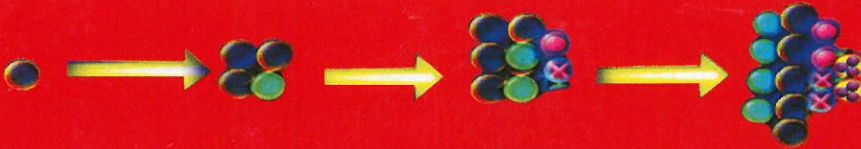


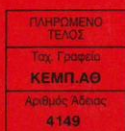
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

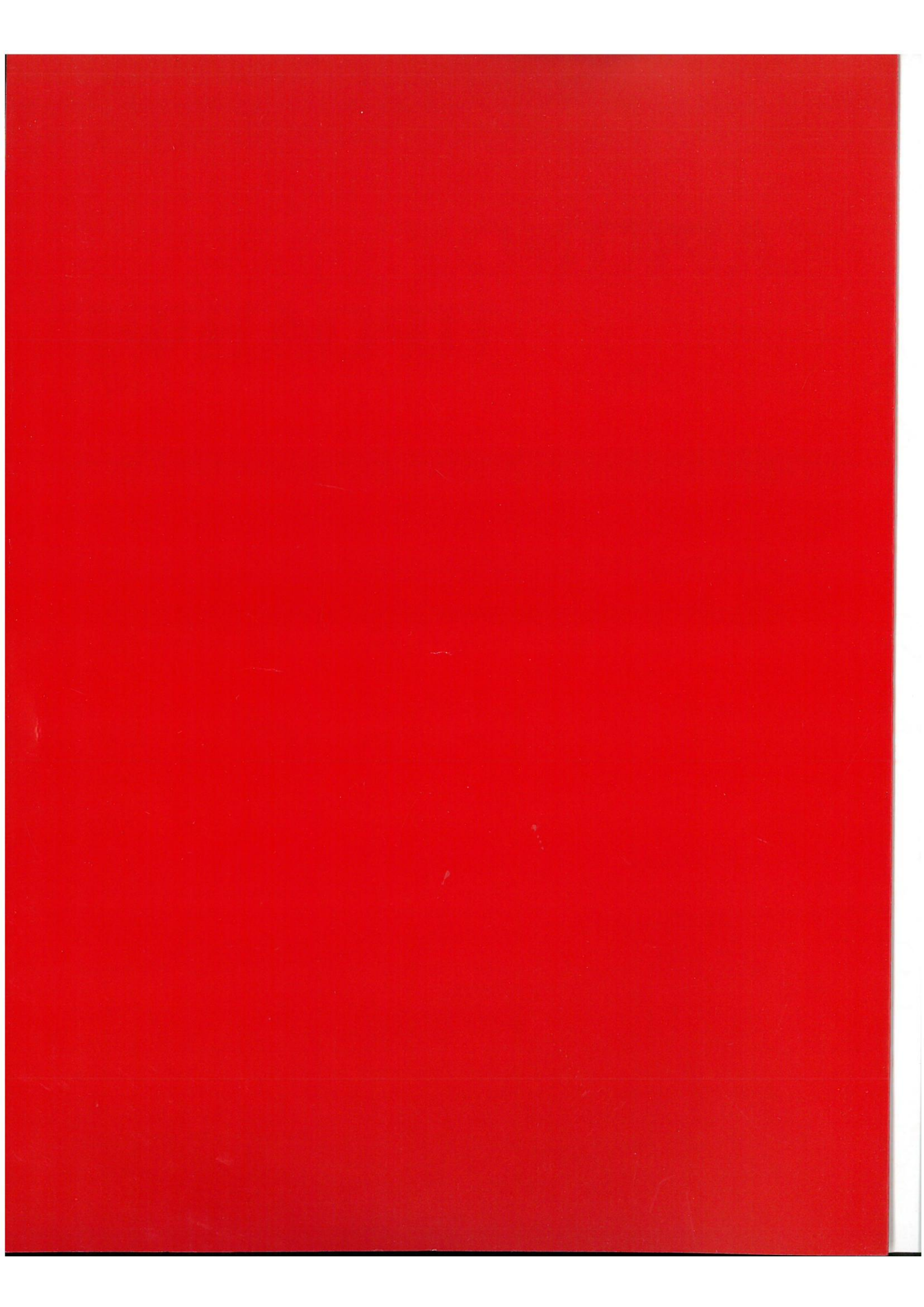
- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ - Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY - HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

- **Κύρια ερευνητικά επιτεύγματα που πραγματοποιήθηκαν κατά το έτος 2008 στην θεραπεία, πρόληψη και screening του καρκίνου - Μια έκδοση από την American Society Of Clinical Oncology**
Π. Γκινόπουλος, Θ. Κουρέλης, Μ. Σουγλήρη
- **Μονήρης τραχηλικός λεμφαδένας αγνώστου πρωτοπαδούς εστίας**
Τ. Παπαδάς, Α. Μπόνας, Ν. Ασβεστόπουλος
- **Αποτύπωση του γενωμικού προφίλ και μελλοντική πιθανή κλινική εφαρμογή του στον καρκίνο παχέως εντέρου**
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη
- **Χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του παχέως εντέρου**
Θ. Κουρέλης, Σ. Προκοπίου, Χ. Βασιλάτος, Π. Αθανασόπουλος
- **Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να ελέγχει τον καρκίνο**
Π. Γκινόπουλος, Κ. Λέτσας, Π. Ηλιόπουλος, Σ. Περουκίδης





ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο

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

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

Συντακτική Επιτροπή

Αγγελάκης Χρήστος
Ανδρεάδης Χαράλαμπος
Αποστολόπουλος Νικόλαος
Ασβεστόπουλος Χαράλαμπος
Γιαννιός Ιωάννης
Γκιάρης Αναστάσιος
Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος
Καλλιакμάνης Βασίλειος
Καμούτσης Χαράλαμπος
Λαμπίρης Ηλίας
Μακρόπουλος Βασίλειος
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπασιάρης Χαράλαμπος
Μπόνας Απόστολος
Ξυδάκης Εμμανουήλ
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Sammarco Giuseppe
Σαρρής Βασίλειος
Σουλέρη Μαρία
Σταθόπουλος Γεώργιος
Teodossiu Giovanni

Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Ζαχαριάδης Οδυσσεάς
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, 6977559518
e-mail: drginop@otenet.gr, Site: www.cancerprevention.gr

CANCER PREVENTION

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

Board of HE.SO.P.O

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

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

Editorial Board

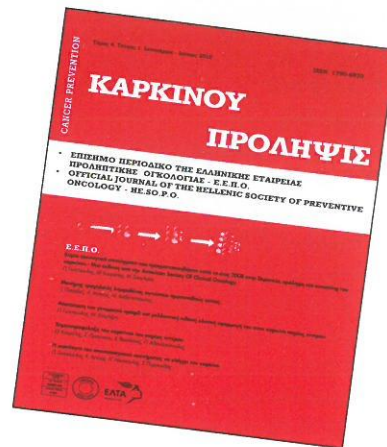
Agelakis Christos
Andreadis Charalambos
Apostolopoulos Nikolaos
Asvestopoulos Charalambos
Giannios Ioannis
Giafis Anastasios
Dimopoulos Meletios - Athanasios
Kalliakmanis Vasileios
Kamoutsis Charalambos
Lambiris Helias
Makropoulos Vasileios
Bafaloukos Dimitrios
Basiaris Charalambos
Bonas Apostolos
Xidakis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

Scientific - Consultative Committee

President: Zachariadis Odisseas
Varthalitis Ioannis
Georgakopoulos Dimitrios
Karvelas Fotios
Kokkinopoulos Pantelis
Samelis Georgios
Triggiani Edoardo

Διαχείριση καταχωρήσεων: MDcommunications,

Επιμέλεια έκδοσης: MDcommunications
Αλ. Παναγούλη 118, Αγ. Παρασκευή 153 43,
Τηλ.: 210.6835999, Fax: 210.6836077, e-mail: md@mdcom.gr



Περιεχόμενο

04 | **Editorial**

Προσθήκη του Περιοδικού «Καρκίνου Πρόληψις» στα περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση
Π.Β. Γκινόπουλος

09 | **Κόσμος... Ελλάδα... Πορτοφολικό**

Άρθρα - Ανασκοπήσεις

17 | **Κύρια ερευνητικά επιτεύγματα που πραγματοποιήθηκαν κατά το έτος 2008 στην θεραπεία, πρόληψη και screening του καρκίνου - Μια έκθεση από την American Society Of Clinical Oncology**
Π. Γκινόπουλος, Θ. Κουρέλης, Μ. Σουγλέρη

33 | **Μονήρης τραχηλικός λεμφαδένας αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας**
Τ. Παπαδάς, Α. Μπόνας, Ν. Ασβεστόπουλος

41 | **Αποτύπωση του γενωμικού προφίλ και μελλοντική πιθανή κλινική εφαρμογή του στον καρκίνο παχέως εντέρου**
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλέρη

47 | **Χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του παχέως εντέρου**
Θ. Κουρέλης, Σ. Προκοπίου, Χ. Βασιλάτος, Π. Αθανασόπουλος

57 | **Η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να ελέγχει τον καρκίνο**
Π. Γκινόπουλος, Κ. Λέτσας, Π. Ηλιόπουλος, Σ. Περουκίδης

63 | **Οδηγίες για τους συγγραφείς**

Contents

04 Editorial

Cancer Prevention Journal added in Journals with National Recognition
P. V. Ginopoulos

09 World...Greece...Satelite

Articles - Reviews

17 Major research advances in cancer treatment, prevention and screening accomplished in 2008- A report from the American Society Of Clinical Oncology
P. Ginopoulos, Th. Kourelis, M. Sougleri

33 Single cervical node of unknown primary
T. Papadas, A. Bonas, N. Asbestopoulos

41 Genomic profiling and its possible future clinical application in colorectal cancer
P. Ginopoulos, M. Sougleri

47 Colorectal cancer chemoprevention
Th. Kourelis, S. Prokopiou, Ch. Vasilatos, P. Athanasopoulos

57 The capacity of the immune system to control cancer
P. Ginopoulos, K.Letsas, P. Hliopoulos, S. Peroukidis

63 Instructions to authors

Editorial

Προσθήκη του Περιοδικού «Καρκίνου Πρόληψις» στα περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση

Cancer Prevention Journal added in Journals with National Recognition

Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD

Clinical Oncologist

Chairman of Clinical Oncology Dept.

General Hospital of St Andreas, Patras

President of the Hellenic Society of Preventive Oncology - HESoPO

Οεν συνηθίζεται να δυσιάζει κάποιος ένα Editorial στο περιοδικό για να ανακοινώσει με έμφαση γεγονότα που όντως επιβραβεύουν τον αγώνα της Συντακτικής και της Επιστημονικής Επιτροπής του περιοδικού μας.

Όμως επέλεξα αυτόν τον τρόπο για δύο λόγους.

Ο πρώτος λόγος είναι για να εκφράσω την πλήρη ικανοποίησή μου από την αναγνώριση του περιοδικού μας και την ένταξή του στα επίσημα αναγνωρισμένα ιατρικά περιοδικά της Ελλάδος βάσει των αντιγράφων που επισυνάπτονται.

Επίσης, πιστεύω, ότι θα υπάρχει και ουσιαστική ικανοποίηση όλων των συναδέλφων που έχουν επιλέξει το περιοδικό μας για την δημοσίευση του όποιου

πονήματός τους δεδομένου ότι η όποια δημοσίευσή στο περιοδικό μας αποτελεί πλέον έναν ουσιαστικό εμπλουτισμό του βιογραφικού τους σημειώματος.

Ο δεύτερος λόγος, είναι για να παρακαλέσω του συναδέλφους που θα ήθελαν να ενασχοληθούν με το περιοδικό και τις πολλαπλές εργασίες που χρειάζεται να υλοποιούνται κάθε φορά που αντιμετωπίζουμε την έκδοσή του. Πιστεύω όμως ότι η έκδοση του κάθε περιοδικού αποτελεί έναν άθλο και μια επιστημονική καταξίωση που δύσκολα αποκτάται.

Γι' αυτό τον λόγο δίνω την ευκαιρία στους συναδέλφους που θα ήθελαν να ασχοληθούν, να έρθουν σε επικοινωνία με την γραμματεία του περιοδικού.



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 590

1 Απριλίου 2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Χορήγηση πρόσθετης αμοιβής της παρ. 5 άρθρου 92 ν.3386/2005, όπως αντικαταστάθηκε με την παρ. 1 του άρθρου 20 του ν. 3536/2007, για το έτος 2009, στους υπαλλήλους που υπηρετούν στις υπηρεσίες Αλλοδαπών και Μετανάστευσης των Περιφερειών.....	1
Τροποποίηση της Α.Δ. 13/8.10.2008 (ΦΕΚ 2129/Β/14.10.2008).....	2
<u>Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.....</u>	<u>3</u>
Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.....	4
Καθιέρωση με αμοιβή υπερωριακής απογευματινής εργασίας στο προσωπικό του ΚΑΦΚΑ Φιλιατρών.....	5
Καθιέρωση με αμοιβή υπερωριακής απογευματινής εργασίας στο προσωπικό του Θ.Χ.Π. Ανατολικής Αθήνας.....	6
Καθιέρωση με αμοιβή υπερωριακής απογευματινής εργασίας στο προσωπικό του Κ.Π.Μ. Θηλέων Ρόδου.....	7
Καθιέρωση με αμοιβή υπερωριακής απογευματινής εργασίας στο προσωπικό του Κ.Π.Μ. Θηλέων Ηρακλείου Κρήτης.....	8
Επιστημονική διασύνδεση της Μονάδας Χρόνιας Αιμοκάθαρσης με την επωνυμία «ΠΡΟΤΥΠΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ Ε.Π.Ε» στην ευρύτερη περιοχή του Κεντρικού τομέα της Νομαρχίας Αθηνών με το Γ.Ν.Α "ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ".....	9
Απόκτηση της Ελληνικής Ιθαγένειας από τον ομογενή ΚΑΛΙΑΝΙΔΗ (ΚΑΛΙΑΝΙΔΙ) ΘΕΟΔΩΡΟ (FEDOR) του ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ και της ΕΛΙΣΑΒΕΤ.....	10
Μετατροπή της αμιγούς Δημοτικής Επιχείρησης με την επωνυμία «Δημοτική Επιχείρηση Ανάπτυξης Αλιστράτης» σε κοινωφελή επιχείρηση του άρθρου 254 του ν. 3463/2006 με την επωνυμία «Κοινωφελής Δημοτική Επιχείρηση Δήμου Αλιστράτης» Νομού Σερρών.....	11
Μεταφορά προσωπικού από το ΔΗΜΟΤΙΚΟ ΡΑΔΙΟΦΩΝΟ σε προσωρινές προσωποπαγείς θέσεις στο Δήμο Διδυμοτείχου.....	12

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ

Διόρθωση σφάλματος στο ΦΕΚ 341/26.2.2009 (τεύχος Β'), όπου δημοσιεύθηκε η «Τροποποίηση του Ο.Ε.Υ. του Δήμου Μηλεών».....	13
Διόρθωση σφάλματος στην υπ' αριθμ. 9027/25.10.2000 απόφαση Γενικού Γραμματέα Περιφέρειας Κεντρικής Μακεδονίας.....	14

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. 2/81453/0022.....	(1)
Χορήγηση πρόσθετης αμοιβής της παρ. 5 άρθρου 92 ν.3386/2005, όπως αντικαταστάθηκε με την παρ. 1 του άρθρου 20 του ν. 3536/2007, για το έτος 2009, στους υπαλλήλους που υπηρετούν στις υπηρεσίες Αλλοδαπών και Μετανάστευσης των Περιφερειών.....	

ΟΙ ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ - ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

Έχοντας υπόψη:

- Τις διατάξεις:
 - της παρ. 5 του άρθρου 92 του ν.3386/2005 (ΦΕΚ 212Α) «Είσοδος, διαμονή και κοινωνική ένταξη υπηκόων τρίτων χωρών στην Ελληνική Επικράτεια», όπως αντικαταστάθηκε με την παρ. 1 του άρθρου 20 του ν.3536/2007 (ΦΕΚ 42Α),
 - του ν. 3205/2003 «Μισθολογικές ρυθμίσεις λειτουργών και υπαλλήλων του Δημοσίου, Ν.Π.Δ.Δ. και Ο.Τ.Α., μονίμων στελεχών των Ενόπλων Δυνάμεων και αντιστοίχων της Ελληνικής Αστυνομίας, του Πυροσβεστικού και Λιμενικού Σώματος και άλλες συναφείς διατάξεις» (ΦΕΚ 297Α),
 - της παρ. 3 του άρθρου 2 του ν. 3336/2005 «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την Οδηγία 2003/96/ΕΚ του Συμβουλίου της 27ης Οκτωβρίου 2003, περί επιβολής Ειδικού Φόρου Κατανάλωσης και άλλες διατάξεις» (ΦΕΚ 96Α),
 - των π.δ.60/2002, 61/2002, 62/2002, 63/2002, 64/2002, 65/2002, 66/2002, 67/2002, 68/2002, 69/2002, 70/2002, 71/2002 και 72/2002 (ΦΕΚ 52Α και 53Α),
 - του πρώτου μέρους του ν. 2503/1997 «Διοίκηση, οργάνωση, στελέχωση της Περιφέρειας, ρύθμιση θεμάτων για την τοπική αυτοδιοίκηση και άλλες διατάξεις» (ΦΕΚ 107Α),

ειδικά ορισθέντος υπαλλήλου ή υπαλλήλων της αρμόδιας Υπηρεσίας της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης, δεν επιτρέπεται να κοινοποιούνται από αυτόν ή αυτούς με οποιονδήποτε τρόπο, σε τρίτους».

Β. Το δεύτερο εδάφιο της περίπτωσης γ' της παραγράφου 4 του άρθρου 83Α της Αγορανομικής Διάταξης 14/1989, η οποία προστέθηκε με το άρθρο 1 της Α.Δ. 13/2008 (ΦΕΚ 2129/Β/14.10.2008), αντικαθίσταται ως ακολούθως: « Η εισαγωγή των νέων λιανικών τιμών γίνεται σύμφωνα με την ίδια διαδικασία που περιγράφεται ανωτέρω (στοιχ. α1, α2 και α3) ».

Άρθρο 2

Οι Νομαρχιακές Αυτοδιοικήσεις της χώρας, εντός δεκαπέντε (15) ημερών από την έκδοση της παρούσας, υποχρεούνται να γνωστοποιήσουν στην Γενική Γραμματεία Εμπορίου και στον Γενικό Γραμματέα του Υπουργείου Ανάπτυξης, την αρμόδια Υπηρεσία τους και τους ειδικά ορισθέντες υπαλλήλους της, που θα απευθύνονται, κατά τα ανωτέρω, οι πρατηριούχοι που ανήκουν στη γεωγραφική περιοχή της αρμοδιότητάς τους. Στους ειδικά οριζόμενους υπαλλήλους κάθε Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης θα χορηγηθεί από τη Γενική Γραμματεία του Υπουργείου Ανάπτυξης, εντός πέντε (5) ημερών, από την ανωτέρω γνωστοποίηση, προσωπικός κωδικός πρόσβασης στον διαδικτυακό τόπο www.fuelprices.gr.

Σε περίπτωση αλλαγής στους ειδικά οριζόμενους κατά τα ανωτέρω υπαλλήλους, θα πρέπει άμεσα να γίνεται ενημέρωση της Γενικής Γραμματείας Εμπορίου και του Γενικού Γραμματέα του Υπουργείου Ανάπτυξης, από την αρμόδια Υπηρεσία της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης, προκειμένου να τους χορηγηθεί ο προσωπικός κωδικός πρόσβασης στο διαδικτυακό τόπο www.fuelprices.gr.

Άρθρο 3

1. Οι παραβάτες της παρούσης διώκονται και τιμωρούνται σύμφωνα με τις διατάξεις του ισχύοντος Αγορανομικού Κώδικα.

2. Η παρούσα ισχύει σε όλη τη χώρα από την 1.5.2009.

Η απόφαση αυτή να ανακοινωθεί στον ημερήσιο τύπο και να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 18 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΛΑΧΟΣ

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37483 (3)

Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του ν. 2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 664/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ», που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37488 (4)

Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ. 2 του άρθρου 1 του ν.2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 663/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ», που εκδίδεται από τον Πανελλήνιο Σύλλογο Φυσικοθεραπευτών.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

Αριθμ. Π4/ΓΠ 37244 (5)

Καθιέρωση με αμοιβή υπερωριακής απογευματινής εργασίας στο προσωπικό του ΚΑΦΚΑ Φιλιατρών.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του αρθ. 16 του ν. 3205/2003 (ΦΕΚ 297/2003 τ.Α').

2. Τις διατάξεις των ν. 3106/2003, ν. 3172/2003 αρθ. 21 κεφ. Β', ν. 3204/2003 αρθ. 13 παρ. 2.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ/ΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΓΕΝ. Δ/ΝΣΗ ΔΙΟΙΚ. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΜΩΝ
Δ/ΝΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Αθήνα, 16/3/2009

Αριθ. Πρωτ.: ΔΥ2α/Γ.Π.οικ. 37483

Ταχ. Δ/ση : Αριστοτέλους 17
Ταχ. Κώδικας : 101 87
Πληροφορίες : Λ. Υφαντή
Τηλέφωνο : 5232564

ΘΕΜΑ: <<Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού>>.

ΑΠΟΦΑΣΗ

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Το Π.Δ. 95/2000 <<Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας & Κοιν. Αλληλεγγύης>> (Φ.Ε.Κ. 76/10-3-2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.
2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του Ν. 2256/94 <<Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις>> (Φ.Ε.Κ. 196/Α/94) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του Ν.1397/83 <<Εθνικό Σύστημα Υγείας>> (Φ.Ε.Κ. 143/Α/83).
3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την αριθ.664/10-2-2009.
4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

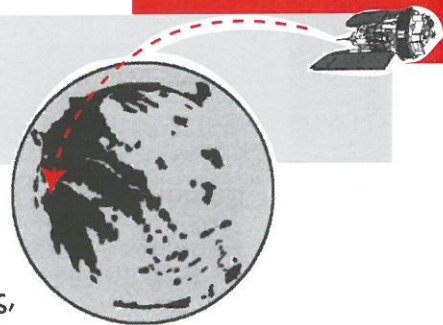
Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό " ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ" που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευτεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

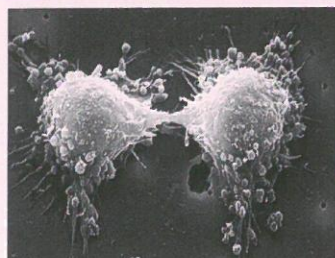




**Β. Σαρρής, Μ. Σουγλήρη, Μ. Ιωσηφίδου, Α. Γκιάφης, Χ. Αγγελάκης,
Β. Καλλιακμάνης, Β. Γιαννακόπουλος, Σ. Κοκκινόπουλος, Τ. Κοκκινόπουλος,
Π. Γκινόπουλος**

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

Το FDA εγκρίνει φάρμακο για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη



Το FDA ενέκρινε το ενέσιμο φάρμακο degarelix για την αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, το οποίο ανήκει στην κατηγορία παραγόντων που ονομάζονται αναστολείς υποδοχέων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH). Οι παράγοντες αυτοί επιβραδύνουν την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη καταστέλλοντας την τεστοστερόνη, η οποία είναι σημαντική για τη συνεχή ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.

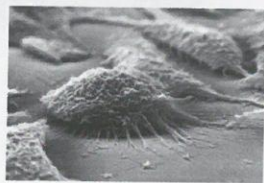
Οι ορμονικές θεραπείες για τον καρκίνο του προστάτη, πριν την μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, μπορεί, αρχικά, να προκαλέσουν μια αύξηση στην παραγωγή της. Αυτή η αρχική διέγερση των ορμονικών υποδοχέων μπορεί, προσωρινά, να προκαλέσει την αύξηση του όγκου και όχι την αναστολή του. Με το degarelix δεν συμβαίνει αυτό.

Ο Διευθυντής του τμήματος ογκολογικών φαρμάκων του FDA σημειώνει ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες στις ΗΠΑ και υπάρχει αυξημένη ανάγκη για συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές γι' αυτούς του ασθενείς. Το 2004 περίπου 190.000 άνδρες διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη και 29.000 απεβίωσαν από αυτόν.

Υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές επιλογές για τα διάφορα στάδια του καρκίνου του προστάτη, οι οποίες περιλαμβάνουν παρακολούθηση, προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία με παράγοντες που επιδρούν στους υποδοχείς GnRH.

Η αποτελεσματικότητα του degarelix εξακριβώθηκε σε μια κλινική μελέτη στην οποία ασθενείς με καρκίνο του προστάτη έλαβαν degarelix ή leuprolide (ορμονοθεραπεία για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη). Το degarelix δεν προκάλεσε την προσωρινή αύξηση της τεστοστερόνης που έχει παρατηρηθεί σε κάποια άλλα φάρμακα τα οποία επιδρούν στους υποδοχείς GnRH. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς, που έλαβαν όποιο από τα δύο φάρμακα, παρουσίασαν καταστολή της τεστοστερόνης σε επίπεδα που παρατηρούνται με την χειρουργική αφαίρεση των όρχεων. Οι πιο συχνές παρενέργειες περιελάμβαναν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (άλγος, ερυθρότητα, και οίδημα), εξάψεις, αύξηση βάρους, καταβολή, και αύξηση κάποιων ενζύμων του ήπατος.

Prostate/Prostate Cancer News, 7/1/2009

Κατανοώντας και αντιμετωπίζοντας τον «τριπλά» αρνητικό καρκίνο του μαστού

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού είναι ένας υπότυπος του καρκίνου του μαστού, ο οποίος είναι κλινικά αρνητικός στην έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης (ER/PR) και της πρωτεΐνης HER2. Χαρακτηρίζεται από το μοναδικό μοριακό προφίλ του, επιθετική συμπεριφορά, διαφορετικά χαρακτηριστικά μετάστασης, και έλλειψη στοχευμένων θεραπειών.

Παρόλο που δεν είναι ταυτόσημοι, η πλειοψηφία των τριπλά αρνητικών καρκίνων του μαστού εκφράζουν ένα βασικοκυτταρικού υπότυπου μοριακό προφίλ σε συστοιχίες γονιδιακών εκφράσεων. Η πλειοψηφία των καρκίνων του μαστού που σχετίζονται με το BRCA1 είναι τριπλά αρνητικοί και βασικοκυτταρικού υπότυπου. Η έκταση στην οποία το BRCA1 συμβάλει στην συμπεριφορά των σποραδικών καρκίνων του μαστού, βασικοκυτταρικού υπότυπου είναι ένας τομέας ενεργούς έρευνας.

Επιδημιολογικές μελέτες παρουσιάζουν υψηλή επίπτωση τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού σε νεότερες γυναίκες και σε γυναίκες αφρικανικής καταγωγής. Αυξανόμενα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το προφίλ των παραγόντων κινδύνου διαφέρει μεταξύ αυτού του υπότυπου και των πιο συχνών πορογενών υπότυπων.

Παρά την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία, η πρώιμη υποτροπή είναι σύνηθες, και έχει παρατηρηθεί μια προδιάθεση για σπλαχνικές μεταστάσεις και μεταστάσεις του εγκεφάλου. Στοχευμένοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, και αναστολέων πολυμεράσης, βρίσκονται υπό διερεύνηση σε κλινικές μελέτες, με ενδείξεις για την θεραπεία αυτής της επιθετικής νόσου.

Υπολογίζεται για το 2008 ότι άνω του 1 εκ. γυναικών παγκοσμίως θα διαγνωσθούν με καρκίνο του μαστού, από τις οποίες οι 172.695 θα ταξινομηθούν ως «τριπλά αρνητικές». Ο φαινότυπος του «τριπλά αρνητικού» εμπρικλείει έναν υπότυπο καρκίνου του μαστού, ο οποίος είναι κλινικά αρνητικός στην έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης και με έλλειψη υπερέκφρασης της HER2 πρωτεΐνης, και μοναδικές προγνωστικές και θεραπευτικές εμπλοκές.

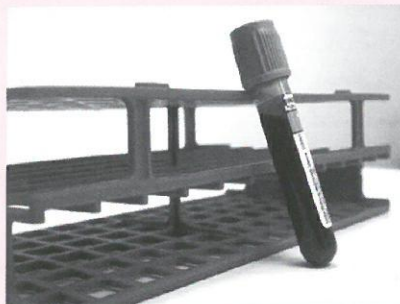
Κατά την τελευταία δεκαετία η γνώση και η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού έχει αλλάξει ριζικά, από μια γενικά ομογενή προσέγγιση σε μια περισσότερο εξεζητημένη, καθοδηγούμενη από την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης.

Πολλαπλές μελέτες έχουν αναγνωρίσει εγγενείς υπότυπους καρκίνου του μαστού, οι οποίοι περιλαμβάνουν αρκετούς πορογενείς υπότυπους που χαρακτηρίζονται από την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με ορμονικούς υποδοχείς, και δύο υπότυπους με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς - τον υπότυπο με δετικό HER2/αρνητικό ER, και τον βασικοκυτταρικό υπότυπο. Αντίθετα με τους πορογενείς υπότυπους, ο βασικοκυτταρικός υπότυπος χαρακτηρίζεται από χαμηλή έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με ER και HER2, και κλινικά είναι συνήθως, όχι πάντα, ER/PR αρνητικός, χωρίς υπερέκφραση του HER2, δημιουργώντας έτσι το φαινότυπο του «τριπλά αρνητικού».

Πολλαπλές μελέτες επίσης έχουν υποδείξει ότι οι εγγενείς υπότυποι ποικίλουν ως προς την πρόγνωση, με χαμηλότερα αποτελέσματα να παρατηρούνται μεταξύ των δύο υποομάδων με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς κατά την σύγκριση με τους πορογενείς υπότυπους. Μπορεί επίσης να διαφέρουν και σε άλλα σημαντικά επίπεδα. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με καρκίνο του μαστού «τριπλά αρνητικό» έχουν υψηλή επίπτωση σπλαχνικών μεταστάσεων και εγκεφάλου. Αυτό το κλινικά προκλητικό σενάριο είναι ένας τομέας εύφορος για έρευνα.

