίνο του προστάτη³⁶.

Σε μια μεγάλη μελέτη περιστατικών – μαρτύρων, η οποία βασιζόταν σε διενέργεια κολονοσκόπησης, τα ω -3 λιπαρά οξέα από θαλασσινά συσχετίστηκαν με μειωμένο ρίσκο για αδενώματα του παχέως εντέρου σε γυναίκες μόνο, με προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων της τάξεως του 0.67 (95% CI: 0.47, 0.97) για το υψηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης (p-trend=0.01). Γυναίκες στο υψηλότερο πεμπτημόριο κατανάλωναν περίπου 3 μερίδες ψαριών εβδομαδιαίως ενώ εκείνες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο κατανάλωναν περίπου 0.5

μερίδες. Η χρήση συμπληρωμάτων δεν καταγράφηκε με αξιόπιστο τρόπο³⁷.

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ PLACEBO-ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Έχει ξεκινήσει μια μεγάλη μελέτη με τυχαίοποίηση 2X2, η οποία συγκρίνει την ικανότητα του 1g ιχθυελαίου με placebo με ή χωρίς 2.000 IU βιταμίνης D με placebo (VITAL) για μείωση του καρκίνου και βελτίωση της γενικότερης υγείας σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες (>60 ετών). Δυστυχώς, χωρίς την ολοκλήρωση μελετών φάσεως II για βιοδείκτες ρίσκου σε αυτή τη δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί εάν αυτή είναι η κατάλληλη δόση για πρόληψη του καρκίνου. Ουσιαστικά, είναι αρκετά πιθανό, η δόση αυτή να είναι πολύ χαμηλή για πρόληψη του καρκίνου του μαστού, αφού τα 600mg EPA και DHA ημερησίως δεν έδειξαν όποια μείωση στην επίπτωση του καρκίνου σε γυναίκες σε μια μεγάλη μελέτη με συμπληρώματα³⁸.

Μια μελέτη φάσεως II σε 55 ασθενείς με FAP, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν 2g ημερησίως EPA ή placebo, σχετίστηκε με διπλασιασμό, περίπου, του EPA αίματος, καμία αλλαγή στο DHA ή στο αραχιδονικό οξύ, και μια μείωση της τάξεως του 22% στους πολύποδες, παρόμοια με αυτή που θα αναμενόταν με το celecoxib³⁹. Έχει ξεκινήσει μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφή, placebo ελεγχόμενη, μελέτη σε ασθενείς με αμφοτερές εστίες άτυπων κρυπών και πολύποδες παχέως εντέρου, προγραμματισμένοι για αφαίρεση των πολύποδων⁴⁰.

Βρίσκονται σε εξέλιξη πιλοτικές μελέτες φάσεως II σε γυναίκες με υψηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού με σκοπό να προσδιοριστούν ποιοι βιοδείκτες ρίσκου αίματος και μαστικού ιστού είναι διαμορφωμένοι αξιόπιστα. Συμπληρωματικά στη μορφολογία των κυττάρων (cytomorphology)⁴¹ και τον πολυπλασιασμό, αξιολογούνται και οι αδιποκυτοκίνες ιστού και ορού, και αλληλαγές σε γονιδιακές και πρωτεϊνικές εκφράσεις καθώς και τα miRNA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα ω -3 λιπαρά οξέα EPA και DHA τα οποία προέρχονται από θαλασσινά αποτελούν δελεαστικούς, δυνητικούς, χημειοπροφυλακτικούς παράγοντες για αρκετούς συχνούς τύπους καρκίνου στους οποίους η φλεγμονή θεωρείται ότι κατέχει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξή τους. Είναι ασφαλή σε

μια ευρεία κλίμακα δόσεων, ολιγοδάπανα, διαθέσιμα χωρίς ιατρική συνταγή, και χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση ή πρόληψη διαφόρων καταστάσεων. Παραμένει πρόκληση ο προσδιορισμός των βέλτιστων αναλογιών του EPA προς το DHA, των βέλτιστων δοσολογιών και των ενδιάμεσων βιοδεικτών για χρήση ως δείκτες ανταπόκρισης. Βρί-

σκονται σε εξέλιξη μελέτες φάσεως II για διαμόρφωση βιοδεικτών ρίσκου καρκινικού ιστού μετά από μεσαίες έως υψηλές δόσεις, καθώς και μια μεγάλη μελέτη φάσεως III στην οποία χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις σε συνδυασμό με βιταμίνη D, όπου αξιολογούνται πολλαπλά αποτελέσματα σε ηλικιωμένους.

REFERENCES

1. Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, et al. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *J Clin Lipidol*. 2012;6:216-234.
2. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1505S-1519S.
3. Simopoulos AS. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med*. 2010;235:785-795.
4. Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:189-96S.
5. Seki H, Tani Y, Arita M. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;89:126-130.
6. Habermann N, Ulrich CM, Lundgreen A, et al. PTGS1, PTGS2, ALOX5, ALOX12, ALOX15, and FLAP SNPs: interaction with fatty acids in colon cancer and rectal cancer. *Genes Nutr*. 2013;8:115-126.
7. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-controlled study in Tours, France. *Int J Cancer*. 2002;98:78-73.
8. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, et al. Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1696-1708.
9. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther*. 1999;83:217-244.
10. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2011;129:1718-1729.
11. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, et al. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:243-252.
12. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024-1033.
13. Alquobaili F, Miller SA, Muhie S, et al. Estrogen receptor-dependent genomic expression profiles in breast cancer cells in response to fatty acids. *J Carcinog*. 2010;8:17.
14. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006;49:394-397.
15. Jiang W, Zhu Z, McGinley JN, et al. Identification of a molecular signature underlying inhibition of mammary carcinoma growth by dietary N-3 fatty acids. *Cancer Res*. 2012;72:3795-3806.
16. Ghosh-Choudhury T, Mandal CC, Woodruff K, et al. Fish oil targets PTEN to regulate NFkappaB for downregulation of anti-apoptotic genes in breast tumor growth. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118:213-228.
17. González-Pérez A, Horrillo R, Ferré N, et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by ω -3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J*. 2009;23:1946-1957.
18. Akinsete JA, Ion G, Witte TR, et al. Consumption of high ω -3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1) Tag mice. *Carcinogenesis*. 2012;33:140-148.
19. Kobayashi N, Barnard RJ, Henning SM, et al. Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin e2. *Clin Cancer Res*. 2006;2:4662-4670.
20. Cave WT. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in rodent models of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 1997;46:239-246.

21. Manni A, Xu H, Washington S, et al. The impact of fish oil on the chemopreventive efficacy of tamoxifen against development of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary carcinogenesis. *Cancer Prev Res.* 2010;3:322-330.
22. Yee LD, Young DC, Rosol TJ, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids inhibit HER-2/neu-induced breast cancer in mice independently of the PPARgamma ligand rosiglitazone. *J Nutr.* 2005;135:983-988.
23. Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: A double-blind, randomized placebo-controlled Cancer. 2000;88:1916-1928.
24. Yee LD, Agarwal D, Rosol TJ, et al. The inhibition of early stages of HER-2/neu-mediated mammary carcinogenesis by dietary n-3 PUFAs. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:320-327.
25. Zhu Z, Jiang W, McGinley JN, et al. Mammary gland density predicts the cancer inhibitory activity of the N-3 to N-6 ratio of dietary fat. *Cancer Prev Res.* 2011;4:1675-1685.
26. Berquin IM, Min Y, Wu R, et al. Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *J Clin Invest.* 2007;117:1866-1875.
27. Fini L, Piazzzi G, Ceccarelli C, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid as free fatty acids strongly suppresses polyps in Apc(Min/+) mice. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5703-5711.
28. Davidson MH, Stein EA, Bays HE. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:1354-1367.
29. Yee LD, Lester JL, Cole RM, et al. Omega-3 fatty acid supplements in women at high risk of breast cancer have dose-dependent effects on breast adipose tissue fatty acid composition. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1185-1194.
30. Signori C, DuBrock C, Richie JP, et al. Administration of omega-3 fatty acids and raloxifene to women at high risk of breast cancer: Interim feasibility and biomarkers analysis from a clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:878-884.
31. Vedin I, Cederholm T, Levi YF, et al. Effects of docosahexaenoic acid-rich n 23 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1616-1622.
32. Pala V, Krogh V, Muti P, et al. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1088-1095.
33. Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, et al. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2004;111:584-591.
34. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, et al. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer.* 2002;42:180-185.
35. Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;147:342-352.
36. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet.* 2001;357:1764-1766.
37. Murff HJ, Shrubsole MJ, Cai Q, et al. Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:703-712.
38. Andreeva VA, Touvier M, Kesse-Guyot E, et al. B vitamin and/or ω-3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B6 and B12, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Arch Intern Med.* 2012;172:540-547.
39. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2010;59:918-925.
40. Higurashi T, Hosono K, Endo H, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12:413.
41. Fabian CJ, Kimler BF, Zalles CM, et al. Short-term breast cancer prediction by random periareolar fine-needle aspiration cytology and the Gail risk model. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1217-1227.

ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΥΡΥΤΕΡΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΞΑΙΡΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ;

B. Καλλιιακμάνης

Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

IS THERE A NEED FOR ADVANCED SURGERY IN GASTRIC CANCER?

V. Kalliakmanis

Surgical Clinic, General Hospital of Agrinio

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου έχει μειωθεί δραματικά στις αναπτυγμένες χώρες στις μέρες μας, όμως παραμένει στις πρώτες θέσεις θνητότητας από καρκίνο.

Η μόνη αποδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η χειρουργική που αποσκοπεί σε ριζική εκτομή, συνεπικουρούμενη από περιεγχειρητική χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία κατά περίπτωση. Η πλήρης ενδοσκοπική εκτομή αφορά εστιακού τύπου καρκίνο που περιορίζεται στον γαστρικό βλεννογόνο. Στην κλασική χειρουργική θεραπεία, ανάλογα της θέσης της νόσου και των ιστολογικών ευρημάτων εκτελείται υποβλική περιφερική γαστρεκτομή (για καρκίνο του πυλωρικού στομίου και άντρου, με εξασφάλιση χειρουργικών ορίων 6cm ελεύθερου νόσου) και ολική (πιθανόν και εκτεταμένη ολική) γαστρεκτομή. Η μακροχρόνια ωφέλεια από την συστηματική D2 λεμφαδενεκτομή, έχει δείξει σε μελέτες. Έτσι μετά D2 λεμφαδενεκτομή η θνητότητα από τον όγκο και η τοπική υποτροπή είναι λιγότερη από ότι σε D1 λεμφαδενεκτομή. Στη θεραπεία του μεταστατικού γαστρικού καρκίνου θέση έχει μόνο η χημειοθεραπεία, ενώ η διενέργεια ανακουφιστικών

ABSTRACT

Although gastric cancer incidence has declined dramatically in developed countries still remains among the top cancer killers.

The only proven therapeutic approach is surgery aiming in radical resection supported by chemotherapy and/or radiotherapy on a case-by-case basis. Complete endoscopic resection is performed in focal cancer confined in gastric mucosa. Typical surgery depending on tumor location and on histological findings consists of partially peripheral gastrectomy (for tumor in pyloric hilum and antrum with 6cm clear margins) and total gastrectomy (possibly and extended total). Long term benefits of D2 systematic lymph node dissection have been shown in several studies. Hence, cancer mortality and recurrence rates are lower than D1 lymph node dissection. Metastatic gastric cancer treatment includes only chemotherapy while surgery has palliative role in the management of complications and malnutrition.

The wide use of laparoscopic surgery has also found its place in surgical gastric treatment. Multicenter studies has shown that

μεθόδων χειρουργικής θεραπείας γίνεται για την αντιμετώπιση μόνο των επιπλοκών και για περιπτώσεις αδυναμίας σίτισης του ασθενούς. Η ευρεία χρήση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στις μέρες μας ήταν φυσικό να βρει εφαρμογή και στην γαστρική χειρουργική. Πολλοκεντρικές μελέτες έχουν δείξει πως η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή σε πρώιμο γαστρικό καρκίνο, είναι ογκολογικά ασφαλής μέθοδος.

Λέξεις - κλειδιά: γαστρικός καρκίνος, χειρουργική θεραπεία, ελάχιστη αιματηρές χειρουργικές επεμβάσεις, ενδοσκοπική βληνογονική εκτομή

laparoscopic gastrectomy in early gastric cancer is an oncological safe method.