Breast Cancer News, 7/1/2009

Αυξανόμενο PSA σε μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη



Η αύξηση του PSA σε μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη επισυμβαίνει σε δύο, κυρίως, κλινικές καταστάσεις: α) ως σημάδι αποτυχίας της αρχικής τοπικής θεραπείας και β) ως πρώιμος ορμονοανδεκτικός καρκίνος του προστάτη πριν την κλινική τεκμηρίωση των μεταστάσεων. Το αρχικά αναφερόμενο σενάριο είναι πολύ σύνηδες και ονομάζεται «βιοχημική υποτροπή».

Άνω των 70.000 ανδρών κάθε χρόνο θα παρουσιάσουν υποτροπή μόνο μέσω του PSA μετά από αποτυχία της θεραπείας. Η ιδεατή θεραπεία διάσωσης γι' αυτούς του άνδρες δεν είναι ξεκάθαρη και περιλαμβάνει τοπικές θεραπείες διάσωσης και συστηματικές προσεγγίσεις, βάσει των οποίων είναι η ορμονοθεραπεία. Η θεραπεία χρειάζεται να εξατομικευτεί με βάση το ρίσκο πρόοδου της νόσου του κάθε ασθενή και την πιθανότητα επιτυχίας, και τους κινδύνους που εμπλέκει η θεραπεία. Είναι άγνωστος ο αριθμός των ανδρών κατ' έτος, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μέσω αυξανόμενου PSA ενώ βρίσκονται υπό ορμονοθεραπεία χωρίς αποδεδειγμένες μεταστάσεις.

Καθώς στα πλαίσια της αρχικής βιοχημικής υποτροπής, οι αναγνωρισμένες θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες, η λήψη προσέγγισης με διαβάθμιση του ρίσκου είναι δικαιολογημένη. Το παρόν άρθρο, εξερευνεί αυτές τις καταστάσεις του καρκίνου του προστάτη με έμφαση στις πρακτικές, κλινικά εφαρμοζόμενες προσεγγίσεις.

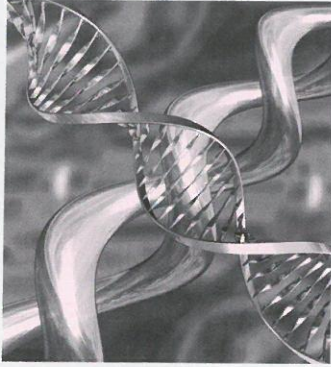
Το 2007, αναμένεται να διαγνωστούν με καρκίνο του προστάτη 219.000 άνδρες, εκ των οποίων το 90% περίπου θα υποβληθεί σε οριστική τοπική θεραπεία, και το 30% με 35% θα αναπτύξει βιοχημική υποτροπή μέσα στην δεκαετία. Έτσι, περίπου 60.000 με 70.000 άνδρες κατ' έτος θα παρουσιάσουν αρχικά υποτροπή με PSA. Ομοίως, 30.000 περίπου άνδρες αποβιώνουν ετησίως από καρκίνο του προστάτη. Προφανώς περίπου όλοι αυτοί οι άνδρες παρουσιάζουν πρόοδο νόσου υπό την ορμονοθεραπεία και υποκύπτουν στη νόσο κατά την ορμονοανδεκτική κατάσταση.

Η φυσική ιστορία της κατάστασης της ορμονοανδεκτικής μη μεταστατικής νόσου είναι τέτοια που μπορεί να μεσολαβούν 2 με 3 χρόνια μεταξύ της αρχικής αύξησης του PSA υπό ορμονοθεραπεία και της κλινικά αποδεδειγμένης μεταστατικής νόσου.

Έτσι, στις ΗΠΑ, σε όποια στιγμή, μπορεί να υπάρχουν 60.000 με 90.000 άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη με ακόλουθα αυξημένο PSA. Συνοπτικά, αυτή η συλλογική κατάσταση νόσου είναι συχνή, προσβάλλοντας πολλούς ασθενείς, και αποτελεί το αντικείμενο πολλών κλινικών αντιπαραθέσεων.

Prostate Cancer News, 7/1/2009

Γονίδιο βοηθά στην εξάπλωση του καρκίνου του μαστού και στην ανθεκτικότητά του στην χημειοθεραπεία



Αναζητώντας γενωμικές αλλαγές σε δείγματα όγκων μαστού, επιστήμονες στις ΗΠΑ ανακάλυψαν ότι ένα γονίδιο που ονομάζεται *metadherin* (MTDH) φαίνεται να έχει διπλό ρόλο: προώθηση της εξάπλωσης του καρκίνου (μετάσταση) και διατήρηση της ανθεκτικότητας στην χημειοθεραπεία. Από τους υπευθύνους του τμήματος Μοριακής Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Princeton, NJ, αναφέρετε ότι αυτή η έρευνα, η οποία έχει δημοσιευτεί στο περιοδικό *Cancer Cell*, καθιστά το MTDH ως ένα σημαντικό νέο στόχο για την θεραπεία υψηλού ρίσκου καρκίνων του μαστού.

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο μαστού παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα και υποκύπτουν σε υποτροπιάζοντες όγκους που εξαπλώνονται σε μακρινά ζωτικά όργανα, όπως πνεύμονα, οστά, ήπαρ, και εγκέφαλο. Η ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία και η μετάσταση παραμένουν ουσιαστικές προκλήσεις για θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως αναφέρουν οι ερευνητές.

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει αρκετές γενετικές υπογραφές που συσχετίζονται με όγκους μαστού με φτωχή πρόγνωση, αλλά καμία δεν έχει δείξει ακόμα εάν αυτές οι διαφορετικές υπογραφές είχαν κάποια κοινά γενετικά συστατικά.

Για να γίνει αυτό, οι ερευνητές ανέπτυξαν και χρησιμοποίησαν σε υπολογιστή έναν αλγόριθμο για να χαρτογραφήσουν τον ελάχιστο αριθμό γενετικών υπογραφών που σχετίζονται με καρκίνους μαστού με φτωχή πρόγνωση χρησιμοποιώντας μια εκτεταμένη συλλογή δειγμάτων όγκων.

Παρατήρησαν ότι ένα δεδομένο γενετικό πρότυπο στην περιοχή του χρωμοσώματος 8q22 επισυνέβαινε σε άνω του 30% των όγκων με φτωχή πρόγνωση όπου οι ασθενείς είχαν χαμηλότερη επιβίωση εξαιτίας υποτροπιάζοντων και μεταστατικών καρκίνων. Παρατήρησαν επίσης, ότι το MTDH βρισκόταν μεταξύ ενός μικρού αριθμού γονιδίων μέσα στην περιοχή: αυτό το γονίδιο υπερεκφράζεται σε άνω του 40% των καρκίνων μαστού και σχετίζεται με φτωχά κλινικά αποτελέσματα. Λόγω αυτών των παρατηρήσεων οι ερευνητές διεύρυναν την έρευνα τους.

Εφαρμόζοντας αυτό που ονομάζεται «λειτουργικός χαρακτηρισμός», τεκμηρίωσαν ότι το MTDH έχει διπλό ρόλο: προωδούσε την μετάσταση, και ενίσχυε την ανθεκτικότητα του όγκου στην χημειοθεραπεία προωθώντας την επιβίωση καρκινικών κυττάρων έναντι μιας σειράς χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Επίσης, όταν οι ερευνητές μείωσαν την έκφραση του MTDH στα καρκινικά κύτταρα, παρατήρησαν μια μειωμένη ικανότητα στη προώθηση της μετάστασης και της χημειοανθεκτικότητας.

Τα ευρήματα αυτά, σύμφωνα με τους υπευθύνους, τεκμηριώνουν το MTDH ως ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο για ταυτόχρονη ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας και την μείωση του κινδύνου μετάστασης. Η μοριακή στόχευση του MTDH μπορεί όχι μόνο να προλαμβάνει την μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του μαστού στον πνεύμονα και άλλα ζωτικά όργανα, αλλά επίσης να ευαισθητοποιεί καρκινικά κύτταρα στην χημειοθεραπεία, σταματώντας έτσι την εξάπλωση του καρκίνου του μαστού.

Breast Cancer News, 6/1/2009

Μοριακοί καθοριστικοί παράγοντες του φαινοτύπου του φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού



Παρά τις προόδους στην πολυπαραγοντική θεραπεία, ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού (ΦΚΜ) παραμένει η πιο επιθετική και θανατηφόρα μορφή καρκίνου του μαστού. Η χρήση ανθράκινων κυτταρικών σειρών ΦΚΜ και λειτουργικών in vivo καρκινικών μοντέλων, έχουν υποδείξει εγγενή χαρακτηριστικά του ΦΚΜ, τα οποία θεωρούνται ότι προσδίδουν ισχυρή μεταστατική δυνατότητα και επιθετικό φαινότυπο.

Κλασσικοί δείκτες του ΦΚΜ (π.χ. κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης) οδηγούν συχνά στη βέλτιστη θεραπεία και βοηθούν στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και προγνωστικών τεχνολογιών. Σε πρόσφατη έρευνα για τον ΦΚΜ διερευνήθηκαν δύο γονίδια, το RhoC GTPase και το WISP3, τα οποία είναι μεταλλαγμένα στην πλειοψηφία των όγκων του ΦΚΜ, αλλά όχι σε δείγματα μη ΦΚΜ. Το RhoC λειτουργεί ως ένα ογκογονίδιο μετάλλαξης μέσω ρύθμισης γονιδίων που εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο, στην έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων, και στη δράση του IGF (insulin-like growth factor).

Το WISP3 λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο μέσω συντονισμού της δραστηριότητας του IGF και της απορρέουσας αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αύξησης και αγγειογένεσης. Η συνεχιζόμενη έρευνα με τεχνολογία μοριακής ανάλυσης είναι επιβεβλημένη ώστε, αυτή, να χρησιμοποιήσει την διαφορική γονιδιακή έκφραση και να ανακαλύψει πλήρως ένα προφίλ υπογραφής του ΦΚΜ. Ο τελικός στόχος είναι η ανακάλυψη δεδομένων μοριακών καθοριστικών παραγόντων που βρίσκονται πίσω από τον επιθετικό φαινότυπο του ώστε να μπορούμε επακριβώς ν' αναγνωρίζουμε δείκτες της νόσου, να βελτιώνουμε τα διαγνωστικά εργαλεία και τους δείκτες πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην θεραπεία, και ακόμα να υποδεικνύουμε ειδικές στοχευμένες θεραπείες για το ΦΚΜ, οι οποίες θα παρέχουν βελτιωμένη επιβίωση.

Από την αρχική περιγραφή του, το 1924 από τους Lee και Tannenbaum, ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού έχει αναγνωριστεί ως η πιο επιθετική και θανατηφόρα μορφή πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού. Ο ΦΚΜ με ξεχωριστά κλινικά, παθολογοανατομικά, βιολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά, παρουσιάζει μοναδικές προκλήσεις.

Breast Cancer News, 6/1/2009

Η κυκλοφυλίνη Β αποτελεί ένα νέο πιθανό στόχο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού

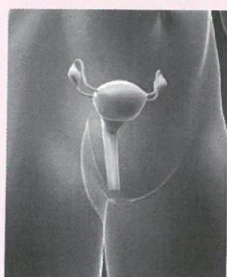
Ερευνητές του Πανεπιστημίου Northwestern αποκάλυψαν ότι η κυκλοφυλίνη Β μπορεί να συμβάλει στην πρόοδο της νόσου στον καρκίνο του μαστού. Η έρευνα τους δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *The American Journal of Pathology*. Η πρωτεΐνη κυκλοφυλίνη Β, επηρεάζει την κυτταρική διαίρεση, κινητικότητα, και απόπτωση, δράσεις οι οποίες τροποποιούνται στα καρκινικά κύτταρα. Για την διερεύνηση του ρόλου της γονιδιακής ρύθμισης μέσω της κυκλοφυλίνης Β στον καρκίνο του μαστού, οι ερευνητές ανέστειλαν την έκφραση της κυκλοφυλίνης Β σε καρκινικά κύτταρα μαστού. Παρατήρησαν ότι η απουσία της κυκλοφυλίνης Β επηρέασε 27 διαφορετικά πρωτεϊνικά δίκτυα και μείωσε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κινητικότητα και την καρκινογένεση. Επίσης, σε ανθρώπινο ιστό μαστού, αυξήσεις των πρωτεϊνικών επιπέδων της κυκλοφυλίνης Β συσχετίστηκαν με την παρουσία μεταστάσεων από καρκίνο του μαστού.

ΚΟΣΜΟΣ...ΕΛΛΑΔΑ...ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ

Μελέτες από τους Fang και συν «υποδεικνύουν ότι μια μείωση των επιπέδων της κυκλοφυλίνης Β... μπορεί ουσιαστικά ν' αλλάξει την έκφραση γονιδίων και κυτταρικών λειτουργιών που σχετίζονται με την παθογένεση και πρόοδο του καρκίνου του μαστού. Από αυτή την άποψη, η ανάπτυξη συμπληρωματικών φαρμακολογικών παραγόντων που στοχεύουν ειδικά κάθε μία από τις κυκλοφυλίνες μπορεί να προσφέρουν σημαντικό όφελος στην αντιμετώπιση αυτής της νόσου.

Breast Cancer News, 3/1/2009

Ελαχιστοποίηση της επίδρασης της παχυσαρκίας στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών μέσω χρήσης του πραγματικού βάρους σώματος



Η παχυσαρκία επηρεάζει την υγεία με διάφορους τρόπους, αλλά δεδομένα από νέες έρευνες αναφέρουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να έχει ελάχιστη επίδραση στην επιβίωση ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Η μελέτη που διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο της Alabama, Birmingham, αναφέρει ότι τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών είναι ίδια για παχύσαρκες και μη παχύσαρκες γυναίκες εάν οι δόσεις χημειοθεραπείας τους αντιστοιχούν άμεσα με το ατομικό βάρος. Τα ευρήματα είναι αντίθετα από αυτά παλαιότερης έρευνας, όπου αναφέρεται ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών έχουν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι παχύσαρκοι. Στην παρούσα μελέτη, τέτοια διαφορά στην επιβίωση ελαχιστοποιήθηκε όταν οι δόσεις χημειοθεραπείας υπολογίσθηκαν με το πραγματικό βάρος σώματος και όχι με ένα διαφορετικό κριτήριο δοσολογίας. «Συχνά οι δόσεις χημειοθεραπείας υπολογίζονται με την χρήση ιδεατού βάρους σώματος ως οδηγό. Βρήκαμε ότι η χρήση του πραγματικού βάρους σώματος λειτουργεί βέλτιστα, και μειώνει σημαντικά τη διαφορά των ποσοστών επιβίωσης μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων γυναικών», αναφέρουν οι υπεύθυνοι της μελέτης. Η έρευνα έχει δημοσιευτεί στο περιοδικό *Gynecologic Oncology*. Οι υπεύθυνοι ανασκόπησαν τους ιατρικούς φακέλους 304 ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Οι ασθενείς είχαν παρόμοιο στάδιο και grade, και όλες είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο και ακόλουθη χημειοθεραπεία. Η ανάλυση έδειξε πως όταν χρησιμοποιήθηκε το πραγματικό βάρος σώματος στη δοσολογία της χημειοθεραπείας, η συνολική επιβίωση για τις μη παχύσαρκες γυναίκες ήταν 40 μήνες και για τις παχύσαρκες 47 μήνες, μια όχι τόσο σημαντική διαφορά. Οι υπεύθυνοι αναφέρουν ότι παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ογκολογικούς ασθενείς που παρακολουθούνται για υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών. Ο τύπος υπολογισμού της χημειοθεραπευτικής δόσης της δεδομένης μελέτης περιλαμβάνει πραγματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος (MBI) και άλλους παράγοντες. Η παχυσαρκία ορίστηκε ως MBI 30 ή μεγαλύτερο. Οι υπεύθυνοι αναγνωρίζουν ότι ενώ ήταν πιθανό να ακολουθήσουν αυτό τον τύπο και να μην λάβουν υπόψη την παχυσαρκία ως έναν αρνητικό δείκτη για την επιβίωση στον καρκίνο των ωοθηκών, η παχυσαρκία συνεχίζει να θέτει τις γυναίκες σε αυξημένο ρίσκο για επιπλοκές που σχετίζονται με την χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου, όπως μεγαλύτερη απώλεια αίματος και μη επουλώσιμες τομές. Επίσης, έρευνες δείχνουν ότι οι παχύσαρκες γυναίκες είναι πιο πιθανό να έχουν και άλλα προβλήματα υγείας, όπως διαβήτης και καρδιοαγγειακές νόσους, που μπορεί να επηρεάζουν την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Ovarian Cancer News, 2/1/2009

Η GTx υποβάλει «αίτηση νέου φαρμάκου» για την τορεμιφαίνη των 80mg για την πρόληψη οστικών καταγμάτων σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό αντιανδρογονική θεραπεία



Η GTx Inc υπέβαλε αίτηση νέου φαρμάκου στον FDA για την τορεμιφαίνη των 80mg (επιλεκτικός τροποποιητής υποδοχέων οιστρογόνων-SERM) χορηγούμενη από το στόμα, για την πρόληψη οστικών καταγμάτων σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό αντιανδρογονική θεραπεία.

Ο διευθυντής της GTx αναφέρει: η αντιανδρογονική θεραπεία έχει βοηθήσει στην βελτίωση της επιβίωσης ανδρών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Δυστυχώς, η αντιανδρογονική θεραπεία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες οιστρογονικής ανεπάρκειας, όπως υψηλό ρίσκο για κατάγματα, οι οποίες μπορούν να μειώσουν την επιβίωση. Εάν εγκριθεί η τορεμιφαίνη των 80mg θα μπορούσε να αποτελέσει τον πρώτο αντικαρκινικό παράγοντα για την πρόληψη καταγμάτων σε άνδρες υπό αντιανδρογονική θεραπεία.

Η υποβολή της αίτησης υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα μιας διπλής τυφλής, placebo ελεγχόμενης, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, φάσεως III, που διήρκησε δύο έτη. Στην μελέτη συμμετείχαν 1.382 άνδρες με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη υπό αντιανδρογονική θεραπεία. Η κλινική μελέτη, η πρώτη που πραγματοποιήθηκε για την πρόληψη καταγμάτων σε άνδρες υπό αντιανδρογονική θεραπεία, πραγματοποιήθηκε υπό την αξιολόγηση ενός ειδικού πρωτοκόλλου με τον FDA. Η τορεμιφαίνη των 80mg ανταποκρίθηκε στον πρωταρχικό στόχο της κλινικής μελέτης, μια μείωση στα νέα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με το placebo, καθώς και σε άλλους σημαντικούς δευτερεύοντες στόχους που σχετίζονταν με παρενέργειες οιστρογονικής ανεπάρκειας προκαλούμενες από την αντιανδρογονική θεραπεία. Επειδή δεν υπάρχουν εγκεκριμένες, από τον FDA, θεραπείες για αυτή την ένδειξη, η GTx ζήτησε προτεραιότητα στην αξιολόγηση της αίτησης της.

Επίσης, στην κλινική μελέτη φάσεως III, η τορεμιφαίνη των 80mg ήταν γενικά καλά ανεκτή. Οι πιο συχνές παρενέργειες που παρουσιάστηκαν στο άνω του 2% των συμμετεχόντων και στις δύο ομάδες ήταν ζάλη και αρθραλγία.

Prostate Cancer News, 3/1/2009

Abstral® - Νέα τεχνολογία παροχής φαρμάκου στην διαχείριση του οξέος πόνου σε ογκολογικούς ασθενείς



Το Abstral® είναι μια νέα σημαντική θεραπευτική επιλογή για την ανεπαρκώς ελεγχόμενη αντιμετώπιση του οξέος πόνου σε ογκολογικούς ασθενείς με ανεκτικότητα στα οπιοειδή. Το Abstral δίδει την αναλγητική δραστηριότητα του φεντανίλ (fentanyl) μέσω ενός δισκίου ταχείας διάλυσης που λαμβάνεται υπογλώσσια και παρέχει ταχεία ανακούφιση στον οξύ πόνο μετά την πάροδο 10 λεπτών, προβλέψιμη δοσολογία, και είναι εύκολο στη χρήση.

«Ο οξύς πόνος είναι ένα συχνό πρόβλημα με σημαντικές σωματικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Η σχετικά ταχεία έναρξη και μικρή διάρκεια των περισσότερων οξέων πόνων καθιστά την αντιμετώπιση τους, με οπιοειδή από το στόμα, δύσκολη. Η ανάπτυξη διαβλενογονικών μορφών οπιοειδών, που να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά, και να παρέχουν ανακούφιση του πόνου μέσα σε χρονικό διάστημα συμβατό με την ταχεία χρονική διαδρομή των περισσότερων οξέων πόνων, αποτελεί μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα προοπτική», αναφέρουν οι υπεύθυνοι.

Η φαρμακοκινητική του Abstral ταιριάζει με το προφίλ του οξέος πόνου. Διαμορφωμένο σε ταχείας διάλυσης υπογλώσσια δισκία που προσκολλώνται στο βλενογόνο, το Abstral είναι υψηλά λιποφιλικό και απελευθερώνει το φεντανίλ σχεδόν αμέσως από τα δισκία. Είναι υψηλά δραστικό, διαπερνά ταχύως τον φραγμό αίματος-εγκεφάλου και στις δύο κατευθύνσεις, αποφεύγει τον μεταβολισμό από τα ηπατικά ένζυμα και παρέχει περίπου 70% βιοδιαθεσιμότητα. Το Abstral είναι εύκολο στην χρήση, και διαλύεται υπογλώσσια μέσα σε δευτερόλεπτα. Η νέα τεχνολογία του Abstral σημαίνει ότι απαιτείται λιγότερο από 1 ml υγρών για την διάλυση.

Στους περισσότερους ασθενείς με οξύ πόνο συνταγογραφείται μορφίνη από το στόμα, η οποία είναι μια ακατάλληλη θεραπεία εξαιτίας της βραδύτητας της έναρξης δράσης και της παρατεταμένης διάρκειας του αποτελέσματος. Η βραδεία έναρξη της δράσης οδηγεί σε φτωχή αποτελεσματικότητα ενώ η παρατεταμένη διάρκεια του αποτελέσματος οδηγεί σε φτωχή ανεκτικότητα.

Ο οξύς πόνος είναι μια μεταβατική παρόξυνση του πόνου που παρουσιάζεται σε ασθενείς με ιστορικό σχετικά σταθερού και ικανοποιητικά ελεγχόμενου πόνου και παρουσιάζεται στο 40-80% των ασθενών. Ο οξύς πόνος εμφανίζεται πολύ γρήγορα και χωρίς προειδοποίηση στις περισσότερες περιπτώσεις, φτάνει στο ζενίθ μέσα σε 3 λεπτά και διαρκεί κατά μέσο όρο 30 λεπτά. Ο οξύς πόνος εάν δεν αντιμετωπιστεί μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, επιδεινώνει την λειτουργική εξασθένηση, την κατάπτωση, το άγχος και την ψυχολογική αγωνία. Συνεπώς, ο μη αντιμετωπισίμος οξύς πόνος σχετίζεται με αυξημένη χρήση των υγειονομικών πόρων και με ιατρικό κόστος.

Η έρευνα δείχνει ότι τα συμβατικά οπιοειδή από το στόμα, δεν ταιριάζουν με τα χρονικά χαρακτηριστικά του οξέος πόνου και μπορεί να ξεκινήσει η δράση τους μετά την λήξη του επεισοδίου άλγους. Δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική βελτίωση στην διαφορά έντασης του πόνου (PID) από τα 10 λεπτά ($p=0.0055$) με το Abstral έναντι του placebo και αυτές οι βελτιώσεις στην PID διατηρούνται για 60 λεπτά.

Το Abstral είναι καλά ανεκτό και οι παρενέργειες είναι τυπικές με αυτές της τάξης των οπιοειδών και συμβατές με την γνωστή φαρμακολογία του φεντανίλ. Επίσης μελέτες αναφέρουν ότι το φεντανίλ προκαλεί λιγότερη δυσκοιλιότητα και υπνηλία σε σύγκριση με την μορφίνη.

Pain, Anesthetics/Cancer Oncology News, 2/1/2009

ΚΥΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΕΤΟΣ 2008 ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΠΡΟΦΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ - ΜΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

¹Π. Γκινόπουλος, ²Θ. Κουρέλης, ¹Μ. Σουγλέρη
¹Μ.ΧΜΘ- Ογκολογικό, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»
²Ογκολογική Κλινική, Ιδ. Κλινική Πατρών «Ολύμπιο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κάθε χρόνο, η American Society of Clinical Oncology (ASCO) ανασκοπεί τις προόδους που πραγματοποιήθηκαν στην κλινική έρευνα του καρκίνου, και διαπιστώνει τα επιτεύγματα εκείνα, τα οποία θα έχουν την μεγαλύτερη επίδραση στην αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς. Αυτή η αναφορά, η οποία δημοσιεύεται για τέταρτο έτος, δημιουργήθηκε υπό την καθοδήγηση μιας συντακτικής επιτροπής αποτελούμενη από επιφανείς Ογκολόγους και άλλους ειδικούς στον ογκολογικό τομέα. Οι συντάκτες ανασκόπησαν εργασίες που δημοσιεύτηκαν σε επιστημονικά περιοδικά, και πρώιμα αποτελέσματα ερευνητικών ανακοινώσεων που παρουσιάστηκαν στα κύρια επιστημονικά συνέδρια για ένα έτος (Οκτώβριος 2007 - Σεπτέμβριος 2008). Παρά το γεγονός ότι βρίσκονται σε εξέλιξη πολλές μελέτες, για όλους τους τύπους καρκίνου, πρόσδοι που πληρούσαν τα κριτήρια της επιτροπής, δεν συναντήθηκαν για όλους τους τύπους καρκίνου, κατά το προηγούμενο έτος. Οι μελέτες που αναφέρονται στην παρούσα αναφορά αφορούν: όγκους του αιμοποιητικού και λεμφικού

MAJOR RESEARCH ADVANCES IN CANCER TREATMENT, PREVENTION AND SCREENING ACCOMPLISHED IN 2008- A REPORT FROM THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

¹P. Ginopoulos, ²Th. Kourelis, ¹M. Sougleri

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras "St Andreas"
²Dept of Clinical Oncology, Patras Clinic "Olympio"

ABSTRACT

Each year, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) reviews advances in clinical cancer research and identifies those that will have the greatest impact on cancer patient care. This report, now in its fourth year of publication, was developed under the guidance of an editorial board made up of leading oncologists and other cancer specialists. The editors reviewed research published in scientific journals and the early results of research presented at major scientific meeting during 1-year period (October 2007-September 2008). Although important research is underway in all cancer types, advances that met the editorial's board criteria were not demonstrated in all types of cancer during last year. Studies included in this report concerns: blood and lymphatic cancer, cancers of the breast, CNS, GI, genitourinary, lung, skin, gynecologic cancers, head and neck cancers, pediatric cancers, sarcoma, and cancer prevention.

συστήματος, καρκίνο του μαστού, του ΚΝΣ, του γαστρεντερικού, του ουροποιητικού, του πνεύμονος, του δέρματος, γυναικολογικούς καρκίνους, καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, παιδιατρικούς καρκίνους, σαρκώματα, και την πρόληψη του καρκίνου. Πιστεύουμε ότι οι ανασκοπήσεις αυτού του τύπου είναι χρήσιμες στους νέους αλλά και στους παλαιότερους Ογκολόγους.

We believe that this type of reviews is useful to the young as well as to the experienced Oncologists.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι καρκίνοι του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος περιλαμβάνουν λευχαιμίες, λεμφώματα, πολλαπλούν μυέλωμα, και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Κατά το προηγούμενο έτος, πραγματοποιήθηκαν σημαντικές εξελίξεις στην θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας λευχαιμίας και του λεμφώματος Hodgkin's.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Η bendamustine είναι αποτελεσματική έναντι της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας-ΧΛΛ. Η ΧΛΛ διαγιγνώσκεται σε πάνω από 15.000 άτομα κάθε έτος, ιδιαίτερα

σε ενήλικες των 50 ετών και άνω. Δεν υπάρχει θεραπεία, αν και η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά για την επιβράδυνση της προόδου της νόσου. Η bendamustine χρησιμοποιείται στην Ευρώπη για περίπου 30 έτη. Θεωρείται ότι είχε τις ίδιες ιδιότητες παρόμοιων φαρμάκων που ονομάζονται αλκυλικοί παράγοντες, όμως, πρόσφατα, ερευνητές έμαθαν περισσότερα για τους τρόπους δράσης και τη δυναμική χρήση της στην αντιμετώπιση διαφόρων αιματολογικών καρκίνων¹.

Μια παγκόσμια μελέτη φάσεως III αναφέρει ότι με την bendamustine το 30% των ασθενών με ΧΛΛ παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση, σε σύγκριση με μόλις 2% των ασθενών που έλαβαν chlorambucil, η οποία χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση

της συμπτωματικής ΧΛΛ. Η bendamustine επίσης, αύξησε την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου κατά 1 έτος και άνω (21.7 έναντι 9.3 μήνες). Τα δεδομένα υποστήριξαν την χρήση της bendamustine ως 1ης γραμμής θεραπεία για την ΧΛΛ και οδήγησαν στην έγκριση της μπενταμουστίνης για ΧΛΛ από τον FDA, τον Μάρτιο του 2008.

ΑΣΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Το SGN-35 είναι δραστικό σε ασθενείς με υποτροπιάζων/ανδεκτικό λέμφωμα Hodgkin's.

Μια μελέτη φάσεως I ανέφερε ότι ο υπό διερεύνηση παράγοντας SGN-35 επέφερε μερική ανταπόκριση σε 9 από τους 28 ασθενείς, και 11 ασθενείς παρουσίασαν σταθερή νόσο. Από τους 13 ασθενείς που έλαβαν 1.2m/kg, ή περισσότερο, παρατηρήθηκαν 7 μερικές ανταποκρίσεις. Το SGN-35 γενικότερα ήταν καλά ανεκτό, με την καταβολή, διάρροια και βήχα ν' αναφέρονται ως τις πιο συχνές παρενέργειες.