Key words: gastric cancer, surgery, minimal invasive surgery, endoscopic mucosal resection

Ο καρκίνος του στομάχου παραμένει ένα μείζον πρόβλημα σε όλον τον κόσμο.¹⁻² Παρά την μείωση στη συχνότητά του τα τελευταία 40 χρόνια³⁻⁴ παραμένει μία από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνο, με τη συνολική 5ετή επιβίωση να παραμένει κάτω του 20%.^{1,5} Μία από τις βασικές αιτίες αυτής της αυξημένης θνητότητας είναι το γεγονός ότι, παρά τις νέες διαγνωστικές τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί στις μέρες μας, πολλοί ασθενείς με καρκίνο στομάχου στον Δυτικό κόσμο έχουν προχωρημένη τοπική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης ενώ τα ποσοστά πρώιμου γαστρικού καρκίνου είναι 10-15%.⁵ Διαφορετικά είναι τα πράγματα στην Ανατολή (Ιαπωνία, Κορέα)⁵, όπου τα ποσοστά πρώιμων μορφών καρκίνου του στομάχου είναι αυξημένα (>50%) λόγω των εκτεταμένων προγραμμάτων πρόληψης⁶ με ακτινολογικό έλεγχο, γαστροσκόπηση και ορολογικό έλεγχο (πεψινογόνο και γαστρίνη 17) σε μεγάλες ομάδες πληθυσμού.

Η πιο αποδεκτή σταδιοποίηση του καρκίνου του στομάχου είναι με το σύστημα TNM. Όπου T ο όγκος με διακύμανση από Tis περιορισμένο στον βληνογόνο, T1 μέχρι το υποβληνογόνο, T2 μέχρι τον μυϊκό χιτώνα, T3 μέχρι τον ορογόνο χιτώνα και T4 όταν ξεπερνάει το τοίχωμα και διηθεί γειτονικά όργανα. Σύμφωνα με την τελευταία οδηγία της Amer-

ican Joint Committee on Cancer (AJCC) η κατά N ταξινόμηση εξαρτάται από τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων, με N0 χωρίς διηθημένους λεμφαδένες, N1 με διήθηση σε 1-2 λεμφαδένες, N2 με διήθηση σε 3-6 λεμφαδένες και N3 με διήθηση σε περισσότερο από 7 λεμφαδένες. Προ του 1997 η κατά N ταξινόμηση είχε σχέση με την θέση των διηθημένων λεμφαδένων, με N0 χωρίς διηθημένους λεμφαδένες, N1 με διήθηση περιγαστρικών λεμφαδένων κατά μήκος του μείζονος και ελάσσονος τόξου του στομάχου, N2 με παρουσία διηθημένων λεμφαδένων κατά μήκος της αριστεράς γαστρικής, κοινής ηπατικής, κοιλιακής αρτηρίας και σπληνικής αρτηρίας και N3 με παρουσία διηθημένων λεμφαδένων κατά μήκος του ηπατο12δακτυλικού συνδέσμου, την ρίζα του μεσεντερίου και παραορτική και περικοιλιακή περιοχή. Τέλος M1 η παρουσία και M0 η απουσία μακρυσμένων μεταστάσεων. Αξίζει να σημειωθεί πως σε Tis η πιθανότητα διηθημένων λεμφαδένων είναι 3-5%, σε T1 11-25%, σε T2 50% και σε T3 83%.^{5,7-10}

Στη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου, η μόνη αποδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση^{1,5-6,11-12} αποτελεί η χειρουργική που αποσκοπεί σε ριζική εκτομή, τόσο της μακροσκοπικής νόσου, όσο και των μικροσκοπικών εστιών της (R0 εκτομή), συνεπικουρούμενη από περιεγχειρητική χημειοθεραπεία

και/ή ακτινοθεραπεία κατά περίπτωση. Σε στάδιο Ia θέση έχει η τοπική τοπική εκτομή, στα στάδια Ib, II, IIIa η ριζική γαστρεκτομή και ο λεμφαδενικός καθαρισμός ενώ στα στάδια IIIb, V δεν είναι δυνατή η ριζική εκτομή του όγκου και θέση έχει μόνο η παρηγορητική θεραπεία.¹¹

Θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε για την αναγκαιότητα της ευρύτερης χειρουργικής εξαίρεσης στον καρκίνο του στομάχου, μέσα από τα παρακάτω ερωτήματα: Είναι ασφαλής η ενδοσκοπική εκτομή; Ποιό είναι το ιδανικό εύρος γαστρεκτομής; Ποιό πρέπει να είναι το εύρος της λεμφαδενεκτομής; Δικαιολογούνται εκτομές γειτονικών οργάνων; Έχει θέση η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή; Ποιες οι χειρουργικές προοπτικές για το μέλλον;

ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΗΣ Η ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ;

Η πλήρης ενδοσκοπική εκτομή αφορά τον πρώιμο γαστρικό καρκίνο (EGC) που περιορίζεται στον γαστρικό βλεννογόνο, όπου η πιθανότητα για διήθηση των λεμφαδένων είναι μικρή. Η ενδοσκοπική βλεννογονική εκτομή (EMR) είναι μία ευρέως διαδεδομένη θεραπευτική προσέγγιση στην Ιαπωνία, όχι όμως στο Δυτικό κόσμο.^{5,10,13} Οι ενδείξεις αφορούν τον πρώιμο βλεννογονικό γαστρικό καρκίνο, καλώς διαφοροποιημένο, μικρότερο από 2 cm, χωρίς την παρουσία έλκους και χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις. Πρόκειται για μία επέμβαση το ίδιο αποτελεσματική με τη συμβατική θεραπεία, λιγότερο αιματηρή και πιο φτηνή.

Μία νέα ενδοσκοπική μέθοδος, έχει τύχει ευρείας αποδοχής σήμερα, ο ενδοσκοπικός υποβλεννογόνιος καθαρισμός (Endoscopic submucosal dissection ESD).^{6,10,14} Η νέα αυτή μέθοδος διεύρυνε τις ενδείξεις για την ενδοσκοπική θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου, περιλαμβάνοντας βλάβες μεγαλύτερες από 2cm ακόμη και σε παρουσία ελκωτικών βλαβών, αλλά καλώς διαφοροποιημένων και χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις.¹⁵ Η τεχνική αυτή συνοδεύεται από επιπλοκές, όπως διάτρηση και αιμορραγία σε ποσοστά 1-4%.¹⁶ Έχει ανακοινωθεί συνδυασμός της μεθόδου ESD με λαπαροσκοπικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε πρώιμο γαστρικό καρκίνο με πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων.¹⁷

ΠΟΙΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΙΔΑΝΙΚΟ ΕΥΡΟΣ ΕΚΤΟΜΗΣ;

Υπάρχουν δύο αντικρουόμενες αρχές που ισχύουν γενικά στη ογκολογική χειρουργική. Πρώτα-πρώτα όσο ευρύτερη είναι η εκτομή (με καθαρισμό των λεμφαδένων, ευρέα όρια εκτομής ελεύθερα νόσου μακροσκοπικά αλλά και απουσία μικρομεταστάσεων), τόσο ριζικότερη είναι η επέμβαση, με μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης και μικρότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής. Στον αντίποδα, στο άλλο άκρο του εκκρεμούς, όσο πιο ευρεία είναι η εκτομή, τόσο μεγαλύτερη η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα και χειρότερη η ποιότητα ζωής μακροχρόνια. Σαν χρυσή τομή συνιστάται η ελάχιστη επαρκής, ογκολογικά ασφαλής εκτομή. Έτσι αποφεύγονται ευρείες εκτομές, που δεν δικαιολογούνται εφόσον δεν συνοδεύονται από αυξημένη μακροχρόνια επιβίωση.

Από το 1881 που ο Theodor Billroth, στην Βιέννη πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχή γαστρεκτομή για καρκίνο του στομάχου, η κλασική χειρουργική παραμένει η ίδια. Η έκταση της γαστρικής εκτομής καθορίζεται^{1,5} από την θέση του όγκου, από το βάθος της διήθησής του και από την ιστομορφολογική ταξινόμηση του όγκου κατά Lauren. (εντερικός, διάχυτος και ενδιάμεσος τύπος)^{1,5,8} Οι τύποι των γαστρεκτομών είναι υποβλητική περιφερική γαστρεκτομή, ολική (πιθανόν και εκτεταμένη ολική) γαστρεκτομή και ανωτέρα γαστρεκτομή. Η παλιά άποψη πως απαιτείται ολική γαστρεκτομή σε όλες τις περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου, λόγω ενδοτοιχωματικής διασποράς του όγκου και παρουσίας σύγχρονων καρκίνων, δεν έχει σήμερα ευρεία εφαρμογή. Η ολική γαστρεκτομή συνοδεύεται με χειρότερη ποιότητα ζωής, και αυξημένη νοσηρότητα θνητότητα χωρίς να προσφέρει πάντοτε με μεγαλύτερη συνολική επιβίωση. Σε εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνωμα ή σε πρώιμο μορφή γαστρικού καρκίνου, τα ασφαλή όρια ριζικής εκτομής είναι τα 5 cm, γιατί ο όγκος σε αυτές τις περιπτώσεις δεν επεκτείνεται πέραν των ορατών ορίων. Αντίθετα σε προχωρημένο, διάχυτο γαστρικό καρκίνωμα, τα ασφαλή όρια εκτομής είναι τα 8cm.⁵ Πρακτικά η υποβλητική γαστρεκτομή είναι ογκολογικά επαρκής για θεραπεία πρώιμου γαστρικού καρκίνου κάθε τύπου στο κάτω τριτημόριο του στομάχου (πυλωρικό στό-

μιο και άντρο) και σε εντερικού τύπου προχωρημένο καρκίνο στο κάτω και μέσο τριτημόριο του στομάχου. Οι τύποι αποκατάστασης της πεπτικής οδού μετά από υφολική γαστρεκτομή ποικίλουν, με πιο δημοφιλή και λειτουργική την κατά RouxY αποκατάσταση. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις θέση έχει η ολική γαστρεκτομή. Η αποκατάσταση της πεπτικής οδού σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά περιλαμβάνει την δημιουργία κάποιου τύπου νεοστόμαχο (rouch). Τέλος σε αδενοκαρκίνωμα της καρδιοοισοφαγικής γωνίας συνιστάται επέκταση της εκτομής δια του οισοφαγικού στομίου (transhiatal) ή σε συνδυασμό με θωρακική προσπέλαση, στο κάτω τμήμα του οισοφάγου.^{1,5,11} Η ανωτέρα (εγγύς) γαστρεκτομή ομοίως δεν έχει θέση στη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου, γιατί συνδέεται με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα.

ΠΟΙΟ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΕΥΡΟΣ ΤΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗΣ;

Ενώ για την έκταση της εκτομής τα πράγματα είναι εν πολλοίς ξεκαθαρισμένα, διαφωνία υπάρχει σε διάφορους ερευνητές για την έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού, ιδιαίτερα ανάμεσα σε Ανατολή (Ιαπωνία, Κορέα) και Δύση.^{5-6,8,12,18} Στην Ιαπωνία έχουν καθοριστεί από το 1962 και τροποποιήθηκαν το 1994, τέσσερα επίπεδα λεμφαδενικών καθαρισμών D1-D4. Σαν D1 λεμφαδενεκτομή περιγράφεται ο λεμφαδενικός καθαρισμός μόνο των περιγαστρικών λεμφαδένων, κατά μήκος του μείζονος και ελάσσονος τόξου, D2 η αφαίρεση λεμφαδένων κατά μήκος της αριστεράς γαστρικής, κοινής ηπατικής, κοιλιακού άξονα, πύλης του σπληνός και σπληνικής αρτηρίας, D3 η αφαίρεση λεμφαδένων κατά μήκος του ηπατο12δακτυλικού συνδέσμου και της ρίζας του μεσεντερίου και D4 η αφαίρεση λεμφαδένων παραοσφρικά και παρακολικής περιοχής.