Το SGN-35 είναι ένα αντίσωμα γενετικής μηχανικής προσκολλημένο σε ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που ονομάζεται monomethyl auristatin E. Το συστατικό του αντισώματος προσδένεται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται

CD30 στα κύτταρα του λεμφώματος Hodgkin's, και το monomethyl auristatin E διακόπτει την κυτταρική αύξηση και διαίρεση, και κατευθύνει τα καρκινικά κύτταρα στην απόπτωση. Σχεδόν το 5% των ατόμων με λέμφωμα Hodgkin's παρουσίασαν υποτροπή ή σταμάτησαν ν' ανταποκρίνονται στην θεραπεία. Εάν

Μια μελέτη φάσεως I ανέφερε ότι ο υπό διερεύνηση παράγοντας SGN-35 επέφερε μερική ανταπόκριση σε 9 από τους 28 ασθενείς, και 11 ασθενείς παρουσίασαν σταθερή νόσο.

Το SGN-35 είναι ένα αντίσωμα γενετικής μηχανικής προσκολλημένο σε ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που ονομάζεται monomethyl auristatin E. Το συστατικό του αντισώματος προσδένεται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CD30 στα κύτταρα του λεμφώματος Hodgkin's, και το monomethyl auristatin E διακόπτει την κυτταρική αύξηση και διαίρεση, και κατευθύνει τα καρκινικά κύτταρα στην απόπτωση.

αυτά τα ευρήματα που υποδεικνύουν ότι το SGN-35 μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην θεραπευτική αντιμετώπιση αυτού του καρκίνου, επιβεβαιωθούν από συμπληρωματικές μελέτες, τότε θα προσφερθεί μια προσέγγιση, πιο στοχευμένη από την συμβατική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, και που πιθανά σχετίζεται με λιγότερες παρενέργειες².

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, οι βελτιώσεις στην πρώιμη ανίχνευση και η ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, έχουν επιφέρει σημαντική μείωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού, βελτιώνοντας τις προοπτικές των γυναικών με καρκίνο του μαστού. Ολοένα και περισσότερο, ο καρκίνος του μαστού αντιμετωπίζεται ως μια «οικογένεια νόσων» κάθε μία με τα δικά της μοριακά χαρακτηριστικά και συμπεριφορές ανταπόκρισης, παρά ως μία, μοναδική, νόσος. Σήμερα, στα πλαίσια των θεραπευτικών επιλογών, τα μοριακά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων του κάθε ατόμου, λαμβάνονται υπόψη σε τακτική βάση. Κατά το 2008, το FDA ενέκρινε έναν αγγειογενετικό αναστολέα και έναν νέο κυτταροτοξικό παράγοντα. Και τα δύο έδειξαν ότι επιβραδύνουν την ανάπτυξη της μεταστατικής νόσου. Επίσης, δημοσιεύτηκαν προκαταρκτικά αποτελέσματα αναφορικά με την συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D και τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης στον καρκίνο του μαστού.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Η 5ετή ορμονοθεραπεία με tamoxifen μειώνει το ρίσκο υποτροπής και μετάστασης. Μια μείζονα μελέτη, παρείχε δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η ορμονοθεραπεία με στάνταρντ tamoxifen, μειώνει το ρίσκο υποτροπής και μετάστασης στον καρκίνο του μαστού, σε όλες τις ομάδες ηλικιών, μετά την πάροδο 5 ετών. Προηγουμένως, αυτή η πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσεως III - η οποία ονομάζεται μελέτη MA.17 και η οποία διεξήχθη από το National Cancer Institute του Καναδά, Clinical Trials Group -, ανέφερε ότι ο αναστολέας

Μια μείζονα μελέτη, παρείχε δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η ορμονοθεραπεία με στάνταρντ tamoxifen, μειώνει το ρίσκο υποτροπής και μετάστασης στον καρκίνο του μαστού, σε όλες τις ομάδες ηλικιών, μετά την πάροδο 5 ετών.

αρωματάσης letrozole, μειώνει το ρίσκο υποτροπής του καρκίνου του μαστού, κατά 63% σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες με νόσο πρώιμου σταδίου, που συμπλήρωσαν 5ετή θεραπεία με tamoxifen³. Μια ανάλυση της ίδιας ομάδας ασθενών, κατά το 2008, ανέφερε ότι το μειωμένο ρίσκο υποτροπής του καρκίνου του μαστού, διατηρήθηκε μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων, συμπεριλαμβανομένου και των γυναικών άνω των 70.2 ετών⁴.

Δύο άλλες μελέτες, υπέδειξαν ότι η συνέχιση της χορήγησης tamoxifen μετά την αρχική 5ετή θεραπεία, μπορεί να μειώσει το ρίσκο υποτροπής, αν και, αυτό το εύρημα χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης, προτού προταθεί η παρατεταμένη χορήγηση tamoxifen σε τακτική βάση. Η παγκόσμια τυχαιοποιημένη μελέτη ATLAS- Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter, ανέφερε ότι γυναίκες που έλαβαν tamoxifen για 10 έτη παρουσίασαν μείωση του ρίσκου υποτροπής τους κατά 13% σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν το φάρμακο για 5 έτη. Η μελέτη TTom - Adjuvant Tamoxifen - To Offer More?, ανέφερε μια μείωση του ρίσκου κατά 6% για την 10ετή χορήγηση tamoxifen. Οι συγγραφείς και των δύο μελετών αναφέρουν ότι ο χρόνος παρακολούθησης (4.2 έτη) ίσως να ήταν αρκετά μικρός για να παρατηρηθούν σημαντικά αποτελέσματα, και ότι, είναι απαραίτητη η περαιτέρω παρακολούθηση για την ακριβή εκτίμηση της αξίας της 10ετους χορήγησης tamoxifen^{5,6}.

Παρά το γεγονός ότι η tamoxifen αποτελεί ένα σημαντικό και αποτελεσματικό κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού, σε γυναίκες με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων οι οποίες λαμβάνουν το φάρμακο, άνω των μισών υποτροπών και των δύο τρίτων των θανάτων από καρκίνο του μαστού επισυμβαίνουν μετά την πάροδο 5ετίας με tamoxifen. Και οι δύο νέες αυτές μελέτες εισηγούνται ότι η συμπληρωματική ορμονική θεραπεία μετά την καθιερωμένη θεραπεία με tamoxifen, μπορεί να μειώσει, περαιτέρω, το ρίσκο υποτροπής. Αυτή η προσέγγιση εξελίσσεται σε συνήδη θεραπευτική προσέγγιση. Παραμένει ακόμα άγνωστο εάν κάποια θεραπεία είναι ωφέλιμη μετά την 5ετή χορήγηση ενός αναστολέα αρωματάσης σε

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η προσθήκη του zoledronic acid στην ορμονοθεραπεία μειώνει το ρίσκο υποτροπής σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού πρώιμου σταδίου. Μια μελέτη ανέφερε ότι

η χορήγηση του zoledronic acid, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που υποβάλλονται σε καταστολή ωοθηκών και ορμονοθεραπεία, μειώνει σημαντικά το ρίσκο υποτροπής καρκίνου του μαστού πρώιμου σταδίου. Σε αυτή την μελέτη, το zoledronic acid μαζί με την ορμονοθεραπεία μείωσε το ρίσκο υποτροπής καρκίνου του μαστού κατά 36% σε σύγκριση με την χορήγηση ορμονοθεραπείας μόνον (tamoxifen ή anastrozole και goserelin).

Το zoledronic acid ήδη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος, και στο καρκίνο του πνεύμονος και προστάτου. Το φάρμακο έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί στην μείωση ή επιβράδυνση της έναρξης οστικών επιπλοκών (όπως κατάγματα) σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού με μεταστάσεις οστών. Αυτή η μελέτη υποδεικνύει ότι το zoledronic acid μπορεί να μειώσει τις μεταστάσεις σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, και, ότι λιγότερες γυναίκες θα παρουσιάσουν υποτροπές. Ένα παρόμοιο εύρημα είχε αναφερθεί αρκετά χρόνια πριν, σε κλινικές μελέτες με ένα άλλο διφθοσφωνικό φάρμακο που ονομαζόταν clodronate. Εάν τα αποτελέσματα αυτής της νέας μελέτης, επιβεβαιωθούν από περαιτέρω έρευνα, θα μπορούσαν να διευρύνουν την ένδειξη της χρήσης του zoledronic acid στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού⁷.

Το FDA ενέκρινε το bevacizumab στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Τον Φεβρουάριο του 2008, το FDA ενέκρινε την χρήση του bevacizumab σε συνδυασμό με το paclitaxel για την αντιμετώπιση γυναικών με μεταστατικό, μη θεραπευμένο καρκίνο του μαστού οι οποίες δεν είναι υποψήφιες για trastuzumab. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης φάσεως III της Eastern Cooperative Oncology Group, η οποία δημοσιεύτηκε το 2007, και εις την οποία αναφέρε-

Η οποία δημοσιεύτηκε το 2007, και εις την οποία αναφέρεται ότι η επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου μεταξύ των γυναικών που έλαβαν paclitaxel συν bevacizumab ήταν διπλάσια (11.8 μήνες) από αυτήν που παρατηρήθηκε μεταξύ των γυναικών που έλαβαν μόνο paclitaxel (5.9 μήνες). Επίσης, περισσότερες γυναίκες στην ομάδα με το bevacizumab (36.9%) παρουσίασαν ανταπόκριση στην θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο paclitaxel (21.2%)⁸.

γυναίκες στην ομάδα με το bevacizumab (36.9%) παρουσίασαν ανταπόκριση στην θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο paclitaxel (21.2%)⁸.

Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και από την μελέτη Avastin Plus Docetaxel Chemotherapy (AVADO), το 2008, τα οποία αναφέρουν ότι η προσθήκη bevacizumab στην θεραπεία με docetaxel, βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου και αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης από 44.4% σε 63.1%. Το bevacizumab, το οποίο δρα αναστέλλοντας την δημιουργία αιμοφόρων αγγείων, τα οποία χρειάζονται οι όγκοι για να αυξηθούν και να εξαπλωθούν, εγκρίθηκε, επίσης, στην θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου παχέος εντέρου και του προχωρημένου μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Το FDA εγκρίνει το ixabepilone για τον ανδρικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανδρικό σε ανδρακυκλίνες και ταξάνες, είναι περιορισμένες. Τον Οκτώβριο του 2007, το FDA, ενέκρινε το φάρμακο ixabepilone για την θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν ανταποκρίνονται σε άλλους τύπους χημειοθεραπείας. Η έγκριση βασίστηκε σε μια παγκόσμια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III, που δημοσιεύτηκε το 2007, και η οποία αναφέρει ότι η προσθήκη του ixabepilone σε capecitabine σε γυναίκες με μεταστατικό ανδρικό καρκίνο του μαστού παρά τη προηγούμενη θεραπεία με ανδρακυκλίνες και/ή ταξάνες, μείωσε την πρόοδο της νόσου κατά 25% (5.8 μήνες με το

ixabepilone έναντι 4.2 μηνών). Το ixabepilone επίσης, διπλασίασε το ποσοστό ανταπόκρισης (από 14% με capecitabine μόνο σε 35% με capecitabine συν ixabepilone). Οι πιο συνήθεις μέτριες έως σοβαρές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα με το ixabepilone ήταν προβλήματα αισθητικών νεύρων, καταβολή και ουδετεροπενία.

Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη που επέδειξε υψηλότερη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου, και υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης μετά την προσθήκη ενός δεύτερου παράγοντα στο capecitabine σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανθεκτικό στις ανθρακυκλίνες και ταξάνες¹⁰.

Η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται με φτωχότερα θεραπευτικά αποτελέσματα του καρκίνου του μαστού. Καναδοί ερευνητές αναφέρουν για πρώτη φορά, ότι, γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D κατά την διάγνωση καρκίνου του μαστού, έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν μεταστάσεις και να αποβιώσουν, σε σύγκριση με γυναίκες με επαρκή επίπεδα βιταμίνης D. Μόνο το 24% των ασθενών της μελέτης είχαν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D κατά την διάγνωση. Γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D (χαμηλότερο του 50nmol/L) είχαν επίσης περισσότερες πιθανότητες να έχουν καρκίνους με υψηλό grade. Μετά την πάροδο 10 ετών, το 83% των γυναικών με επαρκή επίπεδα (άνω του 72 nmol/L) παρέμεναν ελεύθερες μεταστάσεων και το 85% επιβίωαν, σε σύγκριση με το 69% και το 74% αντίστοιχα, των γυναικών με έλλειψη βιταμίνης D.

Δεν υπάρχει προτεινόμενο ημερήσιο διατροφικό επίπεδο κατανάλωσης για τη βιταμίνη D στις ΗΠΑ, και οι υψηλές δόσεις μπορεί να είναι τοξικές. Αυτή η μελέτη έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αλλά είναι αναδρομική, με πολύ πρώιμα αποτελέσματα και χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης.

Τον Οκτώβριο του 2007, το FDA, ενέκρινε το φάρμακο ixabepilone για την θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν ανταποκρίνονται σε άλλους τύπους χημειοθεραπείας. Η έγκριση βασίστηκε σε μια παγκόσμια τυκαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III, που δημοσιεύτηκε το 2007, και η οποία αναφέρει ότι η προσθήκη του ixabepilone σε capecitabine σε γυναίκες με μεταστατικό ανθεκτικό καρκίνο του μαστού παρά τη προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες και/ή ταξάνες, μείωσε την πρόοδο της νόσου κατά 25% (5.8 μήνες με το ixabepilone έναντι 4.2 μηνών). Το ixabepilone επίσης, διπλασίασε το ποσοστό ανταπόκρισης (από 14% με capecitabine μόνο σε 35% με capecitabine συν ixabepilone).

Πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν υποσχόμενα δεδομένα για την χρήση του bevacizumab έναντι των γλοιομάτων, την πιο επιθετική και δύσκολα αντιμετωπίσιμη μορφή καρκίνου του εγκεφάλου.

σχόμενα δεδομένα για την χρήση του bevacizumab έναντι των γλοιομάτων, την πιο επιθετική και δύσκολα αντιμετωπίσιμη μορφή καρκίνου του εγκεφάλου.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Το bevacizumab συν irinotecan αυξάνει την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου στο γλοιοβλάστωμα. Αρκετές μελέτες, κατά το προηγούμενο έτος, επέδειξαν ότι η χορήγηση bevacizumab σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα μπορεί να αυξήσει την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου. Μια μελέτη φάσεως II έδειξε ότι το bevacizumab συν irinotecan αυξάνει την όμηνη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου από 35.1% με το bevacizumab μόνο του σε 50.2% με τα δύο φάρμακα μαζί, σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα, υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στην θεραπεία. Στην ομάδα που έλαβε και τα δύο φάρμακα, περισσότεροι ασθενείς (32.9%) ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν μόνο bevacizumab (20%). Η επίπτωση μέτριων και σοβαρών παρενεργειών ήταν υψηλότερη στα άτομα που έλαβαν και τα δύο φάρμακα (67.1%) σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν μόνο bevacizumab (47.6%).

Το bevacizumab στοχεύει μια πρωτεΐνη στα καρκινικά κύτταρα που ονομάζεται αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ο οποίος συναντάτε σε

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι όγκοι του ΚΝΣ αποτελούν μια μοναδική κλινική πρόκληση στον τομέα της Ογκολογίας, ιδιαίτερα όταν ο όγκος έχει υποτροπιάσει ή είναι ανθεκτικός στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Παρά το γεγονός ότι τα τελευταία 25 έτη, αρκετά φάρμακα και τρόποι χορήγησης θεραπείας έχουν αξιολογηθεί στα πλαίσια κλινικών μελετών, η πρόγνωση για τα άτομα με όγκους εγκεφάλου παραμένει ευρέως αμετάβλητη. Πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν υπο-

υψηλές ποσότητες στα γλοιώματα υψηλού grade, και ο οποίος κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αιμοφόρων αγγείων τα οποία παρέχουν θρεπτικά συστατικά στους όγκους. Παρά το ότι το bevacizumab είναι εγκεκριμένο για τον καρκίνο του μαστού, πνεύμονος και παχέος εντέρου, χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην αντιμετώπιση ασθενών με υποτροπιάζοντα/ανδεκτικά γλοιώματα. Αυτά τα δεδομένα θα καθοδηγήσουν τους κλινικούς ιατρούς αναφορικά με την βέλτιστη χρήση της για αυτόν το σκοπό¹¹.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Οι καρκίνοι του γαστρεντερικού περιλαμβάνουν καρκίνους του οισοφάγου, στομάχου, ήπατος, παγκρέατος, χοληδόχου, παχέος εντέρου και πρωκτού. Η ικανότητα της αποτελεσματικής θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των καρκίνων ποικίλει ιδιαίτερα. Για παράδειγμα, παρόλο που πολλοί καρκίνοι του παχέος εντέρου, μπορούν να διαγνωστούν, μέσω κολonosκόπησης, σε πρώιμα και κατ' επέκταση ιάσιμα στάδια, δεν υπάρχουν αντίστοιχες εξετάσεις screening για τους λιγότερο συνήθεις καρκίνους της πεπτικής οδού, όπως αυτοί του παγκρέατος, οι οποίοι συνήθως διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια, όπου και είναι πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν.

Αξιοσημείωτες μελέτες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν κατά το προηγούμενο έτος, διερεύνησαν νέους τρόπους χρήσης υπαρχόντων αντινεοπλασματικών φαρμάκων για τον καρκίνο του παγκρέατος, καθώς και νέες μεθόδους πρόβλεψης της πιθανότητας ανταπόκρισης ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σε δεδομένα φαρμακευτικά σχήματα.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Η κατάσταση του KRAS προβλέπει εάν ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ανταποκρίνονται στο cetuximab. Μια πολυεθνική ομάδα ερευνητών ανέφεραν ότι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν επιπλέον όφελος όταν προστίθεται το μονοκλωνικό αντίσωμα cetuximab στην χημειοθεραπεία μόνο στην περίπτωση που οι όγκοι τους εμπεριέχουν την φυσιολογική

Οι ερευνητές αναφέρουν ότι μεταξύ των ασθενών με φυσιολογικό KRAS, το 59.3% παρουσίασε μείωση του όγκου όταν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία και cetuximab, σε σύγκριση με το 43.2% που ανταποκρίθηκε στην χημειοθεραπεία μόνη της.

μορφή του γονιδίου KRAS, και όχι όταν το γονίδιο έχει μεταλλάξεις. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι μεταξύ των ασθενών με φυσιολογικό

KRAS, το 59.3% παρουσίασε μείωση του όγκου όταν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία και cetuximab, σε σύγκριση με το 43.2% που ανταποκρίθηκε στην χημειοθεραπεία μόνη της. Μεταξύ των ασθενών με μεταλλαγμένο KRAS, πάντως, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ αυτών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία και αυτών που έλαβαν χημειοθεραπεία και cetuximab.

Το cetuximab, είναι στοχευμένη θεραπεία που μπλοκάρει τον EGFR σε όγκους. Οι μεταλλάξεις στο KRAS, οι οποίες συναντώνται στο 30% με 45% όλων των καρκίνων του παχέος εντέρου, έχουν δείξει ότι μπορούν να προβλέπουν εάν οι ασθενείς θα ωφεληθούν από φάρμακα που αναστέλλουν τον EGFR σε δεύτερης γραμμής θεραπείας ή μεταγενέστερη. Αυτά τα ευρήματα αντιπροσωπεύουν μια σημαντική συνεισφορά στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής, στην οποία χρησιμοποιούνται μοριακά και γενετικά τεστ για τον προσδιορισμό της βέλτιστης θεραπείας για κάθε ασθενή και για την αποφυγή θεραπευτικών προσεγγίσεων που δυνητικά έχουν τοξικές παρενέργειες αλλά πολύ μικρό όφελος¹².

Η gemcitabine παρατείνει την επιβίωση στον χειρουργήσιμο καρκίνο του παγκρέατος.

Ο καρκίνος του παγκρέατος παραμένει πολύ δύσκολος στην θεραπευτική του αντιμετώπιση, έτσι ώστε, η αύξηση της επιβίωσης κατά λίγους μήνες να αποτελεί ένα σημαντικό επίτευγμα για τα άτομα με τη νόσο. Δύο μελέτες που διεξήχθησαν κατά το 2008, διερεύνησαν νέους τρόπους χορήγησης της gemcitabine, ενός φαρμάκου ευρέως χρησιμοποιούμενου στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος, με σκοπό την μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του.

Μια μελέτη φάσεως III ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο, αναφέρει ότι η άμεση επικουρική θεραπεία με gemcitabine διπλασίασε την επιβίωση ελεύθερης νόσου (13.4 μήνες σε αυτούς που έλαβαν gemcitabine έναντι 6.9 μήνες σε αυτούς που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία), και παράτεινε την συνολική

κή επιβίωση (22.8 έναντι 20.2 μήνες αντίστοιχα)¹³.

Σε μια σχετική έρευνα, μια μελέτη της Eastern Cooperative Oncology Group, έδειξε ότι ασθενείς με τοπικά μη χειρουργήσιμο καρκίνο του παγκρέατος που υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία συν gemcitabine επιβίωσαν 2 μήνες περισσότερο (11 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο gemcitabine (9.2 μήνες)¹⁴.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου χωρίς δυνατότητα επιδιόρθωσης γονιδίων έχουν λιγότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν σε χημειοθεραπεία με fluorouracil. Σε μία συνολική επανα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών χημειοθεραπείας, ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου, στους οποίους δεν υπήρχε η δυνατότητα διόρθωσης δεδομένων γενετικών αλλαγών, που ονομάζονται «ελλιπής διόρθωση αποτυχημένου συνδυασμού», δεν ωφελήθηκαν από χημειοθεραπεία βασισμένη σε fluorouracil (στα πλαίσια της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης), σε σύγκριση με ασθενείς με ικανότητα διόρθωσης αποτυχημένου συνδυασμού, οι οποίοι είχαν περισσότερες πιθανότητες να ωφεληθούν. Αυτά τα επιβεβαιωτικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η κατάσταση επιδιόρθωσης αποτυχημένου συνδυασμού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον θεραπευτικό σχεδιασμό των ασθενών με καρκίνο παχέως εντέρου. Η αξιολόγηση της επιδιόρθωσης αποτυχημένου συνδυασμού θα μπορούσε να αποτελέσει άλλον έναν δείκτη πρόβλεψης της ανταπόκρισης ασθενών στην χημειοθεραπεία¹⁵.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ

Καρκίνοι του ουροποιογεννητικού συστήματος περιλαμβάνουν αυτούς των νεφρών, της ουροδόχου κύστης, και του προστάτη, καθώς και τους λιγότερο συνήθεις καρκίνους της ουρήθρας και των ουρητήρων.

Μια μελέτη φάσεως III ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο, αναφέρει ότι η 6μηνη επικουρική θεραπεία με gemcitabine διπλασίασε την επιβίωση ελεύθερης νόσου (13.4 μήνες σε αυτούς που έλαβαν gemcitabine έναντι 6.9 μήνες σε αυτούς που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία), και παράτεινε την συνολική επιβίωση (22.8 έναντι 20.2 μήνες αντίστοιχα)¹³.

Σε μια σχετική έρευνα, μια μελέτη της Eastern Cooperative Oncology Group, έδειξε ότι ασθενείς με τοπικά μη χειρουργήσιμο καρκίνο του παγκρέατος που υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία συν gemcitabine επιβίωσαν 2 μήνες περισσότερο (11 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο gemcitabine (9.2 μήνες)¹⁴.

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συνήθης καρκίνος που διαγιγνώσκεται στις ΗΠΑ, με περισσότερες από 186.000 περιπτώσεις ετησίως. Κατά το προηγούμενο έτος, αρκετές μελέτες πρώιμης φάσης ανέφεραν υποσχόμενα δεδομένα σχετικά με την χρήση νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Ο προχωρημένος καρκίνος του προστάτη ανταποκρίνεται σε νέους παράγοντες σε μελέτες πρώιμης φάσης. Το 4% των ανδρών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του προστάτη της ΗΠΑ κάθε έτος, έχουν μεταστατική νόσο κατά την διάγνωση, και το ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης τους είναι πολύ χαμηλότερο από αυτό των ανδρών με νόσο πρώιμου σταδίου: 31.9% έναντι περίπου 100%. Ο καρκίνος του προστάτη για την ανάπτυξη του εξαρτάται αρχικά από την ανδρική ορμόνη τεστοστερόνη. Οι ορμονοθεραπείες, οι οποίες μειώνουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης, αποτελούν τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τους μεταστατικούς καρκίνους του προστάτη. Πάντως, η αποτελεσματικότητα των ορμονικών θεραπειών δεν είναι μόνιμη, και στον χρόνο, πολλοί καρκίνοι του προστάτη παρουσιάζουν πρόοδο νόσου ανεξάρτητα των ορμονών. Δύο κλινικές μελέτες επέδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αναφορικά με νέες θεραπείες για τον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες μελέτες, προτού τα φάρμακα ενσωματωθούν στην κλινική πρακτική.

Μια μελέτη φάσεως I ανέφερε ότι το abiraterone acetate μείωσε τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) έως και 90% σε άνδρες με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Μειώσεις στα επίπεδα του PSA κατά 30%, 50%, και 90% ή υψηλότερο παρατηρήθηκαν στο 66%, 57%, και 29% των ασθενών αντίστοιχα, και διατηρήθηκαν από λίγους μήνες έως περίπου 2 έτη. Επίσης, σε κάποιους ασθενείς

παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων. Η abiraterone δρα αναστέλλοντας ένα ένζυμο που ονομάζεται CYP¹⁷, το οποίο κατέχει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ορμονών όπως η τεστοστερόνη¹⁶. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι το custirsen (OGX-011), ένα φάρμακο το οποίο έχει ταξινομηθεί ως αντικωδικεύων ολιγονουκλεοτίδιο, μαζί με τον συνδυασμό docetaxel και prednisone ήταν περισσότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τον συνδυασμό custirsen, mitoxantrone και prednisone, στην μείωση των επιπέδων του PSA και στην ανταπόκριση του πόνου, σε άνδρες με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Το custirsen δρα αυξάνοντας την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων του προστάτη στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η docetaxel. Το 40% των ανδρών στην ομάδα που έλαβε custirsen και docetaxel παρουσίασε μείωση των επιπέδων του PSA κατά 50% ή υψηλότερο σε σύγκριση με το 27% των ατόμων που έλαβαν custirsen και mitoxantrone. Ανακούφιση του πόνου παρατηρήθηκε στο 67% των ανδρών στην ομάδα με την docetaxel και 50% των ανδρών στην ομάδα με την mitoxantrone¹⁷.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Κατά το 2008, δημοσιεύτηκε μια καθοριστική ανάλυση, η οποία συσχέτιζε τα αντισυλληπτικά χάπια με μια μείωση του ρίσκου για καρκίνο των ωοθηκών, ο οποίος αντιμετωπίζεται δύσκολα διότι συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Τα αντισυλληπτικά χάπια μειώνουν το ρίσκο του καρκίνου των ωοθηκών. Μια ανάλυση δεδομένων προερχόμενα από 45 προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά χάπια μείωσαν το ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών κατά 20% για κάθε 5 χρόνια που έλαβαν τα χάπια. Αυτή η μείωση στο ρίσκο, ναι μεν, παρέμεινε για άνω των 30 ετών μετά την διακοπή της χρήσης των αντισυλληπτικών χαπιών, αλλά έφθινε με τον χρόνο: οι αναλογικές μειώσεις του ρίσκου για

Μια ανάλυση δεδομένων προερχόμενα από 45 προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες ανέφερε ότι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά χάπια μείωσαν το ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών κατά 20% για κάθε 5 χρόνια που έλαβαν τα χάπια. Αυτή η μείωση στο ρίσκο, ναι μεν, παρέμεινε για άνω των 30 ετών μετά την διακοπή της χρήσης των αντισυλληπτικών χαπιών, αλλά έφθινε με τον χρόνο.

κάθε 5 έτη χρήσης ήταν 29% για χρήση που είχε διακοπή σε λιγότερο από 10 έτη, 19% για χρήση που είχε διακοπή 10-19 έτη νωρίτερα, και 15% για διακοπή της χρήσης 20-29 έτη νωρίτερα. Παρόλο που η μείωση του ρίσκου για καρκίνο των ωοθηκών που συσχετίζεται με την χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, είχε αναγνωριστεί παλαιότερα, αυτή η μελέτη αποτελεί την μεγαλύτερη και την πιο καθοριστική μελέτη σε αυτόν τον τομέα, αξιολογώντας δεδομένα από άνω των 110.000 γυναικών. Οι ερευνητές υπολόγισαν ότι τα αντισυλληπτικά χάπια απέτρεψαν 200.000 καρκίνους των ωοθηκών και 100.000 θανάτους από τη νόσο, παγκοσμίως, και ότι, κατά τις επόμενες δεκαετίες, ο αριθμός των καρκίνων των ωοθηκών που μπορεί να προληφθεί θα μπορούσε να αυξηθεί σε τουλάχιστον 30.000 ανά έτος. Διερευνάται εάν αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να έχει κάποιον ρόλο στην μείωση του ρίσκου για καρκίνο των ωοθηκών, σε γυναίκες με αυξημένο ρίσκο λόγω οικογενειακού ιστορικού με αυτή τη νόσο¹⁸.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΚΕΦΑΛΗΣ & ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η έκφραση καρκίνος κεφαλής και τραχήλου γενικά αναφέρεται σε όγκους που εμφανίζονται στον φάρυγγα, λάρυγγα, ρινική κοιλότητα, στοματική κοιλότητα και ιγμόρειο άντρο. Παρά το ότι το κάπνισμα και το αλκοόλ αποτελούν της κυρίαρχες αιτίες αυτών των όγκων, μελέτες που διεξήχθησαν κατά το 2008, συσχέτισαν τον ιό HPV με κάποιους από αυτούς τους καρκίνους, ιδιαίτερα του στοματοφάρυγγα, που συμπεριλαμβάνει την βάση της γλώσσας και τις αμυγδαλές. Άλλες δημοσιευμένες μελέτες, κατά το προηγούμενο έτος, ανέφεραν υποσχόμενα δεδομένα για νέους στοχευμένους παράγοντες για την αντιμετώπιση των καρκίνων του θυρεοειδούς που απαιτούν χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση ως μέρος της θεραπευτικής τους προσέγγισης.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Αύξηση της επίπτωσης των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου που σχετίζονται με τον ιό HPV. Η επίπτωση των καρ-

κίων κεφαλής και τραχήλου που σχετίζονται με τον ιό HPV αυξήθηκε κατά 0.8% κατά έτος μεταξύ του 1973 και 2004 στις ΗΠΑ. Αυτά τα καρκινώματα που σχετίζονται με τον HPV διαγνώστηκαν σε λίγο νεαρότερες ηλικίες (μέση ηλικία 61.0 έτη) σε σύγκριση με τους καρκίνους που δεν σχετίζονται με τον HPV (μέση ηλικία 63.8 έτη).