Στην Ασία η D2 λεμφαδενεκτομή είναι η εγκαθιδρυμένη θεραπεία, αλλά είναι συζητήσιμος στη Δύση, που η D1 λεμφαδενεκτομή είναι πιο δημοφιλής. Οι υπερασπιστές της πρώτης άποψης διατείνονται ότι σε εξαιρεσιμο γαστρικό καρκίνο και D2 λεμφαδενεκτομή η επιβίωση είναι σημαντικά καλύτερη (47-64%), έναντι της D1 λεμφαδενεκτομής (33-41%) σε κέντρα με εμπειρία.^{1,8,12-13,19} Αντίθετα

οι υπερασπιστές της δεύτερης άποψης διατείνονται ότι η D2 λεμφαδενεκτομή συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα-θνητότητα, σε σχέση με την D1, χωρίς να αυξάνει την 5ετή επιβίωση, αλλά σε σειρές με συνοδό σπληνεκτομή και παγκρεατεκτομή.²⁰⁻²⁴ Φαίνεται όμως να κερδίζει έδαφος η άποψη πως η D2 λεμφαδενεκτομή με διατήρηση του σπληνός αποτελεί την ιδανική θεραπεία σε εξαιρεσιμο γαστρικό καρκίνο, σε εξειδικευμένα όμως κέντρα. Περαιτέρω η D3 και D4 λεμφαδενεκτομή δεν προσφέρει βοήθεια στην επιβίωση ή την τοπική υποτροπή, ενώ συνοδεύεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.^{5-6,25-27}

ΔΙΚΑΙΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΕΚΤΟΜΕΣ ΓΕΙΤΟΝΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ;

Η συνοδός της θεραπευτικής γαστρεκτομής σπληνεκτομή ή ουραία παγκρεατεκτομή, όταν δεν υπάρχει διήθησή των οργάνων δεν δικαιολογείται, στα πλαίσια του D2 λεμφαδενικού καθαρισμού, γιατί αυξάνει την νοσηρότητα-θνητότητα, χωρίς να βελτιώνει την επιβίωση.^{1,5-6,12,18,23,28} Αντίθετα, σε απευθείας διήθηση του παγκρέατος ή σπληνός, η εκτομή τους έχει δείχθει πως βελτιώνει την επιβίωση στα πλαίσια μιας παρηγορικής επέμβασης.⁵ Ακόμη και η χρησιμότητα της ολικής εκτομής του μείζονος επιπλόου, που αποτελεί μέρος της D2 λεμφαδενεκτομής,²⁹ αμφισβητείται από ορισμένους,³⁰⁻³⁴ καθώς δεν καταδείχθηκε διαφορά στην επιβίωση σε ασθενείς με γαστρεκτομή χωρίς επιπλοεκτομή ή μερική επιπλοεκτομή, για θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου, σε αντίθεση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ολική εκτομή του μείζονος επιπλόου. Ο καθαρισμός του περιτοναίου (bursectomy)^{10,35} από καρκινικές εμφυτεύσεις πάνω από το πάγκρεας και το εγκάρσιο κόλλο, συχνά αποτελεί σπάνια θεραπεία σε ριζική γαστρεκτομή για προχωρημένο γαστρικό καρκίνωμα σε Ασιατικές σειρές. Ένδειξη είναι η επέκταση του όγκου πέραν του γαστρικού τοιχώματος και αφορά αφαίρεση μικροσκοπικών καρκινικών εμφυτεύσεων στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο. Όμως δεν έχει καταδειχθεί αυξημένη επιβίωση σε αυτή την επέμβαση ή μείωση της τοπικής υποτροπής που να την δικαιολογεί.³⁶⁻³⁷

Σαν παρηγορητική θεραπεία δικαιολογείται η εκτομή πολλοπλών οργάνων⁵ που διηθούνται από γασ-

στρικό όγκο, με αφαίρεση κάθε μακροσκοπικά ορατού όγκου, αλλήλα και χρήση ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion-HIPEC), σε λίγες όμως σειρές με καλά αποτελέσματα.^{10,38-39} Η χειρουργική θεραπεία έχει θέση παρηγορητικά και στη θεραπεία των επιπλοκών του γαστρικού καρκίνου, δηλαδή την στένωση, την αιμορραγία και την διάτρηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις θέση έχει και η ενδοσκοπική θεραπεία (τοποθέτηση stend, γαστροστομία, νησιδοστομία, ενδοσκοπική αιμόσταση).

ΕΧΕΙ ΘΕΣΗ Η ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ;

Η ευρεία χρήση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στις μέρες μας ήταν φυσικό να βρει εφαρμογή και στην γαστρική χειρουργική. Η υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική περιφερική γαστρεκτομή (Laparoscopy assisted distal gastrectomy-LADG) γίνεται αποδεκτή και δημοφιλής σε όλο τον κόσμο στην θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου.^{10,40-41} Η επέμβαση αυτή υπερτερεί γιατί συνοδεύεται από λιγότερο πόνο, γρηγορότερη κινητοποίηση, λειτουργία του εντέρου, μικρότερη Νοσοκομειακή παραμονή και βελτιωμένη ποιότητα ζωής, ενώ η 5ετής επιβίωση δεν έδειξε να διαφέρει από την ανοικτή γαστρεκτομή. Άρα είναι ογκολογικά ασφαλής επέμβαση.

Αντίθετα σε προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, η ένδειξη της υποβοηθούμενης λαπαροσκοπικής περιφερικής γαστρεκτομής είναι συζητήσιμη. Από το

1991 που ανακοινώθηκε πρώτα η LADG με D2 λεμφαδεκτομή από τον Kitano⁴² η μέθοδος είναι υπό διερεύνηση για την ογκολογική ασφάλειά της. Λίγες μόνο σειρές έχουν καταδείξει υπεροχή της σε σχέση με την ανοικτή περιφερική γαστρεκτομή, όσον αφορά την ποιότητα ζωής σε μακροχρόνια βάση, χωρίς διαφορά στην συνολική επιβίωση και με συγκρίσιμα ποσοστά υποτροπής.^{5,43-45}

ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ;

Η τάση για όσο το δυνατόν λιγότερο αιματηρές χειρουργικές τεχνικές έχει εφαρμογή και στη ογκολογική γαστρική χειρουργική. Ήδη έχει ξεκινήσει η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής γαστρεκτομής μέσω ενός στομίου (SILS)¹⁰ και ρομποτικής γαστρεκτομής.^{10,46}

Σε αρχικά στάδια είναι και ο έλεγχος του λεμφαδένα φρουρού σε καρκίνο του στομάχου^{6,47} για πιθανότητα καρκινικής διήθησης και κατά συνέπεια περιορισμό του λεμφαδενικού καθαρισμού. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού ξεκίνησε το 1977⁴⁸ για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του μελανώματος και φαίνεται να έχει εφαρμογή σε γαστρικό καρκίνο για αποφυγή περιττής λεμφαδεκτομής,⁴⁹ σε μη διήθηση του λεμφαδένα φρουρού και κατά συνέπεια μικρής πιθανότητας λεμφαδενικής διήθησης. Έτσι η ελαχιστοποίηση της χειρουργικής επέμβασης συνδυάζεται με μειωμένη νοσηρότητα, καλύτερη ποιότητα ζωής, χωρίς να επηρεάζεται η μακροχρόνια επιβίωση.

REFERENCES

- Msika S, Kianmanesh R. Treatment of gastric cancer. *Chirurgie* 1999;124:550-7.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Meyer HJ, Wilke H. Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(11):698-706.
- Lee JH, Kim KM, Cheong JH, Noh SH. Current management and future strategies of gastric cancer. *Yonsei Med J* 2012;53(2):248-57.
- Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992;79:241-4.
- Lee JS, Douglass HO Jr. D2 dissection for gastric cancer. *Surg Oncol* 1997;6(4):215-25.
- Coburn NG. Lymph nodes and gastric cancer. *J Surg Onc* 2009;4:199-206.
- Takayama S, Wakasugi T, Funahashi H, Takeyama H. Strategies for gastric cancer in the modern era. *World J Gastrointest* 2010;2(9):335-41.

11. Roder JD, Stein HJ, Bottcher K, Siewert JR. Surgical therapy for gastric cancer. *J Infus Chemother* 1995;5(3):97-103.
12. Songun I, van de Velde CJ. Optimal surgery for advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1849-58.
13. Hartgrink HH, Jansen EPM, von Grieken NCT, van de Velde CJH. Gastric Cancer. *Lancet* 2009;374:477-90.
14. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
15. Tanaka M, Ono H, Hasuie N, Takizawa K. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Digestion* 2008;77:23-8.
16. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, Bhandari P, Emura F, Saito D, Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Dig Endosc* 2005;17:54-8.
17. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y. Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early stage gastric cancer. *Am J Surg* 2005;190:82-9.
18. Bortul M, Guarino G, Calligaris L, Roseano M. Indications for splenectomy in the surgical treatment of gastric cancer. *Chir Ital* 2001;53:495-503.
19. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, Schmidt-Matthiesen A, Dahl O. Should systemic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34:1480-9.
20. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-14.
21. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical co-operative group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-30.
22. Adachi Y, Kitano S, Sugimachi K. Surgery for gastric cancer: 10-year experience worldwide. *Gastric Cancer* 2001;4(4):166-74.
23. Yoon SS, Yang HK. Lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma: Should west meet east? *Oncologist* 2009;14:871-82.
24. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011;253(5):900-11.
25. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2767-73.
26. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bando E, Kawamura T, Kamata T, Kim BS, Matsuki N, Sawa T, Noh SH. East Asia Surgical Oncology Group. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Oncol* 2008;13:132-7.
27. Eom BW, Joo J, Kim YW, Reim D, Park JY, Yoon HM, Ryu KW, Lee JY, Kook MC. Improved survival after adding dissection of the superior mesenteric vein lymph node (14v) to standard D2 gastrectomy for advanced distal gastric cancer. *Surgery* 2013;155:408-16.
28. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. *World J Surg* 1997;21:622-7.
29. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5:1-5.
30. Liebermann-Meffert D. The greater omentum: anatomy embryology and surgical application. *Surg Clin North Am* 2000;80:275-93.
31. Platell C, Cooper D, Papadimitriou JM, Hall JC. The omentum. *World J Gastroenterol* 2000;6:169-76.
32. Kim MC, Kim KH, Jung GJ, Rattner DW. Comparative study of complete and partial omentectomy in radical subtotal gastrectomy for early gastric cancer. *Yonsei Med J* 2011;52:961-6.
33. Hasegawa S, Yamamoto Y, Taguri M, Morita S, Sato T, Yamada R, Oshima T, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Imada T, Masuda M. A randomized phase II trial of omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:214-6.
34. Hasegawa S, Kunisaki C, Ono H, Oshima T, Fuji S,

- Taguri M, Morita S, Sato T, Yamada R, Yukawa N, Rino Y, Masuda M. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study. *Gastric Cancer* 2013;16:383-8.
35. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-25.
 36. Masuda TA, Sakaguchi Y, Toh Y, Aoki Y, Harimoto N, Taomoto J, Ikeda O, Ohga T, Adachi E, Okamura T. Clinical characteristics of gastric cancer with metastatic to the lymph node along the superior mesenteric vein (14v). *Dis Surg* 2008;25:351-8.
 37. An JY, Pak KH, Inaba K, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Relevance of lymph node metastasis along the superior mesenteric vein in gastric cancer. *Br J Surg* 2011;98:667-72.
 38. Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colotectal peritoneal carcinomatosis. *World J Surg* 2010;34:70-8.
 39. Turaga KK, Gamblin TC, Pappas S. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:405652.
 40. Nam BH, Kim YW, Reim D, Eom BW, Yu WS, Park YK, Ryu KW, Lee YJ, Yoon HM, Lee JH, Jeong O, Jeong SH, Lee SE, Lee SH, Yoon KY, Seo KW, Chung HY, Kwon OK, Kim TB, Lee WK, Park SH, Sul JY, Yang DH, Lee JS. Laparoscopic assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: Design and rationale of a phase II randomized controlled multicenter trial. *J Gastric cancer* 2013;13(3):164-71.
 41. Cao Yk, Liu LY, Gong JQ, Wang YH, Luo GD, Zhou J, Gan W, Huang L. Analysis of lymph node dissection patterns in D2 radical gastrectomy by hand assisted laparoscopic technique. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2013;16:970-3.
 42. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:146-8.
 43. Hanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Takemura M, Tanaka Y, Fujiwara Y, Osugi H. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: experience with more than 600 cases. *Surg Endosc* 2008;29:1161-4.
 44. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Costanzi A, Ferrari GC, Di Lernia S, Magistro C, DeMartini P, Pugliese F. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: result and 5-year survival. *Surg Endosc* 2010;24:2594-602.
 45. Lee JH, Lee CM, Son SY, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: Long-term oncologic results. *Surgery* 2013;155:154-64.
 46. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Forgione A, Magistro C, Pauna J, Lernia S, Citterio D, Brambilla C. Outcomes and survival after laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Analysis on 65 patients operated on by conventional or robot-assisted minimal access procedures. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:281-8.
 47. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011;104:578-84.
 48. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
 49. Cozzaglio L, Bottura R, Di Rocco M. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: possible applications and limits. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:55-9.