Αντίθετα, η επίπτωση των καρκίνων που εμφανίζονται σε θέσεις μη σχετιζόμενες με τον HPV, παρέμεινε σταθερή κατά το 1982 και μειώθηκε σημαντικά από το 1983 έως το 2004. Επίσης, αναφέρεται ότι ασθενείς με καρκίνους σχετιζόμενους με τον HPV παρουσίασαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς των οποίων η νόσος δεν σχετιζόταν με τον HPV, κατά την θεραπευτική τους αντιμετώπιση με ακτινοθεραπεία¹⁹.

Οι συγγραφείς απέδωσαν την αύξηση σε πιθανές αλλαγές στις σεξουαλικές συμπεριφορές, οι οποίες αυξάνουν το ρίσκο της μετάδοσης του HPV στην στοματική κοιλότητα και στον φάρυγγα. Εξαίτιας της συσχέτισης μεταξύ του HPV και αυτών των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου, συζητάτε ο πιθανός ρόλος του εμβολίου ενάντια στον HPV ως μέτρο προληπτικής παρέμβασης.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Στοχευμένες θεραπείες επιβραδύνουν την αύξηση του προχωρημένου καρκίνου του θυρεοειδούς. Αρκετές μελέτες, κατά το προηγούμενο έτος, επέδειξαν την αποτελεσματικότητα στοχευμένων παραγόντων στην θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του θυρεοειδούς. Μια μελέτη φάσεως II έδειξε ότι η sorafenib, ένα φάρμακο που έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση του καρκίνου του νεφρού και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, παρουσίασε μερική ανταπόκριση στο 23% των ασθενών με μεταστατικό και ανδεκτικό καρκίνο του θυρεοειδούς. Ένα συμπληρωματικό ποσοστό ασθενών της τάξεως του 53%, παρουσίασε σταθερή νόσο. Συνολικά, η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 79 εβδομάδες²⁰.

Μια μελέτη φάσεως II έδειξε ότι η sorafenib, ένα φάρμακο που έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση του καρκίνου του νεφρού και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, παρουσίασε μερική ανταπόκριση στο 23% των ασθενών με μεταστατικό και ανδεκτικό καρκίνο του θυρεοειδούς. Ένα συμπληρωματικό ποσοστό ασθενών της τάξεως του 53%, παρουσίασε σταθερή νόσο. Συνολικά, η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 79 εβδομάδες²⁰.

Μια άλλη μελέτη φάσεως II επέδειξε ότι το υπό διερεύνηση φάρμακο axitinib παρουσίασε ανταποκρίσεις της τάξεως του 30% των ασθενών με προχωρημένο, αθεράπευτο, καρκίνο του θυρεοειδούς, και είχε ως αποτέλεσμα μια μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου 18.1 μήνες²¹.

Μια άλλη μελέτη φάσεως II επέδειξε ότι το υπό διερεύνηση φάρμακο axitinib παρουσίασε ανταποκρίσεις της τάξεως του 30% των ασθενών με προχωρημένο, αθεράπευτο, καρκίνο του θυρεοειδούς, και είχε ως αποτέλεσμα μια μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου 18.1 μήνες²¹. Μια τρίτη μελέτη έδειξε ότι το 14% των ασθενών με ανδεκτικό καρκίνο

του θυρεοειδούς στο ραδιοϊώδιο και πρόοδο νόσου, ανταποκρίθηκε στο υπό διερεύνηση φάρμακο motesanib, με μια υπολογιζόμενη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου των 40 εβδομάδων²².

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζεται με επιτυχία μέσω του συνδυασμού χειρουργείου, καταστολή της TSH μέσω χορήγησης συμπληρωματικής θυρεοειδικής ορμόνης, και σε επιλεγμένες περιπτώσεις με την προσθήκη ραδιοϊωδίου. Η δοξορουβικίνη είναι το μοναδικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο που έχει εγκριθεί από το FDA για χρήση στον καρκίνο του θυρεοειδούς ο οποίος είναι ανδεκτικός στις καθιερωμένες θεραπείες, αλλά δυστυχώς η αποτελεσματικότητά της είναι απογοητευτική και σχετίζεται με δυνητικά σημαντικές παρενέργειες.

Τα sorafenib, axitinib και motesanib λαμβάνονται από το στόμα και έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την αγγειογένεση. Παρόλο που απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές μελέτες για την διερεύνηση των δυνατοτήτων αυτών των παραγόντων στην βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με ανδεκτικό καρκίνο του θυρεοειδούς, αυτές οι μελέτες σηματοδότησαν ένα παράδειγμα αλλαγής της θεραπευτικής προσέγγισης του προχωρημένου καρκίνου του θυρεοειδούς²³.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές προόδους στην θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονος. Αρκετοί στοχευμένοι παράγοντες είναι διαθέσιμοι για πολλούς ασθενείς, και μελέτες έχουν

υποδειξί την αξία νέων χρήσεων των συμβατικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων επικουρικά για την βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Επίσης, αναγνωρίζεται ότι δεδομένα

χαρακτηριστικά του όγκου ενός ατόμου μπορεί να βοηθήσουν στην πρόγνωση και ανταπόκριση στην θεραπεία.

Κατά το προηγούμενο έτος, μελέτες υποστήριξαν τον ρόλο του στοχευμένου φαρμάκου σετουξιμάμνη στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονος, και αξιολόγησαν νέους τρόπους παρακολούθησης της ανταπόκρισης στην θεραπεία, μέσω γενετικής ανάλυσης των καρκινικών κυττάρων στο αίμα.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Της γραμμής θεραπεία με cetuximab παρατείνει την επιβίωση στον ΜΜΚΠ. Το cetuximab έχει εγκριθεί για την θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου και των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Μια μελέτη φάσεως III ανέφερε ότι η προσθήκη cetuximab σε αρχική χημειοθεραπεία με cisplatin και vinorelbine, παρέτεινε την συνολική επιβίωση έως 21% σε ασθενείς με έκφραση του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Το cetuximab δρα στοχεύοντας τον EGFR.

Αυτή η μελέτη προσδέτει στοιχεία στα ήδη υπάρχοντα σχετικά με το σημαντικό ρόλο που κατέχει ο EGFR στην πρόοδο ορισμένων καρκίνων του πνεύμονος και στο ότι θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν τον EGFR μπορούν να βελτιώσουν την επιβίωση. Επίσης, τεκμηριώνει την συνεχιζόμενη διερεύνηση της μοριακής βιολογίας του καρκίνου του πνεύμονος, συμπεριλαμβανομένου την αναγνώριση νέων θεραπευτικών στόχων²⁴.

ΑΣΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Μη παρεμβατική μέθοδος για την αποτύπωση του γονότυπου των καρκινικών κυττάρων

Σε μια νέα μελέτη, απομονώθηκαν καρκινικά κύτταρα από το αίμα ασθενών με ΜΜΚΠ, για να δοκιμασθεί ότι μια αύξηση στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων με μεταλλάξεις στο EGFR σχετίζεται με πρόοδο της νόσου. Μια μείωση που ανιχνεύθηκε στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων σχετίστηκε με μείωση του όγκου.

φάρμακα όπως αποδεικνύεται από τις προκύπτουσες μεταλλάξεις του EGFR στα καρκινικά κύτταρα. Σε μια νέα μελέτη, απομονώθηκαν καρκινικά κύτταρα από το αίμα ασθενών με ΜΜΚΠ, για να δοκιμασθεί ότι μια αύξηση στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων με μεταλλάξεις στο EGFR σχετίζεται με πρόοδο της νόσου. Μια μείωση που ανιχνεύθηκε στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων σχετίστηκε με μείωση του όγκου.

Μοριακά χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μπορούν δυνητικά να παρέχουν μια μη παρεμβατική στρατηγική για την παρακολούθηση του γενετικού προφίλ των καρκινικών κυττάρων κατά την θεραπεία, με επακόλουθη καλύτερα προσαρμοσμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η μη παρεμβατική προσέγγιση είναι ιδιαίτερα σημαντική διότι δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος χειρουργήσιμη νόσο, και

γι' αυτό, για πολλούς από αυτούς, δεν υπάρχει δείγμα ιστού του όγκου για γενετική ανάλυση²⁵.

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Ως αποτέλεσμα της πρόοδου που έχει επιτευχθεί στα πλαίσια συνεργατικών πολυκεντρικών κλινικών μελετών, τα παιδιά που διαγιγνώσκονται σήμερα με καρκίνο έχουν καλύτερη πιθανότητα από ποτέ να επιβιώσουν από τη νόσο της και σε πολλές περιπτώσεις, η επιβίωση τους να είναι σημαντικά καλύτερη από αυτή των ενηλίκων. Πάντως, οι ερευνητές μαθαίνουν ολοένα και περισσότερα σχετικά με τις μακροχρόνιες παρενέργειες της θεραπείας, και χρησιμοποιούν αυτή την γνώση για να βελτιώσουν τις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις των παιδικών καρκίνων, και για να παρακολουθούν την υγεία των ενηλίκων επιβιωσάντων που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά πολλά χρόνια πριν.

στο αίμα. Φάρμακα όπως το erlotinib και gefitinib στοχεύουν την πρωτεΐνη EGFR, όμως ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν ανθεκτικότητα σε αυτά τα

Κατά το 2008, μελέτες παρουσίασαν περισσότερα δεδομένα σχετικά με τις μακρόχρονες επιδράσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως το αυξημένο ρίσκο καρδιακής νόσου και λευχαιμίας, και για τρόπους πρόβλεψης των αποτελεσμάτων της θεραπευτικής προσέγγισης της λευχαιμίας. Επίσης, αναγνωρίστηκε ένας γενετικός δείκτης για την προδιάθεση εμφάνισης νευροβλαστώματος σε παιδιά με οικογενειακό ιστορικό αυτού του σπάνιου τύπου καρκίνου.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Οι επιβιώσαντες παιδικών καρκίνων αντιμετωπίζουν αυξημένο ρίσκο για καρδιακή νόσο. Μια αναφορά

από την μελέτη Childhood Cancer Survivor αναφέρει ότι επιβιώσαντες παιδικών καρκίνων έχουν 5-10 φορές περισσότερες πιθανότητες συγκριτικά με τα υγιή αδέρφια τους να αναπτύξουν καρδιακή νόσο 30 έτη μετά την διάγνωση: το 2% παρουσίασε αθηροσκλήρωση, το 4% ανέπτυξε καρδιακή ανεπάρκεια, το 1% παρουσίασε έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 3% ανέπτυξε περικαρδιακή νόσο, και το 4% είχε νόσο των καρδιακών βαλβίδων.

Η μελέτη Childhood Cancer Survivor παρακολουθεί το μεγαλύτερο ποσοστό των επιβιωσάντων από παιδικούς καρκίνους στον κόσμο και έχει συλλέξει τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τις μακροχρόνιες παρενέργειες της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Αυτά τα νέα δεδομένα υπογραμμίζουν την ανάγκη ενημέρωσης των ασθενών, των οικογενειών τους και άλλων ιατρών σχετικά με το ρίσκο μεταγενέστερων καρδιαγγειακών παρενεργειών των αντινεοπλασματικών θεραπειών, έτσι ώστε οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για πολλά χρόνια μετά το τέλος της θεραπευτικής τους προσέγγισης²⁶.

ΑΣΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Αναγνωρίστηκε γονίδιο το οποίο αυξάνει το ρίσκο για νευροβλάστωμα. Με την γενετική ανάλυση του νευροβλαστώματος σε 18 οικογένειες, ερευνητές ανακάλυψαν ένα γονίδιο κληρονομικής

Μια αναφορά από την μελέτη Childhood Cancer Survivor αναφέρει ότι επιβιώσαντες παιδικών καρκίνων έχουν 5-10 φορές περισσότερες πιθανότητες συγκριτικά με τα υγιή αδέρφια τους να αναπτύξουν καρδιακή νόσο 30 έτη μετά την διάγνωση.

Με την γενετική ανάλυση του νευροβλαστώματος σε 18 οικογένειες, ερευνητές ανακάλυψαν ένα γονίδιο κληρονομικής προδιάθεσης για νευροβλάστωμα, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2p24-23. Το οικογενές νευροβλάστωμα είναι επιθετικό και συνήθως θανατηφόρο στην παιδική ηλικία.

προδιάθεσης για νευροβλάστωμα, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2p²⁴⁻²³. Το οικογενές νευροβλάστωμα είναι επιθετικό και συνήθως θανατηφόρο στην παιδική ηλικία. Οι ερευνητές υποδέχονται ότι η απενεργοποίηση αυτού του γονιδίου μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη μη οικογενών νευροβλαστωμάτων.

Αυτά τα ευρήματα μπορεί να είναι χρήσιμα στην πρόβλεψη του ρίσκου εμφάνισης νευροβλαστώματος σε παιδιά με οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

Επίσης, μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο έχουν συσχετιστεί με ένα περισσότερο συνήδη τύπο καρκίνου που ονομάζεται αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα. Η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών γι' αυτό τον τύπο λεμφώματος μπορεί δυνητικά να ωφελήσει ασθενείς με νευροβλάστωμα²⁷.

Η έκθεση σε κάποιους αντινεοπλασματικούς παράγοντες κατά την παιδική ηλικία αυξάνει το ρίσκο για λευχαιμία. Μια μελέτη του Children's Oncology Group αναφέρει ότι παιδιά που αντιμετωπίστηκαν με πλατινούχα σκευάσματα και ετοποσιδή για τον πρωτοπαθή όγκο τους, έχουν τρεις με έξι φορές υψηλότερο ρίσκο ανάπτυξης μυελοδυσπλασίας σχετιζόμενη με την θεραπεία και οξεία μυελοειδής λευχαιμία, μετά την έκθεση σε αλκυλιούχους παράγοντες και ανδρακυκλίνες.

Δεδομένης της ευρείας χρήσης των πλατινούχων και της ετοποσιδής στην θεραπευτική προσέγγιση παιδικών καρκίνων, η συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε αυτούς τους παράγοντες και της εμφάνισης οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας δικαιολογεί την συνεχιζόμενη παρακολούθηση αυτών των παιδιών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Επίσης, αυτά τα ευρήματα παρέχουν ένα ισχυρό σκεπτικό για αναγνώριση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την μείωση του ρίσκου λευχαιμίας προκαλούμενης από την θεραπεία²⁸.

Η ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος χρησιμεύει στην πρόβλεψη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στη λευχαιμία. Η ελάχιστη υπολειπόμενη

νόσος, αποτελεί μια διαδικασία μέτρησης που χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία και στην πρόβλεψη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Συνήθως μετράται τον πρώτο έως τον τρίτο μήνα της θεραπείας σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία-ΟΛΛ. Μια μελέτη που αξιολόγησε την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο σε πιο προχωρημένους μήνες της θεραπείας αναφέρει ότι σχετικά πολύ λίγοι ασθενείς με ΟΛΛ είχαν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο στους 5-6 της θεραπείας (4.8% των ασθενών), και μάλιστα ήταν αυτοί με φτωχή πρόγνωση (το 43% των ασθενών ήταν ελεύθεροι υποτροπής για 5 έτη, σε σύγκριση με το 83% αυτών χωρίς μεταγενέστερη ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο). Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος μετά την αρχική θεραπεία για ΟΛΛ είναι ένας σημαντικός δείκτης που μπορεί να χρησιμοποιείται ως ένας συμπληρωματικός στόχος στον σχεδιασμό κλινικών μελετών ώστε να επιταχυνθεί η ανακάλυψη περισσότερο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων στην παιδική ΟΛΛ²⁹.

ΣΑΡΚΩΜΑ

Τα σαρκώματα είναι σπάνιοι όγκοι που μπορούν να εμφανιστούν σε όποιο σημείο του σώματος, αν και περίπου τα μισά εμφανίζονται στα άκρα. Υπάρχουν άνω των 50 διαφορετικών τύπων σαρκωμάτων μαλακών μορίων, τα οποία εμφανίζονται σε ιστούς, όπως λίπος, μυς, νεύρα, τένοντες, και αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία. Σχεδόν το 15% των σαρκωμάτων μαλακών μορίων επισυμβαίνουν στην κοιλιακή χώρα και πολλοί από αυτούς τους όγκους είναι γνωστοί ως γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (GISTs). Το σάρκωμα Ewing είναι ένας σπάνιος τύπος σαρκώματος μαλακών μορίων, το οποίο εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά, ενώ τα οστεοσαρκώματα εμφανίζονται στα οστά. Επειδή ο ιστός προέλευσης αυτών των όγκων ποικίλει ιδιαίτερα, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις τους, επίσης, ποικίλουν. Πρόοδοι στην μοριακή βιολογία ωφελούν τους ασθενείς με σαρκώματα μέσω της αναγνώρισης νέων θεραπευτικών στόχων. Το προηγούμενο έτος, μελέτες ανέφεραν υποσχόμενα ευρή-

ματα σχετικά με στοχευμένες θεραπείες για τα σαρκώματα μαλακών μορίων συμπεριλαμβανομένου του σαρκώματος Ewing και των GISTs.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Ο υποδοχέας αντισώματος anti-insulin - like growth factor 1 (anti-IGF-1R) παρουσιάζει υποσχόμενα αποτελέσματα στην θεραπευτική αντιμετώπιση του σαρκώματος. Μια μελέτη φάσεως I ανέφερε ότι το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με σάρκωμα παρουσίασαν είτε μείωση του όγκου ή σταθερή νόσο μετά την λήψη του υποδοχέα αντισώματος anti-IGF-1R, CP-751,871, ιδιαίτερα δε αυτοί με σάρκωμα Ewing. Δεδομένου ότι τα σαρκώματα εξαρτώνται από την σηματοδότηση του IGF περισσότερο

Το sorafenib επιβραδύνει την αύξηση του ανθεκτικού GIST. Αυτή η μελέτη φάσεως II έδειξε ότι το sorafenib έλεγξε την αύξηση της νόσου στο 71% των ασθενών με GIST ανθεκτικό στο imatinib και sunitinib. Η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 5.3 μήνες και η μέση επιβίωση ήταν 13.0 μήνες.

από τα φυσιολογικά κύτταρα, τα αντισώματα anti-IGF έχουν την δυνατότητα να είναι πιο δραστικά έναντι αυτών των καρκίνων³⁰.

Το sorafenib επιβραδύνει την αύξηση του ανθεκτικού GIST. Αυτή η μελέτη φάσεως II έδειξε ότι το sorafenib έλεγξε την αύξηση της νόσου στο 71% των ασθενών με GIST ανθεκτικό στο imatinib και sunitinib. Η μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου ήταν 5.3 μήνες και η μέση επιβίωση ήταν 13.0 μήνες. Αυτά τα προκαταρκτικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το sorafenib θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με GIST, ανθεκτικό στο imatinib ή sunitinib - οι δύο στοχευμένες θεραπείες που έχουν εγκριθεί γι' αυτή τη νόσο. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να επικυρώσουν τον δυνητικό ρόλο του sorafenib στην θεραπευτική αντιμετώπιση του GIST³¹.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Τα βασικοκυτταρικά και πλακώδη καρκινώματα παραμένουν οι πιο συνήθεις τύποι καρκίνων του δέρματος στις ΗΠΑ, τα οποία συνήθως αντιμετωπίζονται επιτυχώς, και συχνά μπορούν να προληφθούν με την εξασφάλιση επαρκούς προστασίας από τον ήλιο. Το μελάνωμα, πάντως, παραμένει η πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου του δέρματος. Μελέτες που δημοσιεύθηκαν κατά το προηγούμενο

έτος περιγράφουν νέες προσεγγίσεις για την επιβράδυνση της εξέλιξης του προχωρημένου μελανώματος και για την μείωση της υποτροπής. Άλλες μελέτες διερεύνησαν την χρήση του δερματοσκοπίου στην ανάλυση βλαβών του δέρματος.

ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

Η pegylated interferon μειώνει το ρίσκο υποτροπής του μελανώματος.

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III που διεξήχθη από τον European Organization for Research and Treatment of Cancer αναφέρει ότι η επικουρική θεραπεία με pegylated interferon για 1 έτος μείωσε το ρίσκο υποτροπής μελανώματος σταδίου III κατά 18% σε σύγκριση με ασθενείς που βρίσκονταν μόνο σε παρακολούθηση. Το 4ετές ποσοστό της επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής ήταν 45.6% για τους ασθενείς που έλαβαν pegylated interferon α-2b έναντι 38.9% που παρατηρήθηκε για την ομάδα που βρισκόταν μόνο σε παρακολούθηση. Η συνολική επιβίωση δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Οι πιο συνήθεις παρενέργειες που σχετίζονταν με την pegylated interferon ήταν η καταβολή, ηπατική τοξικότητα, και κατάπωση.

Η interferon έχει χρησιμοποιηθεί για αρκετά χρόνια ως μέρος της καθιερωμένης θεραπείας για την μείωση του ρίσκου υποτροπής του μελανώματος και για την επιβράδυνση της πρόοδου μεταστατικής νόσου, αλλά δεν αποτελεί θεραπεία. Η pegylated interferon είναι μια μορφή ιντερφερόνης που την καθιστά ικανή να παραμένει περισσότερο στο σώμα του ασθενούς, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των ενέσεων που απαιτούνται, από τρεις φορές εβδομαδιαίως σε μία. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η pegylated interferon μπορεί να έχει ένα ρόλο στην θεραπεία ασθενών με εξαιρεθέν μελάνωμα σταδίου III³².

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Το sorafenib βελτιώνει την επιβίωση ελεύθερη πρόοδου νόσου στο προχωρημένο μελάνωμα.

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως II ανέφερε ότι το

sorafenib συν dacarbazine αυξάνει την επιβίωση ελεύθερη πρόοδου νόσου κατά 34% σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα σε σύγκριση με την χορήγηση dacarbazine μόνο. Η μέση επιβίωση ελεύθερη πρόοδου νόσου σε ασθενείς που έλαβαν sorafenib και dacarbazine ήταν 21.1 εβδομάδες, σε σύγκριση με 11.7 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν dacarbazine

και placebo.

Εάν αυτά τα ευρήματα επιβεβαιωθούν σε κλινική μελέτη φάσεως III, το sorafenib μπορεί δυνητικά να αποτελέσει μέρος της θεραπευτικής προ-

σέγγισης των ασθενών με μελάνωμα. Το φάρμακο στοχεύει συστατικά του σηματοδοτούντος μονοπατιού που περιλαμβάνει το ένζυμο της κινάσης Raf. Αυτό το μονοπάτι είναι ενεργοποιημένο στα περισσότερα προχωρημένα μελανώματα³³.

Μελέτη αναφέρει αξία της δερματοσκόπησης στην ανάλυση βλαβών του δέρματος.

Μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη στην Αυστραλία ανέφερε ότι η δερματοσκόπηση είναι περισσότερο ακριβής σε σύγκριση με την οπτική εξέταση με γυμνό μάτι για την διάγνωση του δερματικού μελανώματος σε βλάβες δέρματος οι οποίες είναι ενδεικτικές της νόσου όταν πραγματοποιείται σε κλινική βάση. Η δερματοσκόπηση είναι μια μη παρεμβατική τεχνική η οποία επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να πραγματοποιεί απευθείας μικροσκοπική εξέταση των διαγνωστικών χαρακτηριστικών, αόρατων στο γυμνό μάτι, σε κεχωσμένες βλάβες δέρματος. Η τεχνική μπορεί να ενισχύσει την δυνατότητα των κλινικών ιατρών να κατηγοριοποιούν τους ασθενείς σε αυτούς που χρειάζονται πιο εκτεταμένη αξιολόγηση (π.χ. βιοψία) και σε αυτούς που δεν χρειάζονται³⁴.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Πρόοδοι στην μοριακή βιολογία και στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών, υπεύθυνων για την ανάπτυξη του καρκίνου, επιτρέπουν στους επαγγελματίες υγείας να αναπτύξουν νέους τρόπους για την μείωση του ρίσκου για καρκίνο. Δύο μελέτες, οι οποί-

Μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III που διεξήχθη από τον European Organization for Research and Treatment of Cancer αναφέρει ότι η επικουρική θεραπεία με pegylated interferon για 1 έτος μείωσε το ρίσκο υποτροπής μελανώματος σταδίου III κατά 18% σε σύγκριση με ασθενείς που βρίσκονταν μόνο σε παρακολούθηση.

Η μέση επιβίωση ελεύθερη πρόοδου νόσου σε ασθενείς που έλαβαν sorafenib και dacarbazine ήταν 21.1 εβδομάδες, σε σύγκριση με 11.7 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν dacarbazine και placebo.

ες δημοσιεύθηκαν κατά το προηγούμενο έτος, αναφέρονται στην χρήση φαρμάκου για τον προστάτη και την μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη.

ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΗ ΕΡΕΥΝΑ

Διευκρινίστηκε ο συσχετισμός μεταξύ της finasteride και του καρκίνου του προστάτη υψηλού grade.

Η φιναστερίδη είναι ένα φάρμακο το οποίο συνήθως χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, και έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Δρα αναστέλλοντας ένα ένζυμο (5-alpha reductase), το οποίο μετατρέπει την τεστοστερόνη σε ορμόνες διυδροτεστοστερόνης οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του καρκίνου του προστάτη. Προηγούμενα αποτελέσματα της μελέτης Prostate Cancer Prevention-PCPT (μια προοπτική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη η οποία συνέκρινε την finasteride με placebo), ανέφεραν ότι η λήψη 5mg finasteride ημερησίως μείωσε το συνολικό ρίσκο για καρκίνο του προστάτη, σε μια 7ετία, από 24.4% σε 18.4% σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε τακτικούς ελέγχους screening για καρκίνο του προστάτη. Η μελέτη, επίσης, έδειξε ότι στην ομάδα που έλαβε την finasteride, περισσότεροι άνδρες (6.4%) ανέπτυξαν δυνητικά επιθετικούς καρκίνους σε σχέση με αυτούς της ομάδα placebo (5.1%). Αυτό έκανε πολλούς επαγγελματίες υγείας να βλέπουν με επιφυλακτικότητα τα αποτελέσματα της μελέτης έως ότου τα δεδομένα να μπορούν να επεξηγηθούν περαιτέρω.

REFERENCES

1. Rummel MJ, Atta J, Welslau M, et al: Bendamustine and rituximab (BR) are effective in the treatment of relapsed or refractory indolent and mantle-cell lymphomas: Long term follow up of a phase II study. *J Clin Oncol* 25:18S, 2007 (supp;abstr8034)
2. Younes A, Forero-Torres A, Barlett NL, et al: Objective responses in a phase I dose-escalation study of SGN-35, in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 26: 460s, 2008 (suppl: abstr 8526)
3. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer completing 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 26: 1948-1055, 2008
4. Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al: Efficacy, toxicity and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG Intergroup Trial MA. 17. *J Clin Oncol* 26: 1956-1964, 2008
5. Peto R, Davies C: Atlas (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter): International randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11.500 women preliminary results. Presented at the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, December 13-16, 2007
6. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al: ATTom (adjuvant Tamoxifen-To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6.934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer - Preliminary results. *J Clin*

Σε μια ανάλυση που δημοσιεύτηκε κατά το προηγούμενο έτος, ερευνητές διερεύνησαν το μέγεθος του όγκου και άλλα χαρακτηριστικά σε καρκίνους υψηλού grade για να προσπαθήσουν να εξηγήσουν τα ευρήματα της PCPT. Παρατήρησαν ότι η φιναστερίδη μείωσε τον όγκο του προστάτη σε σύγκριση με το placebo. Αυτή η επίδραση θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνων του προστάτη υψηλού grade με βιοψία. Δηλαδή, το PSA φαίνεται να γίνεται μια πιο ευαίσθητη εξέταση screening σε άνδρες που έλαβαν φιναστερίδη.

Επίσης, μεταξύ των ανδρών με όγκους υψηλού grade, αυτοί που έλαβαν finasteride είχαν λιγότερο εκτεταμένους καρκίνους σε σύγκριση με αυτούς της ομάδας placebo. Αυτό το εύρημα παρέχει περαιτέρω επιβεβαίωση ότι η finasteride δεν προκάλεσε πραγματική αύξηση του ρίσκου για επιθετικούς καρκίνους του προστάτη. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι κανένας μεμονωμένος μηχανισμός δεν είναι δυνατόν να αιτιολογήσει την αύξηση των καρκίνων προστάτη υψηλού grade που παρατηρήθηκε μεταξύ των ανδρών που έλαβαν φιναστερίδη στην μελέτη PCPT³⁵.

Μια συμπληρωματική μελέτη, χρησιμοποιώντας ένα στατιστικό μοντέλο για την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη στην PCPT, επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα δείχνοντας ότι ο προστατικός όγκος ήταν κατά 25% χαμηλότερος στην ομάδα της finasteride σε σύγκριση με την ομάδα placebo, και ότι η πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνων του προστάτη υψηλού grade μειωνόταν καθώς ο προστατικός όγκος αυξανόταν³⁶.