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 τραπέζιων, κατά την κρίση της Σύνταξης.

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

Υποβολή εργασίας

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

Δομή εργασίας

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

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

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

ροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντομης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

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.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: IVEMEND 150 mg κόκκων για διάλυμα προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει dimeglumine fosaprepitant (1 mg) που αντιστοιχεί σε 150 mg fosaprepitant, η οποία αντιστοιχεί σε 130,5 mg απρεπριτάνη. Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 1 mg fosaprepitant (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 εμετογόνα χημειοθεραπευτικά του καρκίνου σε ενήλικες. Το IVEMEND 150 mg χορηγείται ως μέρος μιας συνδυασμένης θεραπείας (βλ.ε παράγραφο 4.2). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Δοσολογία: Η συνιστάμενη 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-HT₃, όπως αναφέρεται στους παρακάτω πίνακες. Το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα συνιστάται, για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με εμετογόνα χημειοθεραπευτικά του καρκίνου.

Δοσολογικό σχήμα για Ισχυρά Εμετογόνα Χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
IVEMEND	150 mg ενδοφλέβιας	κάνενα	κάνενα	κάνενα
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από το στόμα	8 mg από το στόμα	8 mg από το στόμα	8 mg από το στόμα
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	κάνενα	κάνενα	κάνενα

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 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 χορηγείται το βράδυ κατά τις Ημέρες 3 και 4. Η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης ευθύνεται για τις αλληλεπιδράσεις της δραστηρικής ουσίας.

Δοσολογικό σχήμα για Μετρίως Εμετογόνα Χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1
IVEMEND	150 mg ενδοφλέβιας
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από το στόμα
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 χορηγείται 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την Ημέρα 1. Η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης ευθύνεται για τις αλληλεπιδράσεις της δραστηρικής ουσίας. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με άλλα κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές 5-HT₃. Για επιρόθετες πληροφορίες σχετικά με τη συγχρόνηση με κορτικοστεροειδή, βλ.ε παράγραφο 4.5. Αντρέξετε στο Κείμενο Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχρόνησμένων ανταγωνιστών 5-HT₃ φαρμακευτικών προϊόντων (Είδος Πληθυσμός: Μεγαλύτερη ηλικίας άνθρωποι (>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). Γενική κατάσταση υγείας: Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση (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. παράγραφο 4.4 και 5.2). Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του IVEMEND σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το IVEMEND 150 mg θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια και δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκή ή υποδερμική. Η ενδοφλέβια χορήγηση γίνεται κατά προτίμηση μέσω μίας ή δύο υπάρχουσας ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 20-30 λεπτών (βλ. παράγραφο 6.6). Μη χορηγείται το IVEMEND ως ενέσιμη δόση ερόδου ή ως μη αραίωμένο διάλυμα. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστηρική ουσία ή στο πολυσακχαρώδη 80 ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Συγχρόνηση με πικροζίνη, τεραφεναντίνη, ατεμιζόλη ή οισαπριδίνη (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 δραστηρικές ουσίες που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του CYP3A4 (π.χ. μεσοδοκίμια) και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, τεκρολιμους, σιρόλιμους, εφερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαινοταμίνη και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπλέον, ταυτόχρονη χορήγηση με ιντρονικά πρέπει να εξετάζεται με ιδιαίτερη προσοχή επειδή ο συνδυασμός αυτόν να οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χορήγηση της fosaprepitantης με παράγωγα αλκαλοειδών της ερυσιβαδίου ούραου, που είναι υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών στο πλάσμα. Γιαυτό, συνιστάται προσοχή λόγω του πιθανού κινδύνου τοξικότητας που σχετίζεται με τα αλκαλοειδή της ερυσιβαδίου ούραου. Η ταυτόχρονη χορήγηση της fosaprepitantης με δραστικές ουσίες οι οποίες προκαλούν ισχυρή εμπαγωγή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ. ριφαμυκίνη, φαινοϊνίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή ο συνδυασμός θα μπορούσε να μειώσει τον συγκεντρωμένο των απρεπριτάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χορήγηση της fosaprepitantης με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το σκεύασμα St. John's wort (*Hypericum perforatum*) δεν συνιστάται. Η ταυτόχρονη χορήγηση της fosaprepitantης με δραστικές ουσίες οι οποίες προκαλούν αναστολή της δραστηριότητας του συστήματος CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, προκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσοκοναζόλη, κλαριθρομικίνη, τετραζόλη, και αναστολείς πρωτεϊνών) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της απρεπριτάνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Ταυτόχρονη χορήγηση με βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9): Η ταυτόχρονη χορήγηση της απρεπριτάνης 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 fosaprepitantης (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 fosaprepitantης. Εναλλακτικές μη-ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους αντισυλληψής θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με fosaprepitant και για 2 μήνες μετά τη χρήση της fosaprepitantης (βλ. παράγραφο 4.5). Αντιδράσεις υπερευαίσθησης: Έχουν καταγραφεί μεμονωμένες αναφορές σχετικά με αντιδράσεις άμεσης υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένης της εξοφίλης, του ερυθρήματος, και της δυσπνοίας κατά τη διάρκεια έγχυσης της fosaprepitantης. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαίσθησης αντιμετωπίστηκαν γενικά με τη διακοπή της έγχυσης και την χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Δεν συνιστάται η επανέναρξη της έγχυσης σε ασθενείς που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαίσθησης. Αντιδράσεις σχετικά με την πύση χορηγίας και έγχυσης: Το IVEMEND δεν πρέπει να χορηγείται ως ενέσιμη δόση ερόδου, αλλά πρέπει πάντοτε να αραιώνεται και να χορηγείται ως αργή έγχυση με ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Το IVEMEND δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκή ή υποδερμική (βλ. παράγραφο 5.3). Έχει παρατηρηθεί ήπια θρόμβωση στο σημείο της ένεσης με μεγαλύτερες δόσεις. Εάν παραοισασθούν σημεία ή συμπτώματα τοπικού ερεθισμού, η ένεση ή έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει σε άλλη φλέβα. **4.8 Αναπιθήσεις ενέργειας:** Περιοχή που αφορά ασφαλείας: Επειδή η fosaprepitant μετατρέπεται σε απρεπριτάνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την απρεπριτάνη αναμένεται να εμφανισθούν με fosaprepitant. Πριν από την έγχυση της fosaprepitantης 150 mg, τα προφίλ ασφαλείας της fosaprepitantης και της απρεπριτάνης έχουν αξιολογηθεί σε περίπου 1.100 άτομα και 6.500 άτομα, αντίστοιχα. Σε κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί διάφορες μορφές της fosaprepitantης σε συνολικά 2.163 άτομα συμπεριλαμβανομένων 371 υγιών ατόμων και 1.579 ασθενών με χημειοθεραπεία που προκάλεσε ναυτία και έμετο (CINV). Ανεπιθύμητη χορηγούμενη από το στόμα: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπριτάνης από ότι σ' αυτούς που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν ισχυρό εμετογόνο χημειοθεραπεία (ΙΕΧ) ήταν: λωδύγκας (4,6 % έναντι 2,9 %), αυξημένη μιντορανοφερσική αλκαλινότητα (ALT) (2,8 % έναντι 1,1 %), δυσπνοία (2,6 % έναντι 2,0 %), δυσκοιλιότητα (2,6 % 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 απρεπριτάνης από ότι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν Μετρίως Εμετογόνα Χημειοθεραπεία (ΜΕΧ) ήταν κόπωση (1,4 % έναντι 0,9 %). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών ως άσηψη πίνακα - απρεπριτάνη: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν παρατηρηθεί σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών ΙΕΧ και ΜΕΧ σε μεγαλύτερη συχνότητα με από το στόμα χορηγούμενη απρεπριτάνη από ότι 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), 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	εμπίρετος ουδετεροπενία, ανομία	όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων	μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη, πολυδιψία	συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	αίχος	όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	αποπροσανατολισμός, διόρθωση ευφορίας, κεφαλαλγία (ζάλη, υπνηλία, νοητική διαταραχή), λήθαργος, δυσανεξία επιπεφυκίτιδα	σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	εμβοές	σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	αίσθημα παλμών	όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	βραδυκαρδία, καρδιαγγειακή διαταραχή	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	εξοφίλη	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	λόγγυγκας, στοματοφαρυγγικός πόνος, πταμόος, βήχας, οπισθορινική καταρροή, ερεθισμός του λαιμού	σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	δυσκοιλιότητα, δυσπνοία, εμετός, νύσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κολικό αόγος, ξηροστομία, μεταωρισμός	όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	διάρρηξη δωδεκαδακτυλικού έλκους, στοματίτιδα, κολιακή διάταση, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κολίτιδα	σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	εξάνθημα, ακμή, αντίδραση φωτοευαισθησίας, υπερίδρωση, σμηγματόρροια, δερματική βλάβη, κνιδιώτικο εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση	όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	κνησμός, κνιδίωση	σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	μυϊκή κίνηση, μυϊκή σπασμοί	σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	δυσουρία, πολυκισσορία	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	κόπωση, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, οίδημα, θωρακική δυσφορία, διαταραχή στο βάδισμα	σπάνιες
	αυξημένη ALT, αυξημένη AST, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος	σπάνιες
	βητική ένδειξη ερυθράν αμοφαιρίνης στα ούρα, μειωμένο νάτριο στο αίμα, μειωμένο βάρος, μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, παρουσία γλυκόζη στα ούρα, αυξημένη ποσότητα ούρων	όχι συχνές