- Oncol 26: 10s, 2008 (suppl; abstr 513)
7. Grant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al: Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen of anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid in premenopausal women with hormone - responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. *J Clin Oncol* 26: 6s, 2008 (suppl; abstr LBA4)
 8. Miller K, Wang M, Gralow J., et al: Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-2676
 9. Miles D., Chan A., Romieu G., et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA1011)
 10. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al: Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 25: 5210-5217, 2007
 11. Cloughesy TF, Prados MF, Mikkelsen T, et al: A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 26: 91s, 2008 (suppl; abstr 2010b)
 12. Van Cutsem E, Lang I, D' haens G, et al: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26:5s, 2008 (suppl: abstr2)
 13. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al: CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26: 214s, 2008 (suppl; abstr LBA4504)
 14. Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, et al: A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 26: 214s, 2008 (suppl, abstr 4506)
 15. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al: Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-fu based chemotherapy in stage II and III colon cancer: A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 26: 180s, 2008 (suppl; abstr 4008)
 16. Attard G, Reid AHM, Yap TA, et al: Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP 17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 26:4563-4571, 2008
 17. Saad F, Hotte SJ, North SA, et al: A phase II randomized study of custirsen (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone refractory prostate cancer who relapsed on or within six months of 1st line docetaxel therapy. *J Clin Oncol* 26: 250s, 2008; abstr 5002)
 18. Beral V, Doll R, Hermon C, et al: Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23.257 women with ovarian cancer and 87.303 controls. *Lancet* 371: 303-314, 2008
 19. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 26: 612-619, 2008
 20. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nelloere A, et al: Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26: 4714-4719, 2008
 21. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al: Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: Results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26: 4708-4713, 2008
 22. Sherman SI, Wirth DJ, Droz JP, et al: Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 359: 31-42, 2008
 23. Pfister DG, Fagin JA: Refractory thyroid cancer: A paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol* 26: 4701-4704, 2008
 24. Pirker R, Szczesna S, von Pawel J, et al: FLEX: A randomized, multicenter, phase II study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26:6s, 2008 (suppl; abstr 3)
 25. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al: Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 359: 366-377, 2008
 26. Mulrooney D, Yeazel M, Mitby P, et al: Cardiovascular disease in adult survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 26: 504s, 2008 (suppl; abstr 9509)
 27. Mosse YP, Longo L, Laudenslager M, et al: Use of genome-wide linkage screen to identify a hereditary neuroblastoma predisposition locut at chromosome 2p24-23. *J Clin Oncol* 26:541s, 2008 (suppl; abstr 10010)
 28. Shankar SM, Chen L, Zhou T, et al: Risk of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia in children exposed to alkylating agents, anthracy-

- clines, platinum compounds and epipodophyllotoxins: A report from Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26: 540s, 2008 (suppl; abstr 10005)
29. Borowitz MJ, Children's Oncology Group, Devidas M, et al: Prognostic significance of end consolidation minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): A report from the Children's Oncology Group (GOG). *J Clin Oncol* 26: 539s, 2008 (suppl; abstr 10000)
30. Olmos D, Okuno S, Scheuetze SM, et al: Safety, pharmacokinetics and preliminary activity of the anti-IGF-IR antibody CP-751, 871 in patients with sarcoma. *J Clin Oncol* 26: 553s, 2008 (suppl; abstr 10501)
31. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al: Activity of sorafenib (SOR) in patients with imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 26: 553s, 2008 (suppl; abstr 10502)
32. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M, et al: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. *Lancet* 372:117-126, 2008
33. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, et al: Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: A report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol* 26: 2178-2185, 2008
34. Vestegaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al: Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 159: 669-676, 2008
35. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 1375-1383, 2007
36. Cohen YC, Liu KS, Heyden NL, et al: Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: A modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99:1366-1374, 2007

ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΟΣ ΠΕΜΦΑΘΕΝΑΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ

¹Τ. Παπαδάς, ²Α. Μπόνας, ²Ν. Ασβεστόπουλος
¹ΩΡΛ Κλινική, Π.Ν. Πατρών,
²Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεταστάσεις του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων (SCC) στους τραχηλικούς λεμφαδένες από αρχικά άγνωστη προέλευση (PUO), αντιπροσωπεύουν το 1% - 2% των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου 1-3. Οι εξηγήσεις γι' αυτήν την ασυνήθιστη μορφή παρουσίασης είναι θεωρητικής φύσης: ανεξήγητη οπισθοδρόμηση της πρωτοπαθούς εστίας και αδυναμία να ανιχνευθεί ένας μικρός αρχικός όγκος, ιδιαίτερα στον ρινοφάρυγγα ο οποίος δίνει συνήθως μεταστάσεις σε αρχικά στάδια. Αντίθετα από την μετάσταση από PUO σε άλλα σημεία του σώματος, η πρόγνωση της μετάστασης στους τραχηλικούς λεμφαδένες δεν είναι απογοητευτική. Τα πενταετή γενικά ποσοστά επιβίωσης κυμαίνονται μεταξύ 40% και 60% σε πρόσφατη σειρά³. Εντούτοις, η βέλτιστη διαχείριση αυτών των ασθενών παραμένει υπό συνεχή συζήτηση. Η έλλειψη τυχαίων μελετών που συγκρίνουν τις επιλογές θεραπείας έχει οδηγήσει στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων βασισμένων στις αναδρομικές μη-τυχαίες μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς διαχειριζόμενους με διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες και θεσμικές τακτικές^{2,4,5,8,9}.

Λέξεις κλειδιά: Μονήρης τραχηλικός λεμφαδένας, άγνωστη πρωτοπαθής εστία, καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, αναρρόφηση διά λεπτής βελόνης, βιοψία διά εκτομής, αμυγδαλεκτομή.

SINGLE CERVICAL NODE OF UNKNOWN PRIMARY

¹T. Papadas, ²A. Bonas, ²N. Asbestopoulos
¹ENT Clinic, UH of Patras,
²General Hospital of Agrinio

ABSTRACT

Metastases of squamous cell carcinoma (SCC) to cervical lymph nodes from primary of unknown origin (PUO) represent 1% to 2% of head and neck cancers 1-3. The explanations for this unusual form of presentation are of speculative nature: spontaneous regression of the primary and inability to detect a small primary particularly in the nasopharynx, which is known to metastasize to nodes at an early stage. Unlike metastatic lymph nodes from PUO at other body sites, the prognosis in metastatic cervical nodes is not discouraging. The five-year overall survival rates range between 40% to 60% in recent series³. However, the optimal management of these patients remains controversial. The lack of randomized studies comparing treatment options has led to therapeutic decision based on retrospective non-randomized studies involving patients managed with various diagnostic and therapeutic procedures and institutional policies^{2,4,5,8,9}.

Key words: Single node, unknown primary, SCC, FNA, excisional biopsy, tonsillectomy.

INTRODUCTION

In 3%-5% of squamous cell carcinoma presenting as cervical adenopathy, no primary is found despite an exhaustive work up. In a classic paper with Morfit in 1944, the two reviewed 218 carcinomas presenting as cervical adenopathy and identified the most likely sites for the primary to be found. They found the incidence of unknown primary at that time to be 25%. Difficult-to-examine anatomic sites such as the tonsillar crypts, the nasopharynx, piriform sinus and base of the tongue may hide primaries^{1,10}. Martin and Morfit in 1944 suggested that the meager nerve supply and the unaffected function with small or moderate growths may contribute to lack of detection in this area. Infraclavicular sites such as lung and esophagus may also be missed.

ANATOMY

There are 5 significant nodal groups^{11,12} - Deep lateral cervical, Submental-submandibular, Parotid, Retropharyngeal, Anterior cervical. The most important is the deep lateral cervical group which consists of three parts: A. Internal jugular chain (deep cervical), B. Spinal accessory chain (posterior triangle), C. Transverse cervical (supraclavicular). The highest jugular digastric node near the angle of the mandible is called the "sentinel" node. The "signal" node is the lowest along the internal jugular chain called the virchow nodes. If only a virchow node is present, then one should check the abdomen and/or chest for primary source of metastasis.

The internal jugular chain is divided into: High: Above the hyoid, Mid: Between hyoid and cricoid, Low: Below the cricoid. The internal jugular chain is a common final pathway that receives drainages from parotid, retropharyngeal and submandibular/submental groups. Drainage from the internal jugular chain is into the subclavian vein and/or internal jugular vein and/or into the right lymphatic duct and thoracic duct. Spinal accessory (posterior triangle) nodal group receives occipital/mastoid, lateral neck, scalp and nasal-pharyngeal sources. Abnormal spinal accessory nodes may indicate the presence of an early nasopharyngeal cancer. Transverse cer-

vical chain receives drainage from deep cervical, supraclavicular, subclavicular, upper chest and anterior lateral neck. Sources: The drainage is the same as for the internal jugular chain.

Parotid Nodal Group: Intra or extra glandular nodes. Receives drainage from external artery canal, eustachian tube, adjacent skin, buccal mucosa (skin squamous cell cancer and melanoma frequently metastasize to this group). Drainage is to high internal jugular chain.

Retropharyngeal Nodal Group: Two compartments are found here: Medial and lateral retropharyngeal. Medial retropharyngeal receives drainage from nasal pharynx and oral pharynx and drains to high internal jugular chain. Lateral retropharyngeal (nodes of Rouviere) are located just medial to the internal carotid artery. Drainage is the same as for the medial retropharyngeal nodes. Early sign of nasal pharyngeal cancer may be presence of abnormal lateral retropharyngeal node in a patient over forty. Paraesophageal group: Tracheal esophageal groove nodes and delphian node. Abnormal delphian node is often an indicator of a subglottic laryngeal cancer extension.

ETIOLOGY

In the past 1, the theory of branchiogenic carcinomas was thought to be the main etiology for these tumors: the tumor could arise in branchial cleft cyst remnants. At our days this idea has gone out of favor. It was recently discussed in a 1994 paper looking at squamous cell carcinomas presenting as neck masses which had cystic histologic features, and, of this series, six of nine primaries were discovered in the tonsils and one in the base of tongue. Two remained occult. The conclusion was that squamous cell carcinoma discovered in cystic metastases suggested pharyngeal or lingual tonsil primary and provides no evidence for the existence of branchiogenic carcinoma¹³⁻¹⁵. Another unlikely explanation is² spontaneous regression of the primary with possible persistence of metastases due to heterogeneity. Most sources agree that, unlike melanoma, there is no evidence for spontaneously regressing squamous cell carcinomas. After treatment, whereas some pri-

maries are later discovered, radiotherapy may eliminate others and this is another explanation³.

Non-Malignant Adenopathy: Granulomatous disease: TB, sarcoid, Fungal: cocci, Cat scratch fever, Castleman's, AIDS, Post radiation changes.

Pitfalls CT/Ultrasound: Inflammatory disease leading to pseudo necrosis with TB or abnormal enlargement with cat scratch, sarcoid. Post inflammatory fatty infiltration (These nodes will be oval and low density of fat should not be central).

NODAL PATHOLOGY AND CLINICAL EXAMINATION

Malignant adenopathy is associated with a fifty percent reduction in long term survival. An important criterion for abnormal (malignant) nodes is size: Greater than 1.5 centimeters in juglo digastric area (level 1, 2, and 3) or greater than 1 centimeter elsewhere. Also, necrosis and extracapsular spread regardless of size. Staging information is necessary for selection for most appropriate treatment option. 10-30 % of malignant nodes are clinically undetected on physical examination due to deep location especially in retropharyngeal and high internal jugular chains. Most typically, patients will initially present with a painless unilateral neck mass of weeks' to months' duration. The male to female ratio is approximately 6:1 and the average age is 60 years with a significant history of alcohol and tobacco use typically. Regardless of whether the patient initially presents to the specialist undiagnosed or after biopsy, a complete history and physical should be done by the treating otolaryngologist (Accuracy of nodal staging CT: Ninety to ninety-five percent, Physical exam: seventy-five percent).

A history of sun exposure is important as skin and scalp may hide the primary and, in particular, the scalp exam is very important. In oropharynx, tonsillar asymmetry should be noted, visibly or to palpation and the digital examination at the base of tongue is very important. Additionally, rigid nasopharyngoscopy, flexible naso-pharyngoscopy, laryngoscopy with modified Valsava to distend the hypopharynx and piriform sinus is important in examining the area. In the neck examination, meas-

urement of extent, fixation to skin or surrounding structures and cranial nerve weakness should be noted. The neck examination both stages the disease and helps to direct the search for a primary. The location of lymphadenopathy suggests possible primaries and gives an understanding of the pattern of lymphatic drainage in the neck.

There is a superficial system and a deep system.

• Clinical Nodal Staging - NX: Not assessable, NO: No clinically positive nodes, N1: Single clinically positive ipsilateral node less than or equal to 3 centimeters, N2: Greater than 3 centimeter, less than 6 centimeter, N2A: Single, ipsilateral, N2B: Multiple ipsilateral. Modified AJCC (Harnsberger) Nodal Staging NO: Less than 1.5 centimeters, no central necrosis, N1: Single ipsilateral node 15-29 mm or less than 15 mm with central necrosis, N2: Ipsilateral 3-6 cm, N2A: Single. Extracapsular spread carries a grave prognosis and may be the best indicator of treatment failure.

• Signs of Extracapsular Spread: Spiculated margins, Fatty invasion, Encasement of vessels.

• Nodes from Unknown Primary: Approximately ten percent of patients with abnormal cervical nodes present without obvious primary. Most common sites for unknown primary: Nasal Pharynx, Piriform Sinus, Tongue Base, Tonsillar Crypts, Thyroid, Lung. Knowledge of drainage patterns may help in search for primary.

• Probable Source of Nodal Metastasis: Level 1: Oral cavity, submandibular gland, Level 2: Nasal pharynx, oral pharynx, parotid, supraglottic larynx, Level 3: Oral pharynx, hypopharynx, supraglottic larynx, Level 4: Subglottic larynx, hypopharynx, esophagus, thyroid, Level 5: Nasal pharynx, oral pharynx, Level 6 & 7: Thyroid, larynx, lung.

Note: Bilateral nodes are common with cancers of soft palate, tongue, epiglottice, and nasal pharynx.

DIAGNOSIS

Ideally the initial diagnosis of squamous cell carcinoma is made by an FNA. FNA is preferred over open biopsy as it is rapid, outpatient and, more importantly, does not limit the options for treatment of the neck. However, in the event that an FNA is in-con-

clusive or suspicious, an excisional biopsy must be done. Often patients are re-referred after an excisional biopsy has already been performed.

The term "panendoscopy" is used somewhat loosely in the literature, but usually refers to examination of the nasopharynx, oral cavity and oropharynx, hypopharynx, larynx, esophagus and sometimes the tracheobronchial tree. Direct laryngoscopy and rigid cervical esophagoscopy are generally standard but the need for bronchoscopy and full esophagoscopy or barium swallow should be individualized as needed in assessment of a metastatic node in the supraclavicular area, lower jugular chain or tracheoesophageal groove and possibly in the assessment of upper or middle jugular metastases¹⁶⁻¹⁸.

DISCUSSION

The diagnosis of cervical node metastases from PUO is made after thorough assessment fails to reveal the presence of tumor in the upper aerodigestive tract. In addition to the array of investigations, many reports have advocated tonsillectomy, blind biopsies and/or washings for cytology from nasopharynx and base tongue^{1, 13-15}. In gastro-intestinal cancers, CT is considered to be less sensitive in identifying small peritoneal deposits and superficial liver metastases. Hence we believe that imaging of the neck, if performed, should be to define the extent of nodal disease and its resectability rather than search for a primary. However, Sinnathamby et al and other authors recommend routine imaging so as to avoid missing an occult primary and unnecessary radiation to mucosal areas². Lately newly introduced diagnostic methods have also been endeavored. However, limited data has suggested that they are useful only in small subsets of patients^{1, 14, 15, 17}. Laser-induced fluorescence imaging, Epstein-Barr virus (EBV) evaluation in metastatic lymph nodes by in situ hybridization, Human papilloma virus (HPV) detection by polymerase chain reaction, microsatellite mutation analysis of metastatic nodal tissue and samples of normal pharyngeal mucosa were also proposed^{18, 19, 21}. The management of patients with cervical metastases from PUO evokes considerable controversy and has not been standardized. Nieder

et al¹, in their review have suggested surgery alone in selected patients with N1 disease without extracapsular extension and with no history of incisional or excisional biopsy based on their finding of an appearance rate of the primary tumor of 25%, median nodal recurrence rate of 34% and overall five-year survival rate of 66%. The application of RT has ranged from RT alone to postoperative RT and the portals included spanned from ipsilateral neck nodes to bilateral neck nodes and the putative primary sites^{2-7, 22}. There is evidence that patients receiving postoperative RT to bilateral neck nodes and potential primary sites have higher reported control odds and survival rate than patients receiving postoperative ipsilateral RT or RT alone⁵. Nevertheless, considering the lack of comparative studies, the optimal radiotherapy strategy remains to be delineated. Similarly, the role of chemotherapy in the management of PUO with cervical metastases is also indistinct. In fact, in the review by Nieder et al¹, substantial data supporting the use of chemotherapy was deficient. Numerous factors have been recognized influencing the overall survival including node stage, number of histologically involved nodes, grading, presence of extra nodal disease and performance status^{1-4, 24}. In our study presence of extra capsular disease had a minor impact on survival and nodal stage at presentation showed a trend towards better survival although it did not achieve statistical significance. None of the other factors studied (open node biopsy, presence of metastatic nodes at multiple levels, tumor grade and postoperative radiotherapy) had impact on the overall survival^{25, 26}.

As for the drainage, the occipital nodes drain into the deep lymphatics of the spinal accessory chain whereas the remaining cervical nodes drain into the superior deep cervical chain. The superior deep jugular nodes include the jugular digastric nodes, which receive primary drainage from the soft palate, tonsils¹³, tonsillar pillars, posterior oral tongue, base of tongue, piriform sinus and supraglottic larynx as well as secondary drainage from retropharyngeal, spinal accessory, parotid, superficial cervical and submandibular nodes. The middle deep jugular

nodes, including the jugulo-omohyoid node, receive primary drainage from the supraglottic larynx, the inferior aspect of the piriform sinus and the posterior cricoid area. The inferior deep jugular nodes receive primary drainage from the thyroid, trachea, cervical esophagus and secondary drainage from the superior and middle chains and upper spinal accessory. The pretracheal nodes receive drainage from the inferior aspect of the larynx, hypopharynx, cervical esophagus, upper trachea and thyroid and drain into inferior deep jugular and mediastinal nodes. Spinal accessory nodes are located along the spinal accessory nerve and receive drainage from the occipital nodes as well as the nasopharyngeal nodes and retropharyngeal and parapharyngeal node areas. The transverse cervical nodes connect the spinal accessory chain and the internal jugular chain. The anterior scalene or Virchow's nodes and supraclavicular nodes receive drainage from the thoracic duct on the left and the lymphatic duct on the right. Nodal disease presenting in these areas is more often associated with an infraclavicular and, sometimes, subdiaphragmatic primary.

In squamous cell carcinoma of unknown primary, the jugulodigastric or upper jugular nodes are most frequently involved²⁷. In a 1998 study by Colletier et al summarizing the M.D. Anderson experience, the distribution of nodes in 136 patients by level of involvement, 102 patients with a single level of involvement, 55 were located in the upper jugular nodes. Of 34 patients with multiple levels of disease, 22 had upper jugular involvement in the jugulodigastric area. Involvement of Level II nodes should direct your attention to the Waldeyer ring in the posterior oropharynx. All abnormal appearing mucosal surfaces or palpable masses should be biopsied at the time of panendoscopy. Classically, random biopsies²⁸ are taken from normal appearing mucosa in these areas with the greatest likelihood of harboring an occult primary. Classically these areas are the nasopharynx, the tonsil, the base of tongue, and the piriform sinus. A small study from Hopkins revealed a 17% yield of finding a primary from random biopsies in these areas. Special primary suggestions: Histology can be important as the lymphatic pattern

of cervical metastases in directing the search for a primary. Undifferentiated, poorly differentiated, and lymphoepithelial patterns can suggest tonsil, nasopharynx, and base of tongue lesions. Cystic histology can suggest tonsil, base of tongue and pharyngeal wall lesions in this order. A well-differentiated histology, especially associated with superficial cervical nodes and along the external jugular chain, can suggest a skin primary.

Tonsillectomy^{29,31} continues to be a controversial issue in the work-up. There is no consensus regarding whether the tonsils should be randomly biopsied and tonsillectomy done only if there is irregularity, size discrepancy or palpable mass or if routine ipsilateral or bilateral tonsillectomy should be done. In a good study from Dr. McQuone done in 1998, she makes an argument for routine bilateral tonsillectomy in the work-up of an unknown primary. The main question is if a tonsillectomy is necessary when exists a cervical lymph node metastasis from an unknown primary. In a recent study tonsillectomy never induced specific complication. Out of 87 patients, 26% had a tonsil primary. There was not specific histological differentiation in this group. In the 67 patients with a single cervical adenopathy, 31% had a tonsil primary (6 N1, 7 N2, 1 N3, 7 Nx). It was a subdigastric adenopathy in 38%, a submandibular in 28% and a midjugulocarotidian in 23%. The conclusion was that tonsillectomy allows avoiding irradiation of normal larynx in 26% of patients who have a cervical lymph node with unknown primary. It should be performed in case of a single node of the subdigastric, midjugulocarotidian or submandibular area or bilateral subdigastric adenopathies³².

As for the ideal sequence of a head and neck examination: FNA and panendoscopy should be performed prior to surgery, and that excisional biopsy, if it is necessary, should be done by the treating otolaryngologist, it is still quite frequent that patients present as referred, after an open biopsy has been done. The H&P and panendoscopy should be repeated, and biopsies redone in this circumstance. Patients with an indeterminate or suspicious FNA must have an open biopsy. In this situation, the

patient should be prepared preoperatively and consented for a neck dissection as well, given the contingency of finding a metastatic carcinoma. It is appropriate to complete a neck dissection in this setting, which both stages the cancer and may also provide definitive treatment. The overall 5-year survival remains at approximately 50%. Extracapsular spread is already introduced as another major influence on prognosis^{33,34}. The M.D. Anderson data found that the 5-year disease-specific survival is reduced from 74% to 58% with the presence of extracapsular spread. It also predicts recurrence, which, in turn, also signifies worse disease-specific survival.

REFERENCES

1. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: Cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:727-33.
2. Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, et al. The occult head and neck primary: To treat or not to treat? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9:322-9.
3. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121-9.
4. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: Outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998;20:674-81.
5. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: Results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:797-802.
6. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:55-63.
7. Iganej S, Kagan R, Anderson P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: Management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002;24:236-46.
8. Tong CC, Luk MY, Chow SM, et al. Cervical nodal metastases from occult primary: Undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002;24:361-9.
9. McMahon J, Hruby G, O'Brien CJ, et al. Neck dissection and ipsilateral radio-therapy in the management of cervical metastatic carcinoma from an unknown primary. *Aust N Z J Surg* 2000;70:263-8.
10. Shenoy AM, Hason S, Nayak U, et al. Neck metastasis from an occult primary-the Kidwai experience. *Indian J Cancer* 1992;29:203-9.
11. American Joint Committee on Cancer. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, editors. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Head and Neck sites. 6 th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 17-22.
12. Dinshaw KA, Rao DN, Shroff PD. Annual Report 1987, Hospital Cancer Registry. Mumbai: Tata Memorial Hospital; 1989.
13. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: Is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:291-6.
14. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004;30:153-64.
15. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. *Am J Otolaryngol* 2001;22:261-7.
16. Weickert U, Jakobs R, Riemann JF. Diagnostic laparoscopy. *Endoscopy* 2005;37:33-7.
17. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, et al. Occult primary tumors of the head and neck: Lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999;86:114-8.
18. Kulapaditharom B, Boonkitticharoen V, Kunachak S. Fluorescence-guided biopsy in the diagnosis of an unknown primary in patients with metastatic cervical

CONCLUSIONS

Although it is more infrequent now with better diagnosis, approximately 5% of squamous cell carcinoma presents as neck metastases of unknown primary. Thorough history and physical, FNA, then CT, MRI and possibly PET scanning should all be done prior to panendoscopy. Panendoscopy with directed biopsies should be done in the nasopharynx, base of tongue, piriform sinus, and I would recommend bilateral tonsillectomy based on the evidence I reviewed.

- lymph nodes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:700-4.
19. Lee WY, Hsiao JR, Jin YT, et al. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine needle aspiration cytologic studies: An aid differentiating the primary site. *Head Neck* 2000;22:336-40.
 20. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-20.
 21. Califano J, Westra WH, Koch W, et al. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:599-604.
 22. Stojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol* 1998;49:33-40.
 23. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, et al. Cervical metastases of occult origin: The impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994;168:395-9.
 24. Fernandez JA, Suarez C, Martinez JA, et al. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:158-63.
 25. Weir L, Keane T, Cummings B, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: An analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206-11.
 26. Jones AS, Cook JA, Phillips DE, et al. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Cancer* 1993;27:1756-61.
 27. Barrie JR, Knapper WH, Strong EW. Cervical nodal metastases of unknown origin. *Am J Surg* 1970;120:466-470.
 28. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998;20:739-744.
 29. Myers EN, Suen JY, editors. *Cancer of the Head and Neck*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1996.
 30. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck* 1994;16:58-63.
 31. Righi PD, Sofferan RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *Laryngoscope* 1995;105:548-550.
 32. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, et al. Radiotherapy Department, Centre Alexis Vautrin, Nancy, France.
 33. Yousem, D. Som P, et al. Central Nodal Necrosis in Extracapsular Neoplastic Spread and Cervical Lymph Nodes: MR Imaging versus CT. *Radiology*, 1992, 182:753-760.
 34. Friedman M, Roberts N, et al. Nodal Size of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Neck. *Laryngo* 103:854-856, August 1993.

ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΩΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΠΙΘΑΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

GENOMIC PROFILING AND ITS POSSIBLE FUTURE CLINICAL APPLICATION IN COLORECTAL CANCER

Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλέρη
 ΜΧΜΘ- Ογκολογικό Τμήμα. Γ.Ν.Π.
 «Ο Άγιος Ανδρέας»

P. Ginopoulos, M. Sougleri
 Dept of Clinical Oncology, General Hospital
 of Patras "St Andreas"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νέες τεχνολογίες γενωμικής, όπως η αποτύπωση μικροσυστοιχιών, έχουν επιφέρει επανάσταση στην μελέτη της ανάπτυξης και προόδου του καρκίνου σε μια σειρά κακοηθειών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέως εντέρου. Με τη χρήση αυτών των μεθοδολογιών, μελέτες έχουν προσφέρει δεδομένα για γενωμικές αλλαγές που ενδεχομένως υποστηρίζουν τις διαδικασίες καρκινογένεσης, ανάπτυξης του όγκου και μετάστασης, και κατέστησαν ικανή την αναγνώριση γονιδιακών υπογραφών προβλεπτικών της υποτροπής του όγκου ή της ανταπόκρισης του σε μια δεδομένη θεραπευτική προσέγγιση. Ωστόσο, ενώ τα αρχικά αποτελέσματα ήταν πολύ υποσχόμενα, είναι πλέον προφανές ότι θα πρέπει να ξεπεραστούν αρκετές προκλήσεις για να εφαρμοστεί αυτή η τεχνολογία στην κλινική πρακτική.

Λέξεις κλειδιά: γενωμικό προφίλ, καρκίνος παχέως εντέρου, γονίδια

ABSTRACT

Novel genomic technologies such as microarray profiling have revolutionized the study of cancer development and progression in a range of malignancies, including colorectal cancer. Studies utilizing these methodologies have provided insights into the genomic alteration that potentially underpin the processes of carcinogenesis, tumour growth and metastasis, and enabled the identification of gene signatures predictive of tumour recurrence or response to a given treatment modality. However, whilst the initial results have shown great promise, it has become apparent that several challenges will have to be overcome to implement this technology into clinical practice.

Keywords: genomic profile, colorectal cancer, genes

Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές τεχνολογίες γενωμικής, υψηλής απόδοσης, ως εργαλεία έρευνας στον καρκίνο του παχέως εντέρου, συμπεριλαμβανομένου της ανάλυσης πολυμορφισμού μονού νουκλεοτιδίου (SNP), του συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού συστοιχίας (CGH) και της αποτύπωση γονιδιακής έκφρασης βασισμένης σε μικροσυστοιχίες. Κάθε προσέγγιση έχει προοπτικές κλινικής εφαρμογής, όπως για παράδειγμα, η αναγνώριση μιας συσχέτισης μεταξύ ενός δεδομένου γενετικού πολυμορφισμού και τοξικότητας φαρμάκου, όπως η αυξημένη τοξικότητα που παρατηρείται σε ασθενείς με πολυμορφισμό του UGT1A1*28¹ μετά από θεραπεία με ιρινοτεκάνη.

Μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα αποτύπωσης γονιδιακής έκφρασης για να αναγνωρίσει γονίδια τα οποία εκφράζονται διαφορετικά, σε ασθενείς που παρουσιάζουν ή όχι ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με σετουξιμάμπη, με τους συνδέσμους επηρεγουλίνης και αμφιρεγουλίνης του EGFR (EGFR ligands epiregulin and amphiregulin) να συμπεριλαμβάνονται στα σημαντικά διαφοροποιούμενα εκφραζόμενα γονίδια. Επίσης, παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων έκφρασης αυτών των γονιδίων και σημαντικής αύξησης της επιβίωσης ελεύθερης πρόόδου νόσου².

Κλινικές εφαρμογές μικροσυστοιχιών στον καρκίνο του παχέως εντέρου

Σε γενικές γραμμές, οι μελέτες μικροσυστοιχιών τείνουν να έχουν έναν από τους τρεις βασικούς στόχους: ανακάλυψη-αποκάλυψη κατηγορίας, σύγκριση κατηγορίας και πρόβλεψη κατηγορίας².

Αποκάλυψη κατηγορίας

Η αποκάλυψη κατηγορίας εμπλέκει την αναγνώριση τάσεων μέσα στα δεδομένα, για παράδειγμα, την αναγνώριση μοριακών υποτύπων όγκων με παρόμοια κλινικο-παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.

Σύγκριση κατηγορίας

Η σύγκριση κατηγορίας εμπλέκει την αναγνώριση γονιδίων που εκφράζονται διαφορετικά μεταξύ δειγμάτων που ανήκουν σε προκαθορισμένες κατηγορίες³. Στον καρκίνο του παχέως εντέρου, έχει χρησιμοποιηθεί τεχνολογία μικροσυστοιχιών για την αναγνώριση διαφορετικά εκφραζόμενων γονιδίων μεταξύ του φυσιολογικού βλεννογόνου και του όγκου του παχέως εντέρου⁴, και μεταξύ όγκων του παχέως εντέρου διαφορετικών σταδίων⁵. Υπάρχει κάποια κοινοτυπία

Η αποτύπωση μικροσυστοιχιών έχει χρησιμοποιηθεί στην αναγνώριση παραγόντων πρόβλεψης της υποτροπής στα στάδια II και III του καρκίνου του παχέως εντέρου. Μια τέτοια πρώην μελέτη αναφέρει την αναγνώριση μιας υπογραφής 23 γονιδίων η οποία σχετίζεται με υποτροπή της νόσου σε καρκίνο σταδίου B κατά Duke, και η οποία επέδειξε ακρίβεια πρόβλεψης της τάξεως του 78%⁶.

στα γονίδια που έχουν αναγνωριστεί σε αυτές τις μελέτες: μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 μελετών αναγνώρισε κάποια γονίδια τα οποία εκφράζονταν διαφορετικά μεταξύ καρκινώματος, αδενώματος και φυσιολογικού ιστού, σε μια στατιστικά σημαντική συχνότητά, υποδεικνύοντας ότι περαιτέρω διερεύνηση αυτών των γονιδίων μπορεί να επιφέρει πληροφορίες για την εξέλιξη του όγκου.

Μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα αποτύπωσης γονιδιακής έκφρασης για να αναγνωρίσει γονίδια τα οποία εκφράζονται διαφορετικά, σε ασθενείς που παρουσιάζουν ή όχι ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με σετουξιμάμπη, με τους συνδέσμους επηρεγουλίνης και αμφιρεγουλίνης του EGFR (EGFR ligands epiregulin and amphiregulin) να συμπεριλαμβάνονται στα σημαντικά διαφοροποιούμενα εκφραζόμενα γονίδια. Επίσης, παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων έκφρασης αυτών των γονιδίων και σημαντικής αύξησης της επιβίωσης ελεύθερης πρόόδου νόσου⁷.

Πρόβλεψη της κατηγορίας

Η πρόβλεψη της κατηγορίας είναι παρόμοια με την αποκάλυψη της κατηγορίας εκτός του ότι ο σκοπός είναι η δόμηση ενός ταξινομητή, μια μαθηματική λειτουργία η οποία αποδίδει μια πρόβλεψη της κατηγορίας ενός αγνώστου δείγματος⁸. Μελέτες για την πρόβλεψη της κατηγορίας στον καρκίνο του παχέως εντέρου έχουν επικεντρωθεί κυρίως στην πρόβλεψη της πρόγνωσης σε πρώιμα στάδια της νόσου.

Πρόβλεψη της πρόγνωσης

Η αποτύπωση μικροσυστοιχιών έχει χρησιμοποιηθεί στην αναγνώριση παραγόντων πρόβλεψης της υποτροπής στα στάδια II και III του καρκίνου του παχέως εντέρου. Μια τέτοια πρώην μελέτη αναφέρει την αναγνώριση μιας υπογραφής 23 γονιδίων η οποία σχετίζεται με υποτροπή της

νόσου σε καρκίνους σταδίου Β κατά Duke, και η οποία επέδειξε ακρίβεια πρόβλεψης της τάξεως του 78%⁹. Μια περαιτέρω μελέτη αναγνώρισε έναν ταξινομητή πρόβλεψης, ο οποίος επέδειξε καλή απόδοση κατά την αξιολόγηση του μέσω διασταυρούμενης επικύρωσης μέσα στην ίδια ομάδα δεδομένων (προγνωστική ακρίβεια 90%). Αυτή η προγνωστική ικανότητα υψηλού επιπέδου διατηρήθηκε όταν ο ταξινομητής δοκιμάστηκε για επικύρωση σε μια ανεξάρτητη ομάδα ασθενών χρησιμοποιώντας μια διαφορετική πλατφόρμα μικροσυστοιχιών¹⁰.

Ο Barrier και συν, έχει χρησιμοποιήσει δύο διαφορετικές προσεγγίσεις στη χρήση αυτής της τεχνολογίας, για τη πρόβλεψη της πρόγνωσης σε πρώιμο σταδίου καρκίνου του παχέως εντέρου. Πρώτον, δημιουργήθηκαν ταξινομητές πρόβλεψης μέσω χρήσης δειγμάτων μη νεοπλασματικής και νεοπλασματικής βλεννογόνου από κάθε ασθενή και συγκρίθηκε η απόδοση: ο ταξινομητής πρόβλεψης της μη νεοπλασματικής βλεννογόνου απέδωσε καλύτερα από τον ταξινομητή της νεοπλασματικής βλεννογόνου (προγνωστική ακρίβεια της τάξεως του 83% και 78% αντίστοιχα), πιθανά εξαιτίας της αυξημένης ομογένειας των δειγμάτων βλεννογόνου¹¹. Δεύτερον, αυτή η ομάδα διερεύνησε σε training και test set την επίδραση των αλλαγών στην απόδοση των ταξινομητών πρόβλεψης που παρήχθησαν από την ίδια ομάδα δεδομένων των μικροσυστοιχιών, επιδεικνύοντας μεταβλητότητα στην απόδοση των επακόλουθων ταξινομητών, με μια μέση συνολική ακρίβεια πρόβλεψης της τάξεως του 76.3%. Όπως πιθανά να ήταν αναμενόμενο, οι ταξινομητές που δημιουργήθηκαν από μεγαλύτερα training sets επέδειξαν καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης παρά το ότι πολλαπλοί παράγοντες πρόβλεψης διαφορετικού περιεχομένου επέδειξαν παρόμοια απόδοση¹².

Πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην θεραπεία

Είναι περιορισμένες οι κλινικές μελέτες που αξιολογούν την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην θεραπεία μέσω μικροσυστοιχιών στον καρκίνο του παχέως εντέρου.

Ένας μικρός αριθμός μελετών έχει χρησιμοποιήσει αυτή την προσέγγιση για να δημιουργήσει παράγοντες πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη χημειοακτινοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Ο Ghadimi και συν, πραγματοποίησε αποτύπωση γονιδιακής έκφρασης από βιοψίες ορθού πριν την θεραπεία από ασθενείς που έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία πριν την χειρουργική αφαίρεση. Η ταξινόμηση της ανταπόκρισης βασίστηκε σε μια μείωση στο μέγεθος T του όγκου. Δημιουργήθηκε ένας παράγοντας πρόβλεψης 39 γονιδίων, ο οποίος απέδωσε ακρίβεια της τάξεως του 83% κατά την αξιολόγηση με διασταυρούμενη τεκμηρίωση¹³.

Μια παρόμοια μελέτη από τον Kim και συν, αναγνώρισε παράγοντα πρόβλεψης, 95 γονιδίων, για την ανταπόκριση στην χημειοακτινοθεραπεία και ο οποίος απέδωσε μια ακρίβεια πρόβλεψης της τάξεως του 84% κατά την αξιολόγηση του με διασταυρούμενη τεκμηρίωση. Αυτός ο παράγοντας πρόβλεψης απέδωσε ακρίβεια της τάξεως του 87% σε μια μικρότερη ομάδα δεδομένων. Μόνο μια μελέτη έχει περιγράψει παράγοντα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο καρκίνο του παχέως εντέρου. Ο Del Rio και συν, πραγματοποίησε αποτύπωση γονιδιακής έκφρασης σε δείγματα όγκων που ελήφθησαν πριν τη θεραπεία, από 21 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου που έλαβαν χημειοθεραπεία με ιρινοτεκάνη/SFU (FOLFIRI) και οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι ή μη βάσει ακτινολογικής ανταπόκρισης. Αναγνωρίστηκε ένας παράγοντας πρόβλεψης 14 γονιδίων με καλή απόδοση κατά την αξιολόγησή του με διασταυρούμενη τεκμηρίωση (ακρίβεια πρόβλεψης 95%).

εντέρου. Ο Del Rio και συν, πραγματοποίησε αποτύπωση γονιδιακής έκφρασης σε δείγματα όγκων που ελήφθησαν πριν τη θεραπεία, από 21 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου που έλα-

Δημιουργήθηκε ένας παράγοντας πρόβλεψης 39 γονιδίων, ο οποίος απέδωσε ακρίβεια της τάξεως του 83% κατά την αξιολόγηση με διασταυρούμενη τεκμηρίωση, και ακρίβεια της τάξεως του 86% όταν χρησιμοποιήθηκε για τη πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε μια μικρότερη ομάδα δεδομένων αποτυπωμένα σε διαφορετικά πλατφόρμα συστοιχίας¹³.

Μόνο μια μελέτη έχει περιγράψει παράγοντα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο καρκίνο του παχέως εντέρου. Ο Del Rio και συν, πραγματοποίησε αποτύπωση γονιδιακής έκφρασης σε δείγματα όγκων που ελήφθησαν πριν τη θεραπεία, από 21 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου που έλαβαν χημειοθεραπεία με ιρινοτεκάνη/SFU (FOLFIRI) και οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι ή μη βάσει ακτινολογικής ανταπόκρισης. Αναγνωρίστηκε ένας παράγοντας πρόβλεψης 14 γονιδίων με καλή απόδοση κατά την αξιολόγησή του με διασταυρούμενη τεκμηρίωση (ακρίβεια πρόβλεψης 95%).

βαν χημειοθεραπεία με ιρινοτεκάνη/5FU (FOLFIRI) και οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι ή μη βάσει ακτινολογικής ανταπόκρισης. Αναγνωρίστηκε ένας παράγοντας πρόβλεψης 14 γονιδίων με καλή απόδοση κατά την αξιολόγησή του με διασταυρούμενη τεκμηρίωση (ακρίβεια πρόβλεψης 95%).

Επίσης, με τη χρήση μιας στρατηγικής πολλαπλής τυχαίας training-validation, παράγοντες πρόβλεψης που δημιουργήθηκαν από αυτά τα 14 γονίδια απέδωσαν καλά, με ένα ποσοστό λανθάνουσας ταξινόμησης της τάξεως του 25.6% ανώτερη τιμή, για μικρά training sets και μόνο 7.5% για training sets με 13 ή περισσότερα δείγματα¹⁴.

Περιορισμοί κλινικών μελετών με μικροσυστοιχίες

Έως σήμερα, οι μελέτες αποτύπωσης της γονιδιακής έκφρασης που διερευνούν τη πρόβλεψη της πρόγνωσης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία στον καρκίνο του παχέως εντέρου είναι γενικά μικρές μελέτες, με ετερογενείς πληθυσμούς ασθενών και με ποικιλομορφίες στη τεχνολογία μικροσυστοιχιών και στις μεθόδους ανάλυσης των δεδομένων καθώς

Οι μελέτες αποτύπωσης της γονιδιακής έκφρασης που διερευνούν τη πρόβλεψη της πρόγνωσης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία στον καρκίνο του παχέως εντέρου είναι γενικά μικρές μελέτες, με ετερογενείς πληθυσμούς ασθενών και με ποικιλομορφίες στη τεχνολογία μικροσυστοιχιών και στις μεθόδους ανάλυσης των δεδομένων καθώς και στους σκοπούς της μελέτης. Κατ' επέκταση, οι ταξινομητές πρόβλεψης, που αναγνωρίστηκαν σε αυτές τις μελέτες, απαιτούν, τεκμηρίωση σε μεγαλύτερες μελέτες με χρήση ανεξάρτητων ομάδων ασθενών με αυστηρά κριτήρια ένταξης και προκαθορισμένους στόχους μελέτης, πριν να αναλογιστεί η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

και στους σκοπούς της μελέτης. Κατ' επέκταση, οι ταξινομητές πρόβλεψης, που αναγνωρίστηκαν σε αυτές τις μελέτες, απαιτούν, τεκμηρίωση σε μεγαλύτερες μελέτες με χρήση ανεξάρτητων ομάδων ασθενών με αυστηρά κριτήρια ένταξης και προκαθορισμένους στόχους μελέτης, πριν να αναλογιστεί η

χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Συμπεράσματα

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του παχέως εντέρου είναι παράλληλες με ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες εξελίξεις στις γενωμικές τεχνολογίες, και αρκετοί ερευνητές έχουν αξιοποιήσει αυτές τις τεχνολογίες, και συγκεκριμένα την αποτύπωση γονιδιακής έκφρασης βάσει μικροσυστοιχιών, για την περαιτέρω κατανόησή μας περί της βιολογίας του καρκίνου του παχέως εντέρου, της εξέλιξης του όγκου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ο συνδυασμός τέτοιας προσέγγισης με νέους θεραπευτικούς παράγοντες, δεν μπορεί παρά να επιφέρει το στόχο, της εξατομικευμένης θεραπείας των ασθενών, πιο κοντά.

REFERENCES

- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22 (8): 1382-8
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286 (5439): 531-7
- Simon R. Challenges of microarray data and the evaluation of gene expression profile signatures. *Cancer Invest* 2008; 26 (4): 327-32
- Bertucci F, Salas S, Eyster S, et al. Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. *Oncogene* 2004; 23 (7): 1377-91
- Groene J, Mansmann U, Meister R, et al. Transcriptional census of 36 microdissected colorectal cancers yields a gene signature to distinguish UICC II and III. *Int J Cancer* 2006; 119 (8): 1829-36
- Chan SK, Griffith OL, Tai IT, Jones SJ. Meta-analysis of colorectal cancer gene expression profiling studies identifies consistently reported candidate biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preve* 2008; 17(3): 543-52
- Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22): 3230-7
- Eschrich S, Yeatman TJ. DNA microarrays and data analysis: an overview. *Surgery* 2004; 136 (3): 500-3
- Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence

- of Duke's B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1564-71
10. Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3526-35
11. Barrier A, Lemoine A, Boelle PY, et al. Colon cancer prognosis prediction by gene expressing profiling. *Oncogene* 2005; 24 (40): 6155-64
12. Barrier A, Boelle PY, Roser F, et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4685-91
13. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1826-38
14. Del Rio M, Molina F, Bascoul - Mollevi C, et al. Gene expression signature in advanced colorectal cancer patients select drugs and response for the use of leucovorin, fluorouracil and irinotecan. *J Clin Oncol* 2007; 25 (7): 773-80

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

COLORECTAL CANCER CHEMOPREVENTION

¹Θ. Κουρέλης, ²Σ. Προκοπίου, ³Χ. Βασιλάτος,
⁴Π. Αθανασόπουλος

¹Ογκολογική Κλινική, Γενική Κλινική Πατρών
«Ολύμπιο»

²Γαστεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Πύργου «Ανδρέας
Παπανδρέου»

³Παθολόγος, Πύργος, Ηλείας

⁴Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Π. «Ο Άγιος Ανδρέας»

¹Th. Kourelis, ²S. Prokopiou, ³Ch. Vasilatos,
⁴P. Athanasopoulos

¹Dept of Clinical Oncology, General Clinic of
Patras "Olympio"

²Dept. of Gastreterology, General Hospital of
Pyrgos "Andras Papandreou"

³Specialist in Internal Medicine, Pyrgos, Helia

⁴Surgery Clinic, General Hospital of "St Andreas"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα πιο υποσχόμενα φάρμακα χημειοπροφύλαξης είναι η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs). Εκτεταμένες επιδημιολογικές παρατηρήσεις και εργαστηριακή έρευνα έχουν υποδείξει ότι τα NSAIDs μειώνουν το ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου και ότι η αναστολή της καρκινογένεσης στο έντερο μέσω NSAIDs επιτυγχάνεται μέσω της τροποποίησης της παραγωγής προσταγλαδίνης από τα περιορισμένης αναλογίας ένζυμα του COX. Τα NSAIDs μειώνουν το ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου, πιθανά μέσω ενός μηχανισμού που εμπλέκει την αναστολή του COX-2 που υπερεκφράζεται σε προκακοήθης αδενοματώδεις πολύποδες και στον καρκίνο παχέως εντέρου. Το παρόν επικεντρώνεται στα NSAIDs, και κυρίως στους επιλεκτικούς και φυσιολογικούς αναστολείς του COX.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος παχέως εντέρου, NSAIDs, ασπιρίνη, ορμόνες

ABSTRACT

The most promising chemopreventive drugs are aspirin and the non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Extensive epidemiological observations and laboratory research have suggested that NSAIDs reduce the risk of colon cancer and that the inhibition of colon carcinogenesis by NSAIDs is mediated through the modulation of prostaglandin production by the rate-limiting COX enzymes. NSAIDs reduce the risk of colorectal cancer, possibly through a mechanism involving inhibition of COX-2 which is overexpressed in premalignant adenomatous polyps and in colorectal cancer. This article focuses on NSAIDs, mainly selective and natural COX-2 inhibitors.

Keywords: colorectal cancer, NSAIDs, aspirin, hormones.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ξεκίνημα του νέου αιώνα η πρόληψη του καρκίνου αποτελεί το νέο σύνορο της αντικαρκινικής θεραπείας, και αυτό έχει ιδιαίτερη βαρύτητα διότι ως το τέλος της δεκαετίας, ο καρκίνος αναμένεται να αποτελέσει την κύρια αιτία θανάτου υποσκελίζοντας - ξεπερνώντας τις καρδιακές νόσους.

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας καθώς αναμένονται περισσότερες από 1.000.000 νέες περιπτώσεις και 500.000 θάνατοι παγκοσμίως για το 2009¹. Στις ΗΠΑ καταγράφονται κάθε χρόνο περίπου 150.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου παχέους εντέρου ενώ για το 2008 αναμένονται περίπου 49.960 θάνατοι από καρκίνο παχέους εντέρου, δηλαδή το 9% των συνολικών θανάτων από καρκίνο. Τα ποσοστά θνητότητας από καρκίνο παχέως εντέρου έχουν μειωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, σε άνδρες και γυναίκες, με μια ιδιαίτερη μείωση τα τελευταία χρόνια (1.8% ανά έτος κατά το διάστημα 1985-2002 σε σύγκριση με 4.7% κατά την περίοδο 2002-2004). Αυτή η μείωση οφείλεται σε μείωση των ποσοστών επίπτωσης και σε βελτιώσεις στην πρόληψη και θεραπεία².

Εν τούτοις, τα ποσοστά θανάτων από καρκίνο παχέως εντέρου παραμένουν ιδιαίτερα υψηλά, απαιτώντας καλύτερη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες screening και την αναγνώριση συμπληρωματικών στρατηγικών για την μείωση της επιβάρυνσης αυτής της νόσου. Ο καρκίνος παχέως εντέρου έχει μια φυσική ιστορία μετάβασης από μια πρόδρομη βλάβη σε κακοήθεια, που διαρκεί κατά μέσο όρο 15-20 χρόνια, παρέχοντας έτσι ευκαιρίες για αποτελεσματική παρέμβαση και πρόληψη. Ο καρκίνος παχέως εντέρου πληρεί τα κριτήρια για παρεμβάσεις με χημειοπροφύλαξη καθώς αποτελεί μία κυρίαρχη νόσο που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.

Τα ποσοστά θνητότητας από καρκίνο παχέως εντέρου έχουν μειωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, σε άνδρες και γυναίκες, με μια ιδιαίτερη μείωση τα τελευταία χρόνια (1.8% ανά έτος κατά το διάστημα 1985-2002 σε σύγκριση με 4.7% κατά την περίοδο 2002-2004).

Εν τούτοις, τα ποσοστά θανάτων από καρκίνο παχέως εντέρου παραμένουν ιδιαίτερα υψηλά, απαιτώντας καλύτερη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες screening και την αναγνώριση συμπληρωματικών στρατηγικών για την μείωση της επιβάρυνσης αυτής της νόσου.

Ο καρκίνος παχέως εντέρου πληρεί τα κριτήρια για παρεμβάσεις με χημειοπροφύλαξη καθώς αποτελεί μία κυρίαρχη νόσο που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.

με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Επίσης, η χημειοπροφύλαξη είναι ένας νέος τομέας που προσφέρει μια υποσχόμενη προσέγγιση για μείωση της θνητότητας από καρκίνο παχέως εντέρου. Η χημειοπροφύλαξη εμπλέκει την μακράς διάρκειας χρήση διαφόρων παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα, οι οποίοι μπορούν να καθυστερήσουν, αποτρέψουν ή ακόμα να αντιστρέψουν την ανάπτυξη αδενωμάτων στο έντερο καθώς και την εξέλιξη του αδενώματος σε καρκίνωμα. Πρόσφατες παρατηρήσεις υπέδειξαν αρκετούς πιθανούς στόχους για χημειοπροφύλαξη.

Πολλοί παράγοντες όπως η κOURKOUΜΙΝΗ, σελήνιο, ασβέστιο, οιστρογόνα, ολπιπράζη, ουρσοδιόλη, πολυφαινόλες, στατίνες και ίνες, είναι αρκετά υποσχόμενοι

αλλά με μέτρια αποτελεσματικότητα χημειοπροφύλαξης σε κλινικές μελέτες. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να ταξινομηθούν γενικότερα σε τρεις κατηγορίες με βάση τους μηχανισμούς δράσης τους³:

1. Αντιφλεγμονώδεις τροποποιητές που περιλαμβάνουν την κυκλοοξυγενάση (COX)-2, EP 1-4, και τον nuclear factor (NF)-κB.

2. Τροποποιητές μεταγωγής του σήματος που περιλαμβάνουν τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), αναστολείς του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα σαν την ινσουλίνη

(IGF), αντισώματα του αντιαγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), και αναστολείς παραγών ογκογονιδίων.

3. Επιγενετικοί τροποποιητές που περιλαμβάνουν ανταγωνιστές του πολλαπλασιαστικά ενεργοποιημένου υποδοχέα περοξικάμης (PPAR) (π.χ. ροσιγκλιταζόνη και πιογκλιταζόνη), υποδοχείς οιστρογόνων (ER), και αναστολείς απακλιωτικής ιστόνης (HDAC).

Παράγοντες για χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του παχέως εντέρου

Τα πιο υποσχόμενα φάρμακα χημειοπροφύλαξης είναι η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

(NSAIDs)⁴. Εκτεταμένες επιδημιολογικές παρατηρήσεις και εργαστηριακή έρευνα έχουν υποδείξει ότι τα NSAIDs μειώνουν το ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου. Η προληπτική επίδραση αυτής της κατηγορίας παραγόντων υποστηρίζεται από περισσότερες από 200 ορθά διεξαχθείσες μελέτες σε ζώα. Μια απόδειξη αυτής της θεωρίας σε ανθρώπους επιτεύχθηκε σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP)⁵. Ειδικότερα, σε 57 από 62 επιδημιολογικές μελέτες καταδείχθηκε ότι η κατανάλωση NSAID αποτρέπει την δημιουργία αδενωμάτων, και μειώνει την επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου παχέως εντέρου³. Η κατανάλωση βέβαια NSAID ενέχει και τοξικότητες. Δεδομένα του 1997 καταδεικνύουν 107.000 νοσηλείες και 16.500 θανάτους μόνο στις ΗΠΑ από κατανάλωση NSAID και ασπιρίνης⁶, ισοδυναμώντας την θνητότητα με αυτή του AIDS ή της λευχαιμίας.

Η γαστρεντερική τοξικότητα αποτελεί την πιο σημαντική κλινική επιπλοκή που σχετίζεται με την κατανάλωση NSAID, και συνήθως συνίσταται από παρενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού όπως εξέλκωση, αιμορραγία, διάτρηση, ή απόφραξη, και ηπατική βλάβη, που συνήθως είναι αναστρέψιμα πιθανά εξαιτίας μιας ιδιοσυγκρατικής αντίδρασης συνέπεια ανοσολογικής ανταπόκρισης ή τροποποιημένων μεταβολικών μονοπατιών. Οι γαστρεντερικές παρενέργειες που δημιουργούν τα NSAIDs αποδίδονται κυρίως στην αναστολή του COX που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των προσταγλαδινών στη γαστρική βλεννογόνο. Τοπικός ερεθισμός επίσης συμβάλλει στις συστηματικές επιδράσεις της αναστολής των προσταγλαδινών⁷. Επιλεκτικοί αναστολείς COX-2 σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να μην έχουν αυτές τις επιδράσεις που υποκινούν εξελκώσεις δεδομένου ότι θα ήταν απαλλαγμένοι από την σύνθεση προσταγλαδινών στη γαστρική βλεννογόνο και δεν θα προκαλούσαν βλάβες σε αυτήν⁸. Πάντως, αυτή η προοπτική δεν έχει εκπληρωθεί και υπάρχουν ανησυχίες για την καρδιαγγειακή ασφάλεια αυτών των αναστολέων.

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι αναφορικά με την χρήση αυτών των παραγόντων αποτελούν αντικείμενο έντονης συζήτησης. Επιδημιολογικά δεδομένα υποδει-

Η κατανάλωση βέβαια NSAID ενέχει και τοξικότητες. Δεδομένα του 1997 καταδεικνύουν 107.000 νοσηλείες και 16.500 θανάτους μόνο στις ΗΠΑ από κατανάλωση NSAID και ασπιρίνης⁶, ισοδυναμώντας την θνητότητα με αυτή του AIDS ή της λευχαιμίας.

κνύουν ότι η χρήση ασπιρίνης σχετίζεται με μειωμένο ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου. Οι συσχετίσεις μεταξύ της μακράς καθημερινής χρήσης ασπιρίνης (325mg/ημέρα) και της συνολικής επίπτωσης του καρκίνου διερευνήθηκαν πρόσφατα στα πλαίσια της μελέτης Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort⁹, στην οποία συμμετείχαν 69.810 άνδρες και 76.303 γυναίκες. Η χρήση της ασπιρίνης καταγράφηκε κατά την ένταξη, και στη συνέχεια ανά διαστήματα. Η καθημερινή χρήση της ασπιρίνης για περισσότερο από 5 έτη, συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση του καρκίνου παχέως εντέρου. Από την άλλη πλευρά, δύο μεγάλες μελέτες που διερεύνησαν την ασπιρίνη στην πρωτογενή πρόληψη δεν έδειξαν κάποια επίδραση στην επίπτωση του καρκίνου παχέως εντέρου. Στην μελέτη Women's Health Study, υγιείς γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν χαμηλή δόση ασπιρίνης έναντι placebo. Τα δεδομένα που προέκυψαν από την 10ετή μέση παρακολούθηση των ατόμων δεν υπέδειξαν κάποια προληπτική επίδραση της ασπιρίνης¹⁰. Έως σήμερα, η μελέτη αυτή είναι μοναδική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που διερεύνησε συγκεκριμένα την επίδραση της ασπιρίνης στην επίπτωση του καρκίνου σε υγιή άτομα. Η μελέτη Physicians' Health Study σχεδιάστηκε πρωταρχικά για να αξιολογήσει την επίδραση της ασπιρίνης (325mg κάθε δεύτερη ημέρα) στο ρίσκο για στεφανιαία νοσήματα και καρκίνο σε 22.071 άνδρες ιατρούς στις ΗΠΑ¹¹. Μετά το πέρας πέντε ετών, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην επίπτωση του καρκίνου παχέως εντέρου ή στους αδενωματώδεις πολύποδες, μεταξύ των ομάδων placebo και θεραπείας. Τυχαιοποιημένες μελέτες μικρής διάρκειας (έως 4-5 ετών) παρέχουν αδιαμφισβήτητα στοιχεία μιας αντίθετης συσχέτισης μεταξύ ασπιρίνης και νεοπλασίας παχέως εντέρου. Εντούτοις, προοπτικά δεδομένα για το ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου σε μακρά περίοδο ανάλογα με τη δόση ή τη διάρκεια της θεραπείας παραμένουν περιορισμένα. Ο Flossmann και συν¹² διερεύνησε την μακράς διάρκειας επίδραση της ασπιρίνης σε δύο άλλες μελέτες (the British Doctors Aspirin Trail

και UK-TIA Aspirin Trial) οι οποίες δεν παρουσίασαν κάποια προφυλακτική επίδραση της ασπιρίνης^{13,14}. Επίσης, πραγματοποίησε μια συστηματική ανασκόπηση όλων των σχετικών μελετών επιτήρησης και συμπέρανε ότι η χρήση >300mg ασπιρίνης ημερησίως για τουλάχιστον 5 έτη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, ήταν αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου παχέως εντέρου, με μια περίοδο λανθάνουσας κατάστασης των 10 ετών. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες δεν μπόρεσαν να περιγράψουν παραμέτρους όπως διαλείπουσες και μεταβαλλόμενες δοσολογίες, χρήση άλλων NSAIDs και φάρμακα που τροποποιούν το ρίσκο.

Μια παγκόσμια αναφορά κοινής συναίνεσης δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο 5th International Conference on Cancer Prevention, St Gallen, Ελβετία (6-8 Μαρτίου 2009)¹⁵. Η επιτροπή αξιολόγησε την χρήση της ασπιρίνης και των NSAIDs στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου, και συμπέρανε ότι τα δεδομένα του προφίλ ρίσκου-όφελους για την πρόληψη του καρκίνου είναι ανεπαρκή και εκ τούτου δεν μπορεί να γίνουν σαφείς υποδείξεις. Έως σήμερα, η ασπιρίνη είναι το μοναδικό NSAID με ουσιαστική αποτελεσματικότητα και δεδομένα τοξικότητας που πληρεί τις προϋποθέσεις για ανάλυση ρίσκου-όφελους. Συνεπώς τέτοιες συζητήσεις επιτροπών είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Σε αυτή την αναφορά διατυπώνεται επίσης ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την ασπιρίνη στην πρόληψη του καρκίνου για να προσδιοριστεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, οι βέλτιστες ηλικίες έναρξης της θεραπείας και διάρκεια της θεραπείας, και οι υποπληθυσμοί που θα ωφεληθούν περισσότερο από μια τέτοια προσέγγιση. Απαιτούνται επίσης μεγάλες μελέτες για να εκτιμηθεί εάν η μακράς διάρκειας χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να εμποδίσει γαστρεντερικούς και άλλους καρκίνους.

Η χημειοπροφύλαξη του καρκίνου παχέως εντέρου είναι εφικτή αλλά απαιτούνται φάρμακα με περισσότερο ανεκτά προφίλ παρενεργειών από τα υπάρχοντα διαθέσιμα NSAIDs. Οι αναστολείς COX2, οι οποίοι θα πρέπει να έχουν ένα βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, αποτελούν έναν ιδανικό υποψήφιο για χρήση στην πρόληψη ή θεραπεία του καρκίνου παχέως εντέρου, εφόσον έχει παρατηρηθεί αυξημέ-

νη έκφραση του COX2 σε όλα τα στάδια της, πολλαπλών φάσεων, διαδικασίας καρκινογένεσης του καρκίνου παχέως εντέρου και σε άλλους συμπαγείς όγκους εξίσου.

Τρεις παγκόσμιες, πολυκεντρικές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες ελέγχου και placebo, στην δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου παχέως εντέρου, ξεκίνησαν κατά τα έτη 1999 και 2000. Στη μία μελέτη, την Adenoma Prevention with Celecoxib (APC), του National Cancer Institute, εντάχθηκαν 2.035 ασθενείς από 110 μέρη των ΗΠΑ, Ηνωμένου Βασιλείου, Καναδά και Αυστραλίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν celecoxib 200mg (586) ή 400mg (671) bid και στην ομάδα placebo (679). Στα πλαίσια της παρακολούθησης, το 89% και το 76% των ατόμων υποβλήθηκαν σε κολonosκόπηση μετά το 1ο έτος και 3ο έτος, αντίστοιχα.

Στους ασθενείς που έλαβαν celecoxib, η υποτροπή των πολυπόδων μειώθηκε κατά 33% και 45% σε ασθενείς που έλαβαν 400mg ή 800mg του φαρμάκου ($P<0.0001$). Το σχετικό ρίσκο των προχωρημένων αδενωμάτων μειώθηκε περαιτέρω κατά 57% και 66% σε ασθενείς που λάμβαναν τις δύο δοσολογίες ($P<0.0001$).

Στη δεύτερη μελέτη, στην οποία χορηγός ήταν η Pfizer, την Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP), αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του celecoxib (400mg qd) στην μείωση της επίπτωσης των σποραδικών αδενωμάτων του παχέως εντέρου. Στην μελέτη εντάχθηκαν 1.561 ασθενείς από 107 κέντρα από 32 χώρες. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε μια αναλογία 3:2 για celecoxib (933) και placebo (628), και διαχωρίστηκαν βάσει χρήσης ασπιρίνης (17%). Το 89% και 79% των συνολικών ατόμων υποβλήθηκε σε κολonosκόπηση με ή χωρίς αφαίρεση των πολυπόδων μετά το 1ο και 3ο έτος αντίστοιχα. Το celecoxib μείωσε την υποτροπή αδενωμάτων κατά ένα τρίτο μετά το 1ο και 3ο έτος ($P<0.001$). Η επίπτωση προχωρημένων αδενωμάτων μειώθηκε κατά 51%.

Στη τρίτη μελέτη, η οποία διενεργήθηκε από την Merck, την Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe), αξιολογήθηκε το rofecoxib 25mg qd σε σύγκριση με placebo. Στη μελέτη εντάχθηκαν 2.547 άτομα από 110

κέντρα, και παρατηρήθηκε μια μείωση του 25% στην υποτροπή πολυπόδων μετά το 1ο και 3ο έτος.

Ωστόσο, και οι τρεις μελέτες διακόπηκαν νωρίτερα απ' ό,τι είχε σχεδιαστεί εξαιτίας σημαντικής ανησυχίας για την αυξημένη καρδιοαγγειακή τοξικότητα. Η καρδιοαγγειακή τοξικότητα που παρατηρήθηκε στη μελέτη APPROVe ανάγκασε τη Merck να αποσύρει το rofecoxib από την αγορά.

Ωστόσο, και οι τρεις μελέτες διακόπηκαν νωρίτερα απ' ό,τι είχε σχεδιαστεί εξαιτίας σημαντικής ανησυχίας για την αυξημένη καρδιοαγγειακή τοξικότητα. Η καρδιοαγγειακή τοξικότητα που παρατηρήθηκε στη μελέτη APPROVe ανάγκασε τη Merck να αποσύρει το rofecoxib από την αγορά.

Στη μελέτη APC, η καρδιοαγγειακή τοξικότητα αυξήθηκε από 1.0% (n=7/679) στην ομάδα placebo σε 2.5% (n=16/685) και 3.4% για τις ομάδες του celecoxib (200mg bid & 400mg bid, αντίστοιχα) (P<0.01). Η αναλογία όλων των ασθενών που παρουσίασε καρδιοαγγειακή τοξικότητα στη μελέτη PreSAP αυξήθηκε από 1.9% (n=12/628) στην ομάδα placebo σε 2.5% (n=23/933) για την ομάδα του celecoxib (400mg qd) (P=NS).

Αναφορικά με την γαστρεντερική τοξικότητα του celecoxib στις μελέτες PreSAP και APC, δεν αναφέρθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων placebo και φαρμάκου κατά την τριετία. Επίσης, χαμηλή δόση ασπιρίνης (<100mg/d) συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο ποσοστό γαστρεντερικών επιπλοκών (hazard ratio [HR] 2.93). Τα αποτελέσματα των μελετών μετά την πάροδο των τεσσάρων ετών (APPROVe) και πέντε ετών (APC, PreSAP) δημοσιεύονται σε επιστημονικά συνέδρια. Ενδιαφέρον είναι ότι το φάρμακο είναι ακόμα αποτελεσματικό (στην μείωση της υποτροπής αδενωμάτων και ιδιαίτερα στα προχωρημένα αδενώματα), αλλά η καρδιοαγγειακή τοξικότητα συνεχίζει να υφίσταται και μετά δύο χρόνια από την διακοπή του φαρμάκου.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε από την US Preventive Services Task Force¹⁶, μια συστηματική ανασκόπηση για την διερεύνηση των οφελών και κινδύνων των NSAIDs και των αναστολέων COX-2, και στην οποία συμπεραίνεται ότι ενώ αυτοί οι παράγοντες μπορούν να μειώσουν την επίπτωση των αδενωμάτων και του καρκίνου παχέως εντέρου, σχετίζονται με σοβαρά καρδιοαγγειακά επεισόδια και γαστρεντερική τοξικότητα, και επομένως, η ζυγαριά οφέλους-ρίσκου δεν είναι υπέρ της χημειοπροφύλαξης σε άτομα μεσαίου ρίσκου.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε από την US Preventive Services Task Force¹⁶, μια συστηματική ανασκόπηση για την διερεύνηση των οφελών και κινδύνων των NSAIDs και των αναστολέων COX-2, και στην οποία συμπεραίνεται ότι ενώ αυτοί οι παράγοντες μπορούν να μειώσουν την επίπτωση των αδενωμάτων και του καρκίνου παχέως εντέρου, σχετίζονται με σοβαρά καρδιοαγγειακά επεισόδια και γαστρεντερική τοξικότητα, και επομένως, η ζυγαριά οφέλους-ρίσκου δεν είναι υπέρ της χημειοπροφύλαξης σε άτομα μεσαίου ρίσκου.

πτωση των αδενωμάτων και του καρκίνου παχέως εντέρου, σχετίζονται με σοβαρά καρδιοαγγειακά επεισόδια και γαστρεντερική τοξικότητα, και επομένως, η ζυγαριά οφέλους-ρίσκου δεν είναι υπέρ της

χημειοπροφύλαξης σε άτομα μεσαίου ρίσκου. Μπορεί, βέβαια, τώρα να υπάρχει μια σαφής απάντηση στο βασικό ερώτημα, όμως αρκετοί παράμετροι (ορθή επιλογή ασθενή, βέλτιστη δοσολογία

και διάρκεια, βέλτιστη μέθοδο screening) δεν έχουν ακόμα απαντηθεί.

Οι περισσότεροι καρκίνοι εξελίσσονται μέσω της δράσης πολλαπλών μονοπατιών που περιλαμβάνουν COX2, κατενίνη Wnt-β, πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα (MAPK), κυτοκίνες και σηματοδότηση αυξητικών παραγόντων. Φάρμακα που εμποδίζουν αρκετά μονοπάτια ταυτόχρονα μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά ως χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες¹⁵.

Οι υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (RTKs) ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση, και υπερεκφράζονται σε πολλούς διηθητικούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του ΚΓΠΕ. Κατ' επέκταση, οι RTKs και τα συνδεδεμένα μόρια τους αποτελούν ελκυστικούς μοριακούς στόχους, είτε για άμεση τροποποίηση ή έμμεσο έλεγχο των επιδράσεών τους και των μονοπατιών σηματοδότησης τους.

Ο EKB-569, ένας αναστρέψιμος αναστολέας του EGFR, φαίνεται να είναι υψηλά προστατευτικός ενάντια σε εντερική νεοπλασία σε ποντίκια με ArcMin/+. Έτσι, τα ποντίκια που δεν έλαβαν θεραπεία ανέπτυξαν πολύποδες ενώ σχεδόν τα μισά από αυτά που τους χορηγήθηκε ο EKB-569 σε συνδυασμό με sulindac δεν ανέπτυξαν πολύποδες¹⁷. Ομοίως, μια άλλη μελέτη, έδειξε ότι η αναστολή του insulin growth factor-1 receptor tyrosine kinase (IGF-IR-TK) αποτελεί μια υποσχόμενη νέα προσέγγιση στα πλαίσια θεραπευτικών στρατηγικών για τον καρκίνο παχέως εντέρου, ως

μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό¹⁸. Μονοκλωνικά αντισώματα anti-EGFR και άλλοι αναστολείς υποδοχέων μικρού μοριακού βάρους, μόνα ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, βρίσκονται υπό αξιολόγηση στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου παχέως εντέρου.

Ο PPAR γ , είναι ένας υποδοχέας πυρηνικής ορμόνης που παρέχει έναν άμεσο σύνδεσμο μεταξύ του μεταβολισμού λιπαρών οξέων και ελέγχου της γονιδιακής μεταγραφής. Η ενεργοποίηση των μονοπατιού PPAR γ σε καρκινικά κύτταρα παχέως εντέρου έχει ισχυρές αντι-πολλαπλασιαστικές επιδράσεις, υποδεικνύοντας ότι αυτός ο υποδοχέας πυρηνικής ορμόνης μπορεί να προσφέρει ένα νέο στόχο στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου παχέως εντέρου¹⁹.

Ο ER έχει υποδειχθεί ως ένας πιθανός στόχος για την χημειοπροφύλαξη του καρκίνου παχέως εντέρου βάσει μελετών επιτήρησης και τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν διερευνήσει την επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στο ρίσκο για ΚΠΕ. Στη μελέτη Women's Health Initiative 16.608 μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες, ηλικίας 50-79 ετών, τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν ένα συνδυασμό οιστρογόνων (0.625mg/day) και μεδροξυπρογεστερόνη (2.5mg/day) ή placebo. Στην μελέτη καταγράφηκαν 43 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου παχέως εντέρου στην ομάδα που λάμβανε ορμόνες και 72 περιπτώσεις στην ομάδα placebo (odds ratio [OR] 0.56, 95%, confidence interval [CI] 0.38-0.81; p=0.003). Οι καρκίνοι παχέως εντέρου που κατεγράφησαν στην ομάδα που έλαβε ορμόνες είχαν παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά και grade με αυτά της ομάδας placebo αλλά με μεγαλύτερο αριθμό δετικών λεμφαδένων και πιο προχωρημένο στάδιο. Η μελέτη συμπέρανε ότι η σχετικά μικρή διάρκεια χρήσης οιστρογόνων συν προγεστίνης συσχετίζεται με ένα μειωμένο ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου²⁰. Μια άλλη μελέτη διερεύνησε την συσχέτιση της μετεμμηνοπauσιακής ορμονοθεραπείας με τα αδενώματα και το καρκίνο του παχέως εντέρου σε μια προοπτική μελέτη περιστατικών-μαρτύρων. Η μελέτη Nurses' Health Study, συμπεριέλαβε 59.002 μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες και έδειξε ότι η τρέχουσα

χρήση μετεμμηνοπauσιακών ορμονών σχετίστηκε με ένα μειωμένο ρίσκο για ΚΠΕ (σχετικό ρίσκο [RR] 0.65, 95% CI 0.50-0.83). Αυτή η συσχέτιση εξασθενούσε σε πρώην χρήστες (RR 0.84, 95% CI 0.67-1.05) και χάθηκε 5 έτη μετά την παύση χρήσης ορμονών (RR 0.92, 95% CI 0.70-1.21)²¹.

Επιγενετικές αλλαγές μπορεί να αναστραφούν με την χρήση μορίων χαμηλού βάρους, και κατ' επέκταση αποτελούν υποσχόμενους στόχους για την ανάπτυξη φαρμάκων χημειοπροφύλαξης²². Η ικανότητα των HDACs να τροποποιήσουν το επιγονιδίωμα βρίσκεται υπό διερεύνηση. Αυτά τα φάρμακα προκαλούν αναστολή του κυτταρικού κύκλου, απόπτωση, και /ή διαφοροποίηση σε μεταλλαγμένα κύτταρα in vitro.

Επιλογή ασθενών

Στις περισσότερες μελέτες ο παράγοντας πρόληψης ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην πρόληψη προχωρημένων αδενωμάτων υψηλού ρίσκου καθώς και αδενωμάτων σε άτομα υψηλού ρίσκου. Σε κάποια άτομα, υποτροπή των πολυπόδων συνέβη παρά την βέλτιστη επιτήρηση με κολonosκόπηση (έως 4 κατά την διάρκεια 5 ετών) υπογραμμίζοντας το γεγονός ότι μόνο η χρήση κολonosκόπησης μπορεί να μη είναι επαρκής σε άτομα υψηλού ρίσκου και σε αδενώματα υψηλού ρίσκου, και ότι ένας χημειοπροφυλακτικός παράγοντας μπορεί να έχει περαιτέρω αξία. Επίσης, αυτές οι μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς που ανέπτυξαν αδενώματα παρά την χρήση χημειοπροφυλακτικού παράγοντα, είχαν λιγότερα και μικρότερα αδενώματα από αυτά που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας placebo. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό διότι τα μικρά σωληνοειδή αδενώματα δεν έχουν πολλές πιθανότητες να εξελιχθούν σε κακοήθεια.

Διάρκεια της θεραπείας

Το ποσοστό υποτροπής πολυπόδων φαίνεται να μειώνεται με την ίδια έκταση, μετά το 1ο και 3ο έτος θεραπείας στις περισσότερες μελέτες χημειοπροφύλαξης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένα έτος θεραπείας μπορεί να είναι επαρκής για την πρόληψη της υποτροπής των πολυπόδων. Δεδομένου ότι είναι αρκετά πιθανό η θεραπεία μικρότερης διάρκειας να μπορεί να μειώσει την τοξικότητα από την θεραπεία, οι

χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες θα πρέπει θεωρητικά να διατηρούν τη αντικαρκινική τους επίδραση και να μειώνουν τις παρενέργειες τους, και ιδιαίτερα τις καρδιαγγειακές και γαστρεντερικές τοξικότητες.

Για να προσπεράσουμε τα πιθανά οφέλη της χημειοπροφύλαξης, πρέπει να συνεχίσουμε να αποδεχόμαστε ένα υψηλότερο από το κανονικό ποσοστό θανάτου από ΚΠΕ σε πληθυσμούς ασθενών που δεν είναι ακόμα πλήρως συμμορφωμένοι με το screening για καρκίνο παχέως εντέρου.

Βρισκόμαστε στην αρχή της κατανόησης του σχηματισμού πρώιμων καρκίνων έτσι ώστε να μας επιτρέπεται η ανάπτυξη χημειοπροφυλακτικών θεραπειών βασισμένες σε μηχανισμούς. Η προώθηση της πρόληψης του καρκίνου παχέως εντέρου απαιτεί καλύτερη κατανόηση των μοριακών τροποποιήσεων που σχετίζονται με την δημιουργία πρώιμων καρκίνων, και που μπορεί να αποτελέσουν στόχους φαρμακευτικής παρέμβασης, καθώς και αναγνώρισης μεμονωμένων παραγόντων που εμπλέκονται στο ρίσκο για καρκίνο, και στην τοξικότητα από την θεραπεία, ώστε αυτές οι παρεμβάσεις να βελτιστοποιούνται²³.

Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί σημαντικοί τροποποιητές που μπορούν να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της συγκρινόμενης αποτελεσματικότητας και τοξικότητας των παραγόντων χημειοπροφύλαξης, και ιδιαίτερα, στην χρήση άλλων φαρμάκων και πολυμορφισμών σε σημαντικές πρωτεΐνες (ένζυμα μεταβολισμού) που σχετίζονται με την υποβάθμιση των φαρμάκων.

Εξατομικευμένη πρόληψη

Όταν είναι εφικτό, η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να εξατομικεύεται, π.χ. χρήση δεδομένης θεραπείας βάσει των μεταβολικών χαρακτηριστι-

Για να προσπεράσουμε τα πιθανά οφέλη της χημειοπροφύλαξης, πρέπει να συνεχίσουμε να αποδεχόμαστε ένα υψηλότερο από το κανονικό ποσοστό θανάτου από ΚΠΕ σε πληθυσμούς ασθενών που δεν είναι ακόμα πλήρως συμμορφωμένοι με το screening για καρκίνο παχέως εντέρου. Βρισκόμαστε στην αρχή της κατανόησης του σχηματισμού πρώιμων καρκίνων έτσι ώστε να μας επιτρέπεται η ανάπτυξη χημειοπροφυλακτικών θεραπειών βασισμένες σε μηχανισμούς.

Πράγματι, η επίδραση της ασπιρίνης διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την έκφραση του COX2²⁴. Ο Chan και συν²⁵ ανέφερε πρόσφατα ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης μείωσε το ρίσκο για καρκίνο παχέως εντέρου σε καρκίνους που εξέφραζαν COX2, αλλά όχι σε καρκίνους με χαμηλή ή απύουσα έκφραση COX2. Αυτή η προστατευτική επίδραση σε καρκίνους που παρουσίαζαν υπερέκφραση του COX2, ήταν ιδιαίτερα ισχυρή σε ταυτόχρονη αύξηση της δόσης και της διάρκειας χρήσης της ασπιρίνης. Τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε καρκίνους με χαμηλή ή απύουσα έκφραση του COX2.

παχέως εντέρου σε καρκίνους που εξέφραζαν COX2, αλλά όχι σε καρκίνους με χαμηλή ή απύουσα έκφραση COX2. Αυτή η προστατευτική επίδραση σε καρκίνους που παρουσίαζαν υπερέκφραση του COX2, ήταν ιδιαίτερα ισχυρή σε ταυτόχρονη αύξηση της δόσης και της διάρκειας χρήσης της ασπιρίνης. Τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε καρκίνους με χαμηλή ή απύουσα έκφραση του COX2.

Ο πολυμορφισμός στους στόχους των NSAIDs ή των ενζύμων μεταβολισμού μπορεί να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των NSAIDs και/ή την τοξικότητα²⁶. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία για τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου - φαρμάκου μεταξύ της χρήσης NSAID και πολυμορφισμών είναι πολύ περιορισμένη και οι περισσότερες μελέτες είχαν περιορισμένο αριθμό δειγμάτων. Η αξιόπιστη ανίχνευση των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-NSAID θα απαιτήσει μεγαλύτερους αριθμούς δειγμάτων, σταθερούς ορισμούς χρήσης NSAID, και αξιολόγηση από μόνον σε κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης²⁷.

Συνδυασμένη θεραπεία

Παρόλο που κάποιοι παράγοντες μόνοι τους έχουν πιθανά οφέλη, η χημειοπροφυλακτική τους επίδρα-

κών ενός ατόμου και του μοριακού προφίλ της βλάβης. Για παράδειγμα, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα NSAIDs και η ασπιρίνη αποτρέπουν την καρκινογένεση του καρκίνου παχέως εντέρου δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Εάν οι παράγοντες επιδρούν κυρίως μέσω της αναστολής του COX2, τότε η χρήση τους θα μειώσει επιλεκτικά το ρίσκο όγκων που υπερεκφράζουν το COX2. Πράγματι, η επίδραση της ασπιρίνης διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την έκφραση του COX2²⁴. Ο Chan και συν²⁵ ανέφερε πρόσφατα ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης μείωσε το ρίσκο για καρκίνο

ση σε κλινικές μελέτες είναι μέτρια, και/ή παρουσιάζουν ένα προφίλ ανεπίτρεπτης τοξικότητας²⁴. Ο συνδυασμός διαφορετικών παραγόντων σε χαμηλές δόσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικός στην αύξηση της επίδρασης και στην μείωση της τοξικότητας. Σε μοντέλα ζώων με εσπιακές δυσπλαστικές κρύπτες (aberrant crypt foci, ACF), παρατηρήθηκε μια μεγαλύτερη μείωση του αριθμού των ACF σε ποντίκια που λάμβαναν στατίνες και sulindac σε σύγκριση με την χρήση αυτών των φαρμάκων μεμονωμένα^{28,29}. Μια άλλη μελέτη αναφέρει ότι η συνδυασμένη θεραπεία αποτελούμενη από πυροξικάμη και difluoromethylornithine (DFMO) ήταν πολύ περισσότερο αποτελεσματική από τον κάθε παράγοντα ξεχωριστά³⁰. Ο συνδυασμός της κουρκουμίνης με χαμηλές δόσεις celecoxib (2-5μΜ) ήταν επίσης ιδιαίτερα ισχυρός. Αυτή η συνέργεια είναι πολύ σημαντική κλινικά αφού μπορεί να επιτευχθεί σε ανθρώπινο ορό ακολουθώντας τυπικές αντιφλεγμονώδης ή αντινεοπλαστικές δοσολογίες του celecoxib (200-400mg ημερησίως)³¹.

Ακολουθώντας αυτά τα αποτελέσματα σε προκλινικό επίπεδο, συνδυαστικές θεραπείες βρίσκονται υπό μελέτη. Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη για την επίδραση του celecoxib με ή χωρίς DFMO σε ασθενείς με FAP βρίσκεται υπό εξέλιξη στο MD Anderson Cancer Center σε συνεργασία με το NCI. Σε μια άλλη μελέτη φάσεως III διερευνάται το DFMO σε συνδυασμό με το sulindac σε ασθενείς με ιστορικό σποραδικών αδενωμάτων³². Σε αυτή τη placebo - ελεγχόμενη μελέτη, ένας συνδυασμός χαμηλής δόσης DFMO (500mg) και sulindac (150mg) χορηγούνταν εφάπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ιστορικό σποραδικών αδενωμάτων. Η διάρκεια της μελέτης είχε καθοριστεί για τρία χρόνια, μετά όμως την πρώτη προκαταρκτική ανάλυση, το Data Safety Monitoring Board πρότεινε να διακοπεί η μελέτη διότι ήδη είχε πετύχει τον βασικό της στόχο. Στην ομάδα της θεραπείας, το

12.3% είχε αναπτύξει τουλάχιστον ένα αδένωμα σε σύγκριση με το 41.1% στην ομάδα placebo, το οποίο εκπροσωπούσε μια μείωση του ρίσκου κατά 70%. Η διαφορά ήταν ακόμα πιο έντονη για τα προχωρημένα αδενώματα (μείωση του RR κατά 92%) παρόλο που καταγράφηκε μόνο ένας μικρός αριθμός προχωρημένων βλαβών (11 έναντι 1, 8.5% έναντι 0.7%). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε σοβαρές παρενέργειες.

Συμπεράσματα

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων και της μεγάλης διάρκειας παρακολούθησης που απαιτείται για την επίτευξη του στόχου, οι μελέτες χημειοπροφύλαξης είναι ιδιαίτερα δαπανηρές και αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση.

Το ζήτημα με το COX2 έχει επιδείξει ότι η χορήγηση ενός παράγοντα για μακρύ χρονικό διάστημα είναι απρόβλεπτο και μπορεί να οδηγήσει σε παύση φαρμάκων για τα οποία έχουν επενδυθεί εκατομμύρια ευρώ για την ανάπτυξή τους. Προκλινικές μελέτες και βασική έρευνα απαιτείται για την καθοδήγηση προς την καλύτερη επιλογή φαρμάκου για περαιτέρω μελέτη και για τον προσδιορισμό ιδανικών ενδιάμεσων υποκατάστατων δεικτών.

Εν τω άμα, για τον καρκίνο του παχέως εντέρου, ο μόνος εγκεκριμένος χημειοπροφυλακτικός παράγοντας είναι το celecoxib και αυτός, μόνο για ασθενείς υψηλού ρίσκου με FAP. Το sulindac, επίσης, έχει επι-

δείξει επανειλημμένως αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον τομέα. Πάντως, λόγω της υψηλής επίπτωσης γαστρεντερικής τοξικότητας που σχετίζεται με το sulindac, τα οφέλη του θα πρέπει να σταθμιστούν με τα ρίσκα. Οι ασθενείς με FAP είναι συνήθως νεαρά άτομα με ελάχιστους καρδιαγγειακούς κινδύνους, και με 100% πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου παχέως εντέρου. Συνεπώς, αντιπροσωπεύουν μια ιδανική ομάδα για λήψη αναστολέων COX2.

Σε αυτή τη placebo - ελεγχόμενη μελέτη, ένας συνδυασμός χαμηλής δόσης DFMO (500mg) και sulindac (150mg) χορηγούνταν εφάπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ιστορικό σποραδικών αδενωμάτων. Η διάρκεια της μελέτης είχε καθοριστεί για τρία χρόνια, μετά όμως την πρώτη προκαταρκτική ανάλυση, το Data Safety Monitoring Board πρότεινε να διακοπεί η μελέτη διότι ήδη είχε πετύχει τον βασικό της στόχο. Στην ομάδα της θεραπείας, το 12.3% είχε αναπτύξει τουλάχιστον ένα αδένωμα σε σύγκριση με το 41.1% στην ομάδα placebo, το οποίο εκπροσωπούσε μια μείωση του ρίσκου κατά 70%. Η διαφορά ήταν ακόμα πιο έντονη για τα προχωρημένα αδενώματα (μείωση του RR κατά 92%) παρόλο που καταγράφηκε μόνο ένας μικρός αριθμός προχωρημένων βλαβών (11 έναντι 1, 8.5% έναντι 0.7%). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε σοβαρές παρενέργειες.

Συμπληρωματικά στα οφέλη έναντι των κινδύνων στην θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες, όποια πολιτική υγείας που στοχεύει στην χημειοπροφύλαξη, θα πρέπει να λάβει υπόψη το κόστος του φαρμάκου και το κόστος των παρενεργειών που σχετίζονται με την μακράς διάρκειας θεραπεία. Μελέτες που συγκρίνουν τη χρόνια χρήση των NSAIDs, συμπεριλαμβανομένου της ασπιρίνης^{33,34} και των αναστολέων COX2³⁵ με κολονοσκόπηση κάθε 10 χρόνια για την πρόληψη του καρκίνου παχέως εντέρου, αναφέρουν ότι η χρήση τους στην πρόληψη του καρκίνου παχέως εντέρου σώζει λιγότερες ζωές σε υψηλότερα κόστη, πριν καν ακόμα συνειδητοποιηθούν οι κίνδυνοι από τους αναστολείς COX2. Αυτό καθιστά το screening με την κολονοσκόπηση μια στρατηγική με καλύτερη σχέση κόστους - οφέλους στην πρόληψη του καρκίνου παχέως εντέρου. Είναι σημαντικό να βρεθεί η σωστή δέση των χημειοπρο-

φυλακτικών παραγόντων στην πρόληψη του καρκίνου. Είναι πιθανό η χημειοπροφύλαξη να επιμηκύνει τα χρονικά διαστήματα που απαιτούνται μεταξύ των κολονοσκοπήσεων ή να αντικαταστήσει τις κολονοσκοπήσεις σε ασθενείς που αρνούνται ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε αυτές. Πιθανά, οι βέλτιστες συνθήκες που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η χημειοπροφύλαξη να είναι μόνο για ασθενείς υψηλού ρίσκου με προχωρημένα αδενώματα. Σε αυτή την περίπτωση η υποτροπή των πολυπόδων αγγίζει το 50% ακόμα και όταν τα διαστήματα μεταξύ των κολονοσκοπήσεων μειώνονται (1-3 έτη)^{36,37}. Απόδειξη αυτής της θεωρίας έχει επιτευχθεί, και στο μέλλον θα πρέπει να προσανατολιστούμε στην εύρεση του ιδανικού φαρμάκου και τρόπων κατηγοριοποίησης των ατόμων ώστε να προσδιορίζουμε ποιος θα ωφεληθεί περισσότερο και ποιος θα ζημιωθεί λιγότερο.

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
2. Cancer Facts & Figures 2008. American Cancer Society
3. Takayama T, Goji T, Taniguchi T, Inoue A. Chemoprevention of colorectal cancer - experimental and clinical aspects. *J Med Invest* 2009; 56:1-5
4. Arber N, Levin B. Chemoprevention of colorectal neoplasia: the potential for personalized medicine. *Gastroenterology* 2008;134:1224-37
5. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-52
6. Wolf MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-99
7. Akarca US. Gastrointestinal effects of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Pharm Des* 2005;11:1779-93
8. Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Curr Opin Investig Drug* 2008;9:1151-6
9. Jacobs EJ, Thun MD, Bain EB, Rodriguez C, et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:608-15
10. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer, The Women's HEALTH Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:47-55
11. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low - dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1220-4
12. Flossmann E, Rothwell PM. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long - term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13
13. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6
14. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54
15. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009;501-7
16. Rostom A, Dube C, Lewin G, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Non steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007;146:379-89
17. Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, et al. Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. *Nat Med* 2000;6:1024-8
18. Hopfner M, Sutter AP, Huether A, Baradari V, Scherubl H. Tyrosine kinase of insulin-like growth factor receptor

- as target for novel treatment and prevention strategies of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:5635-43
19. Brockman JA, Gupta RA, Dubois RN. Activation of PPARgamma leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 1998;115:1049-55
 20. Chlebowski RT, Wactawski - Wende J, Ritenbaugh C, et al. Women's Health initiative Investigators: Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004
 21. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12
 22. Kopelovich L, Crowell JA, Fay JR. The epigenome as a target for cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1747-57
 23. Hawk E, Vinder JL. The adenoma prevention with celecoxib and prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trials: stepping stones to progress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 15:185-7
 24. Arber N. Cyclooxygenase -2 inhibitors in colorectal cancer prevention: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1852-7
 25. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131-42
 26. Ulrich CM, Bigler J, Potter JD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics. *Nat Rev Cancer* 2006;6:130-40
 27. Cross JT, Pool EM, Ulrich CM. A review of gene-drug interactions for non steroidal anti-inflammatory drug use in preventing colorectal neoplasia. *Pharmacogenomics J* 2008;8:237-47
 28. Agarwal B, Rao CV, Bhendwal S, et al. Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac. *Gastroenterology* 1999;117:838-47
 29. Reddy BS, Wang CS, Kong AN, et al. Prevention of azoxymethane-induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatin, aspirin, and celecoxib in F344 rats. *Cancer Res* 2006;66:4542-6
 30. Jacoby RF, Cole CE, Hawk ET, et al. Urodeoxycholate/Sulindac combination treatment effectively prevents intestinal adenomas in a mouse model of polyposis. *Gastroenterology* 2004;127:838-44
 31. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase -2 inhibitors versus non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcome in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751-6
 32. Zell JA, Pelot D, Chen WP, McLaren CE, Gerner EW, Meyskens FL. Risk of cardiovascular events in a randomized placebo-controlled, double - blind trial of difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009;2:209-12
 33. Ladabaum U, Chopra CL, Huang G, Scheiman JM, Chernew ME, Frederick AM. Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:769-81
 34. Suleiman S, Rex DK, Sonnenberg A. Chemoprevention of colorectal cancer by aspirin: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2002;122:78-84
 35. Ladabaum U, Scheiman JM, Fendrick AM. Potential effect of cyclooxygenase-2-specific inhibitors on the prevention of colorectal cancer: a cost - effectiveness analysis. *Am J Med* 2003;114:546-54
 36. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-95
 37. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-84

Η ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΝΑ ΕΠΕΓΧΕΙ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

THE CAPACITY OF THE IMMUNE SYSTEM TO CONTROL CANCER

¹Π. Γκινόπουλος, ²Κ. Λέτσας, ³Π. Ηλιόπουλος, ⁴Σ. Περουκίδης

¹Μ.ΧΜΘ- Ογκολογικό, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

²Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Αιγίου

³Ακτινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

⁴Παθολόγος - Ογκολόγος, Πάτρα

¹P. Ginopoulos, ²K.Letsas, ³P. Hliopoulos, ⁴S. Peroukidis

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Saint Andreas

²Dept of Internal Medicine, General Hospital of Aigio

³Radiology Dept, General Hospital of Saint Andreas

⁴Clinical Oncologist, Patras, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία του καρκίνου μέσω διέγερσης του ανοσοποιητικού με τη χρήση κυτοκινών και θεραπευτικού εμβολιασμού, έχει διερευνηθεί επί αρκετές δεκαετίες αλλά με περιορισμένη επιτυχία μέχρι σήμερα. Η περιορισμένη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία είναι ένα παράδοξο φαινόμενο καθώς πειστικά πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν πλέον έντονα ότι το ανοσοποιητικό σύστημα κατέχει έναν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του καρκίνου. Η έννοια της επιτήρησης από το ανοσοποιητικό σύστημα είχε εγκαταλειφθεί για περισσότερο από τριάντα χρόνια, ουσιαστικά για λάθος λόγους. Στο άρθρο περιγράφονται δεδομένα και επανεκτίμηση της θεωρίας της ανοσοεπιτήρησης που μοντελοποιείται και προσπαθεί να ανοίξει νέους ορίζοντες στα σκοτεινά ακόμη όρια της ανοσοεπάρκειας.

Λέξεις κλειδιά: ανοσοεπιτήρηση, ανοσολογική επάρκεια, ανταπόκριση

ABSTRACT

Immunostimulatory cancer treatment, using cytokines and therapeutic vaccination has been investigated for several decades with limited success. The poor response to immunotherapy is a paradox as convincing experimental and clinical data strongly indicate now that the immune system plays a major role in cancer control. The immune surveillance concept was abandoned for more than thirty years mainly for wrong reasons. The present article presents data and reevaluation of the immune surveillance concept which is modeled and focus to open new horizons in the dark boundaries of immunoefficiency

Key words: immunesurveillance, immunoefficiency, response

Η έννοια¹ της επιτήρησης από το ανοσοποιητικό σύστημα είχε εγκαταλειφθεί για περισσότερο από τριάντα χρόνια, ουσιαστικά για λάθος λόγους. Η αναμενόμενη αύξηση της επίπτωσης κακοηθών όγκων σε ανοσοκατεσταλμένα ζώα (πειραματόζωα) δεν επιβεβαιώθηκε ποτέ. Είναι ξεκάθαρο πλέον ότι αυτά τα μοντέλα ζώων, στην πραγματικότητα δεν ήταν ουσιαστικά ανοσοκατεσταλμένα, αλλά αντίθετα ήταν ικανά να παρουσιάσουν μια σημαντική αντικαρκινική ανοσοποιητική αντίδραση.

Όταν αργότερα μελετήθηκαν, ουσιαστικά ανοσοκατεσταλμένα πειραματόζωα με γονότυπο Stat1^{-/-}, IFN γ R^{-/-} ή RAG 2, η επίπτωση των όγκων και η ανοσογονικότητα των καρκίνων που αναπτύσσονταν σε τέτοια ζώα, κατέδειξαν σοβαρά την ύπαρξη μιας αντικαρκινικής αντίδρασης που υλοποιείται μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος, με ικανότητα να ελέγχει την ανάπτυξη του καρκίνου. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αναπτύχθηκε το ανοσοδιασκευαστικό μοντέλο² με μια φάση πρώιμης εξουδετέρωσης (εξουδετέρωση των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα), ακολουθούμενη από μια φάση ισορροπίας (μια φάση ισορροπίας όπου η ανάπτυξη του όγκου ελέγχεται ακόμα από το ανοσοποιητικό σύστημα) και μια φάση απόδρασης (όπου ο όγκος αναπτύσσεται βαθμιαία).

Η σημασία του ελέγχου του καρκίνου μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος, υποστηρίζεται περαιτέρω, από την συχνά παρατηρούμενη θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόγνωσης⁸⁻¹² και των λεμφοκυττάρων που διηθούν το καρκίνωμα (TIL), και από μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ανοσοκατασταλτικών κυττάρων, όπως τα ρυθμιστικά T-κύτταρα, και της πρόγνωσης.

Η σημασία του ελέγχου του καρκίνου μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος, υποστηρίζεται περαιτέρω, από την συχνά παρατηρούμενη θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόγνωσης⁸⁻¹² και των λεμφοκυττάρων που διηθούν το καρκίνωμα (TIL), και από μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ανοσοκατασταλτικών κυττάρων, όπως τα ρυθμιστικά T-κύτταρα, και της πρόγνωσης.

Η απουσία ουσιαστικής επίπτωσης αδενοκαρκινωμάτων και πλακωδών καρκινωμάτων σε θεραπευτικά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς για μεταμόσχευση οργάνων, θεωρήθηκε άλλο ένα σοβαρό στοιχείο έναντι της θεωρίας επιτήρησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Φαίνεται πλέον ότι αυτοί οι τύποι καρκίνου, σε πρώιμο στάδιο, έχουν την ικανότητα να αδρανολογούν και να προκαλούν χαμηλή αντίδραση της αντικαρκινικής ανοσοποιητικής δράσης. Σημαντικοί ανοσοποιητικοί παράμετροι, όπως η παρουσία

δενδριτικών κυττάρων³, η έκφραση της αλυσίδας ζ του υποδοχέα T- κυττάρων⁴ και η έκφραση του CD28⁵, ήταν συχνά απορυθμισμένοι στον φρουρό λεμφαδένα, ακόμα και σε απουσία λεμφαδενικής μετάστασης. Ομοίως, παρατηρήθηκε η απουσία⁶ έκφρασης αρκετών υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας επί των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού σταδίου II. Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ πρόγνωσης⁷ και παρουσίας ρυθμιστών T-κυττάρων σε πρώιμο στάδιο.

Κατά συνέπεια, η περαιτέρω θεραπευτική ανοσοκαταστολή σε αυτούς του καρκίνους δεν θα μετέβαλλε την πορεία της νόσου.

Η σημασία του ελέγχου του καρκίνου μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος, υποστηρίζεται περαιτέρω, από την συχνά παρατηρούμενη θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόγνωσης⁸⁻¹² και των λεμφοκυττάρων που διηθούν το καρκίνωμα (TIL), και από μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ανοσοκατασταλτικών κυττάρων, όπως τα ρυθμιστικά T- κύτταρα, και της πρόγνωσης⁷⁻¹⁵. Συγκεκριμένα, η αναλογία μεταξύ των τελεστών κυττάρων και των κατασταλτικών

κυττάρων μπορεί να έχει προγνωστική αξία¹⁶.

Ο προσδιορισμός των σημαντικών παραμέτρων του ανοσοποιητικού που σχετίζονται με την εξέλιξη του όγκου μπορεί να προσφέρει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες. Ο Clincy και συν¹⁷ υπέδειξε ότι αυτή η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο, συνοδευόμενη από ενισχυμένη ικανότητα να παράγει ιντερλευκίνη-6 (IL-6), σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε ριζικό χειρουργείο. Κανένας θάνατος από τη νόσο δεν σημειώθηκε στην ομάδα με νόσο σταδίου III με φυσιολογική παραγωγή IL-6. Ομοίως, ο Galon και συν¹⁸ υπέδειξε ότι οι ανοσοποιητικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα T-

κύτταρα σχετίζονται σθεναρά με την πρόγνωση σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο. Θα μπορούσε λοιπόν να διατυπωθεί η άποψη ότι από αυτές τις ανοσοποιητικές παραμέτρους, αναγνωρίστηκε μια υπο-ομάδα καρκίνων με καλή πρόγνωση, και ότι η καλή πρόγνωση δεν οφείλεται στον έλεγχο του καρκίνου μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η έγκαιρη εκτομή ενός καρκίνου προσδίδει ιδιαίτερη βαρύτητα στη πιθανότητα να επιτευχθεί ίαση. Κατά συνέπεια, καρκίνοι με καλή πρόγνωση που αναγνωρίστηκαν μέσω αυτών των ανοσοποιητικών εξετάσεων, θα μπορούσαν να έχουν αποφύγει τον έλεγχο υλοποιούμενο μέσω του ανοσοποιητικού εάν είχαν αφεθεί να αναπτυχθούν. Η προγνωστική αξία των ανοσοποιητικών παραμέτρων, που αναφέρθηκαν στις παραπάνω μελέτες, θεωρήθηκε ανώτερη από τις πληροφορίες που είχαν συλλεχθεί από την κλασική ταξινόμηση TNM για την πρόγνωση. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ιδιαίτερα την σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος στον έλεγχο του καρκίνου.

Το ανοσοδιασκευαστικό μοντέλο προβλέπει ότι έχουν επισυμβεί σημαντικές αλλαγές όταν οι όγκοι προχωρούν από την φάση ισορροπίας στην φάση απόδρασης. Έχει επιδειχθεί σε μοντέλα ζώων ότι οι ανοσολογικά διαμορφωμένοι όγκοι είναι λιγότερο ανοσογονικοί, καθώς και ότι η ανοσοκαταστολή έχει σημαντικό ρόλο κατά την είσοδο των όγκων στην φάση απόδρασης¹⁹. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι εμφανές ότι το ανοσοποιητικό σύστημα συνεχίζει να κατέχει ιδιαίτερη βαρύτητα στον έλεγχο του καρκίνου. Όταν οι όγκοι μεταβαίνουν από την φάση ισορροπίας στην φάση απόδρασης επισυμβαίνουν αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα, με μια σταδιακή αύξηση της ανοσοκαταστολής που σχετίζεται με τον καρκίνο. Μόνο η υπο-ομάδα ασθενών

Ο Clincy και συν¹⁷ υπέδειξε ότι αυτή η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο, συνοδευόμενη από ενισχυμένη ικανότητα να παράγει ιντερλευκίνη-6 (IL-6), σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο που έχουν υποβληθεί σε ριζικό χειρουργείο. Κανένας θάνατος από τη νόσο δεν σημειώθηκε στην ομάδα με νόσο σταδίου III με φυσιολογική παραγωγή IL-6.

που συνεχίζει να έχει περιορισμένη ανοσοκαταστολή με κάποιες εναπομείνουσες ουσιαστικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού, θα έχουν την ικανότητα να ανταποκριθεί στην ανοσοθεραπεία. Το ποσοστό ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία, κατ'επέκταση, θα είναι χαμηλό καθώς η πλειοψηφία των ασθενών με προοδευτικά αναπτυσσόμενους μεταστατικούς καρκίνους έχουν ιδιαίτερα βαρύνουσα ανοσοκαταστολή για να ανταποκριθούν. Αυτή η άποψη είναι συμβατή με μια επαναλαμβανόμενη παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης λεμφοκυττάρων που διηθούν το καρκίνωμα^{20,22} ή γονιδιακής υπογραφής σε βιοψίες όγκων που έχουν ληφθεί πριν την θεραπεία²³, και της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία.

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει την ικανότητα να ελέγχει τον καρκίνο. Γιατί τότε δεν αποφέρει τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα;

Το ανοσοποιητικό είναι επακριβώς συντονισμένο να ανιχνεύει και να εκριζώνει ξένες δομές, «non self»,

Το ανοσοδιασκευαστικό μοντέλο προβλέπει ότι έχουν επισυμβεί σημαντικές αλλαγές όταν οι όγκοι προχωρούν από την φάση ισορροπίας στην φάση απόδρασης. Έχει επιδειχθεί σε μοντέλα ζώων ότι οι ανοσολογικά διαμορφωμένοι όγκοι είναι λιγότερο ανοσογονικοί, καθώς και ότι η ανοσοκαταστολή έχει σημαντικό ρόλο κατά την είσοδο των όγκων στην φάση απόδρασης¹⁹. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι εμφανές ότι το ανοσοποιητικό σύστημα συνεχίζει να κατέχει ιδιαίτερη βαρύτητα στον έλεγχο του καρκίνου.

Το ανοσοποιητικό είναι επακριβώς συντονισμένο να ανιχνεύει και να εκριζώνει ξένες δομές, «non self», και, την ίδια στιγμή, να αποφεύγει την υπερβολική αντίδραση με την καταστροφή φυσιολογικών ιστών προκαλώντας αυτοάνοσες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους. Αυτοί οι εκτεταμένοι κατασταλτικοί μηχανισμοί ελέγχου, εάν προκληθούν παθολογικά, μπορούν να μπλοκάρουν αποτελεσματικά το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως έχει παρατηρηθεί σε ανοσοκαταστολή σχετιζόμενη με τον καρκίνο.

και, την ίδια στιγμή, να αποφεύγει την υπερβολική αντίδραση με την καταστροφή φυσιολογικών ιστών προκαλώντας αυτοάνοσες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους. Αυτοί οι εκτεταμένοι κατασταλτικοί μηχανισμοί ελέγχου, εάν προκληθούν παθολογικά, μπορούν να μπλοκάρουν αποτελεσματικά το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως έχει παρατηρηθεί σε ανοσοκαταστολή σχετιζόμενη με τον καρκίνο.

Έχουν περιγραφεί αρκετοί μηχανισμοί που σχετίζονται με καρκινικά κύτταρα μέσω των οποίων οι όγκοι διαφεύγουν τον έλεγχο που υλοποιείται μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος, π.χ. μειωμένη ανοσογονικότητα καρκινικού κυττάρου και αντίσταση καρκινικού κυττάρου στην απόπτωση. Έχει

και, την ίδια στιγμή, να αποφεύγει την υπερβολική αντίδραση με την καταστροφή φυσιολογικών ιστών προκαλώντας αυτοάνοσες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους. Αυτοί οι εκτεταμένοι κατασταλτικοί μηχανισμοί ελέγχου, εάν προκληθούν παθολογικά, μπορούν να μπλοκάρουν αποτελεσματικά το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως έχει παρατηρηθεί σε ανοσοκαταστολή σχετιζόμενη με τον καρκίνο.

Έχουν περιγραφεί αρκετοί μηχανισμοί που σχετίζονται με καρκινικά κύτταρα μέσω των οποίων οι όγκοι διαφεύγουν τον έλεγχο που υλοποιείται μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος, π.χ. μειωμένη ανοσογονικότητα καρκινικού κυττάρου και αντίσταση καρκινικού κυττάρου στην απόπτωση. Έχει

διατυπωθεί ότι τα αντιγόνα που σχετίζονται με τον καρκίνο είναι αδύναμα, αυτοαντιγόνα έναντι των οποίων είναι δύσκολο να αποκτηθούν ισχυρές ανοσοποιητικές ανταποκρίσεις. Ωστόσο ακόμα και αν τα καρκινικά κύτταρα έχουν επιμολυνθεί με ισχυρά αντιγόνα, το περιβάλλον του όγκου έχει την ικανότητα να καταστείλει την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού²⁴. Έχει περιγραφεί πλήθος μηχανισμών που καταστέλλουν την αντίδραση του ανοσοποιητικού, όμως κακοήθεις όγκοι έχουν αρχικά, μόνο έναν περιορισμένο αριθμό τρόπων να προκαλούν ανοσοκαταστολή: μέσω φλεγμονής, υποξία, φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών καρκινικών κυττάρων και τροποποίηση του υποδοχέα Fc. Αυτοί οι πρωταρχικοί μηχανισμοί θα επιφέρουν μια σειρά από άλλους δευτερεύοντες μηχανισμούς. Αρχικά, εκδηλώνεται μια ωφέλιμη φλεγμονώδης αντίδραση που ελέγχει τον καρκίνο (φάση εξουδετέρωσης του ανοσοδιασκευαστικού μοντέλου). Στη συνέχεια οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις θα πρέπει να κατασταλούν όταν ο παράγοντας προς εξουδετέρωση εξαλειφθεί. Στον καρκίνο, ωστόσο, ο παράγοντας προς εξουδετέρωση, ο καρκίνος, συχνά δεν εξουδετερώνεται αλλά επιμένει, δημιουργώντας μια χρόνια φλεγμονή που συνεχίζει να διεγείρει κατασταλτικούς μηχανισμούς. Το απορυθμισμένο προφίλ των κυτοκινών, η ενισχυμένη πρωτεολυτική δράση και η ενισχυμένη παραγωγή αντιδραστικών οξειδίων είναι ιδιαίτερα σημαντικά. Συμπληρωματικά, η υποξία, η φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών καρκινικών κυττάρων και η διασύνδεση των υποδοχέων Fc έχουν έντονες επιδράσεις στην καταστολή της αντίδρασης του ανοσοποιητικού. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί είναι κατά κανόνα στη θέση τους έτσι ώστε να ελέγχουν την υπερβολική αντίδραση και για να αποφεύγεται η αυτοανοσία. Σε συνεχώς αναπτυσσόμενους μεταστατικούς καρκίνους, αυτοί οι μηχανισμοί δημιουργούν από κοινού μία πλήρη ανοσοκαταστολή.

Σύμφωνα με το ανοσοδιασκευαστικό μοντέλο, κάποια ισορροπία (φάση ισορροπίας) μπορεί ωστόσο να επιτευχθεί χωρίς κλινική πρόοδο της νόσου για μεγάλη χρονική περίοδο. Έχουν παρατηρηθεί, μετά από ριζικές εκτομές, μακρά χρονικά διαστήματα ελεύθερα υποτροπής, υποδεικνύοντας ότι έχει προκληθεί μια «δεύτερη φάση ισορροπίας». Κατά την

μετάβαση από την φάση ισορροπίας στην φάση απόδρασης, είναι λογικό, αρχικά, να είναι ενεργοί μόνο κάποιοι από τους κατασταλτικούς μηχανισμούς, και θα πρέπει τουλάχιστον να είναι αναστρέψιμοι όταν αναγνωριστούν.

Η διέγερση ενός ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο προκαλείται να καταστείλει την αντίδραση του ανοσοποιητικού, θα επιφέρει ασφαλώς, το ρίσκο του ότι οι κατασταλτικοί μηχανισμοί είναι διεγερμένοι, επιδεινώνοντας την ανοσοκατασταλή και διευκολύνοντας περαιτέρω την «απόδραση» του όγκου. Αυτός ο μηχανισμός αποτελεί μια πιθανή εξήγηση των φτωχών αποτελεσμάτων που παρατηρούνται στις ομάδες ασθενών που υποβάλλονται σε εμβολιασμό σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, σε διάφορες μελέτες. Αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη αναγνώρισης και ελέγχου των ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών πριν την έναρξη ανοσοδιεγερτικής θεραπείας.

Με βάση τα παραπάνω αναφερόμενα φτωχά αποτελέσματα, είναι προφανές ότι η ανοσοδιεγερτική θεραπεία, όπως ο εμβολιασμός μόνον, δεν θα είναι ικανή να επιφέρει έλεγχο του καρκίνου υλοποιούμενου μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος. Βάσει των ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω, η θεραπευτική στρατηγική προς εφαρμογή είναι ουσιαστικά εξαρτώμενη από το εάν πρόκειται να αντιμετωπίσουμε θεραπευτικά ασθενείς με συνεχώς αναπτυσσόμενους μεταστατικούς καρκίνους ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ριζική εκτομή, σε μια φάση «δεύτερης ισορροπίας».

Οι αρχικές αλλαγές που επισυμβαίνουν στο ανοσοποιητικό σύστημα όταν οι όγκοι αποδράσουν και λάβουν πιο επιθετικές πορείες, δεν είναι πλήρως κατανοητές, γεγονός που επιβάλλει μια δομημένη ανάλυση αυτών των μηχανισμών και του τρόπου μέσω του οποίου μπορούν να εξουδετερωθούν. Εξαιτίας της φτωχής αποτελεσματικότητας της ανοσοδιεγερτικής θεραπείας τις τελευταίες δεκαετίες, φαίνεται λογική η διατύπωση ότι υπάρχουν και άλλοι κατασταλτικοί μηχανισμοί που δεν έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα. Κατά συνέπεια, έχει ουσιαστική σημασία, οι μελέτες ανοσοθεραπείας και εμβολιασμού να παρακολουθούνται στενά μέσω χρήσης σχετικών ανοσοποιητικών παραμέτρων. Ιδιαίτερης σημασίας είναι επίσης, και η επιλογή αυτών των παραμέτρων. Ο

καθορισμός των κυτταροτοξικών T- κυττάρων στο περιφερικό αίμα με την χρήση ELISPOT ή τετραμερούς χρώσης, είναι μια εξαιρετική μέθοδος κατάδειξης της επίτευξης ανοσοποιητικής ανταπόκρισης. Αυτό βέβαια δεν συσχετίζεται με

την υποχώρηση της νόσου²⁵. Επίσης, βασικές ανοσοποιητικές παράμετροι είναι η ανάκτηση των τελεστών κυττάρων στον όγκο, μετανάστευση αυτών των κυττάρων από ενδο-ογκικές στρωματικές περιοχές κοντά στα καρκινικά κύτταρα, και λύση των καρκινικών κυττάρων. Αυτές οι παράμετροι μπορούν εύκολα να προσδιορισθούν εφόσον μπορεί να αποκτηθεί υλικό από τον όγκο. Απεικονιστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ανάκτησης ανοσοποιητικών κυττάρων βρίσκονται υπό εξέλιξη. Μόνο η κλινική παρακολούθηση δεν επαρκεί για να μας επιτρέψει να διακρίνουμε μεταξύ της ολικής αποτυχίας της θεραπευτικής στρατηγικής και μιας αρχικής αντικαρκινικής αντίδρασης ακολουθούμενη από την ανάπτυξη μηχανισμών ανοσοκαταστολής/αντίστασης. Και τα δύο αυτά σενάρια, σε απουσία στενής παρακολούθησης θα καταγραφούν ως πλήρεις αποτυχίες.

Δύο θεραπευτικές στρατηγικές που φέρουν κάποια ελπίδα για το μέλλον είναι η ανοσοδιαμόρφωση μέσω αντισωμάτων που κατευθύνονται στους υποδοχείς των κυττάρων του ανοσοποιητικού και η λεμφο-

Δύο θεραπευτικές στρατηγικές που φέρουν κάποια ελπίδα για το μέλλον είναι η ανοσοδιαμόρφωση μέσω αντισωμάτων που κατευθύνονται στους υποδοχείς των κυττάρων του ανοσοποιητικού και η λεμφοαδρανοποίηση σε συνδυασμό με ανοσοδιέγερση. Καθώς η προηγούμενη στρατηγική σχετίζεται με τον έλεγχο της αυτοανοσίας, υπάρχει ένα καταφανές ρίσκο ότι τέτοιοι νόσοι θα περιπλέξουν την αντικαρκινική θεραπεία.

αδρανοποίηση σε συνδυασμό με ανοσοδιέγερση. Καθώς η προηγούμενη στρατηγική σχετίζεται με τον έλεγχο της αυτοανοσίας, υπάρχει ένα καταφανές ρίσκο ότι τέτοιοι νόσοι θα περιπλέξουν την αντικαρκινική θεραπεία.

Μια προσεκτική ανάλυση των ανοσοποιητικών παραμέτρων στην επιτυχή στρατηγική της λεμφοαδρανοποίησης θα πρέπει να αποδώσει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με το πώς μπορεί να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας. Είναι επίσης λογικό, η επιλογή των ασθενών για θεραπεία, να βασίζεται σε παραμέτρους που έχουν υποδείξει προγνωστική αξία αναφορικά με το αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας, π.χ. συντέλεση των λεμφοκυττάρων που διηθούν το καρκίνωμα^{20,22} ή μια γονιδιακή υπογραφή σε δείγμα όγκου πριν την θεραπεία²³.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε, ότι το ανοσοποιητικό σύστημα έχει κύριο ρόλο στον έλεγχο του καρκίνου, ότι οι ανοσορρυθμιστικοί μηχανισμοί οι οποίοι καταστέλλουν τον έλεγχο του καρκίνου μέσω του ανοσοποιητικού δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί, και ότι μια δομημένη ανάλυση αυτών των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών θα δημιουργήσει μια βάση προς την σημαντική βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ανοσοδιεγερτικής θεραπείας.

REFERENCES

1. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970;13:1-27
2. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-48
3. Cochran AJ, Morton DL, Stern S, et al. Sentinel lymph nodes show profound downregulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications of tumor biology and treatment. *Mod Pathol* 2001;14:604-8
4. Schule J, Bergkvist L, Hakansson L, Gustafsson B, Kakansson A. Down-regulation of the CD3-zeta chain in sentinel node biopsies from breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74:33-40
5. Schule JM, Bergkvist L, Kakansson L, Gustafsson B, Jakansson A. CD28 expression in sentinel node biopsies from breast cancer patients in comparison with CD3-zeta chain expression. *J Transl Med* 2004;2:45
6. Wolfram RM, Budinsky AC, Brodowicz T, et al. Defective antigen presentation resulting from impaired expression of costimulatory molecules in breast cancer. *Int J Cancer* 2000;88:239-44
7. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T- cells are associated with recurrence in pathologic state I NSCLC patients. *Cancer* 2006; 107:2866-72
8. Atreya I, Neurath MF. Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; (4): 561-72
9. Nelson BH. The impact of T-cell immunity on ovarian cancer outcomes. *Immunol Rev* 2008;222:101-16
10. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immun* 2007;7:4
11. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasm.

- Ann Thorac Surg 2009;87:365-71
12. Yu P, Fu YX. Tumor - infiltrating T lymphocytes: friends of foes? *Lab Invest* 2006;86:231-45
 13. Perrone G, Ruffini PA, Catalano V, et al. Intratumoural FOXP3-positive regulatory T cells are associated with adverse prognosis in radically resected gastric cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:1875-82
 14. Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006;24:5373-80
 15. Wolf D, Wolf AM, Rumpold H, et al. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:8326-31
 16. Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3005-10
 17. Clinchy B, Fransson A, Druvefors B, et al. Preoperative interleukin-6 production by mononuclear blood cells predicts survival after radical surgery for colorectal carcinoma. *Cancer* 2007;109:1742-9
 18. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960-4
 19. Teng MW, Swann JB, Koebel CM, Schreiber RD, Smyth MJ. Immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer. *J Leukoc Biol* 2008;84:988-93
 20. Hakansson A, Gustafsson B, Krysanter L, et al. Biochemotherapy of metastatic malignant melanoma. Predictive value of tumour-infiltrating lymphocytes. *Br J Cancer* 2001;85:1871-7
 21. Hakansson A, Gustafsson B, Krysanter L, Hakansson L. Tumour-infiltrating lymphocyte in metastatic malignant melanoma and response to interferon alpha treatment. *Br J Cancer* 1996;74:670-6
 22. Donskov F, Bennesgaard KM, Von Der Maase H, et al. Intratumoural and peripheral blood lymphocyte subsets in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing interleukin-2 based immunotherapy: association to objective response and survival. *Br J Cancer* 2002;87:194-201
 23. Louahed J, Gruselle O, Gaulis S, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:abstract 9045
 24. Yu P, Lee Y, Liu W, et al. Intratumor depletion of CD4+ cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late-stage tumors. *J Exp Med* 2005;201:779-91
 25. Nielsen MB, Marincola FM. Melanoma vaccines: the paradox of T cell activation without clinical response. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46 (Suppl.):S62-6

Οδηγίες για συγγραφείς

Είδη εργασιών: Στο «Καρκίνου Πρόληψης- Cancer Prevention» γίνονται δεκτές προς δημοσίευση εργασίες σε θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