*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. **Προφίλ επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών στην επέκταση Πολλαπλών Κύκλων των μελετών ΙΕΧ και ΜΕΧ έως και για 6 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας ήταν γενικά παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε στον Κύκλο 1. Σε μία επιρόθετη κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε 1.169 ασθενείς που έλαβαν απρεπριτάνη και ΙΕΧ, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παραουσιώθηκε στις άλλες μελέτες για ΙΕΧ με απρεπριτάνη. Επιπρόθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απρεπριτάνη για μεταχειριστική ναυτία και έμετο (ΜΕΝΕ) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με ονδανσετρόνη: άλλος της άνω κοιλίας, μη φυσιολογικό εντερικό ήχο, δυσκοιλιότητα*, δυσαρμία, δύσπνοια, υπαιοσμία, απώπια, μύση, ναυτία, διαταραχή αισθητικότητας, δυσφορία του στομάχου, ατέλεια ελέους*, μειωμένη οπτική όρεξη, ουρίτις. *Αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση απρεπριτάνης. **Φοσάπρεπριτάνη:** Σε μία κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε ασθενείς που έλαβαν ΙΕΧ, αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 1.143 ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 1- ημερών της IVEMEND 150 mg σε σύγκριση με 1.169 ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 3- ημερών της απρεπριτάνης. Το προφίλ ασφαλείας ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό της απρεπριτάνης στον παραπάνω πίνακα. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών ως άσηψη πίνακα - φοσάπρεπριτάνη:** Οι ακόλουθες είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν φοσάπρεπριτάνη σε κλινικές μελέτες ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί με απρεπριτάνη όπως έχει περιγραφεί παραπάνω: Η συχνότητα ορίστηκε 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), 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, σκληρότητα στη θέση της έγχυσης	όχι συχνές
	άμεσες αντιδράσεις υπερευαίσθησης που περιλαμβάνουν έξαψη, ερύθημα, δύσπνοια	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. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολογρού, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>, ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΒΕΒΛΗΣΗΣ: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Harford Road, Hoddeston, Harford Road, EN 11 9BU, Ηνωμένο Βασίλειο. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/07/437/003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιανουαρίου 2008. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουαρίου 2013. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΛΗΤΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 20 Δεκεμβρίου 2013. Για την πλήρη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην MSD Ελλάδα, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Αλιψός, Τηλ: +210 9897300.

NEA

Ενδοφλέβια μορφή IVEMEND® 150 mg

1 χορήγηση, 5 ημέρες προστασίας

Μειώστε τη Ναυτία και τον Έμετο
από Χημειοθεραπεία πριν αρχίσει¹



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.



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

IVEMEND®
(fosaprepitant dimeglumine, MSD)

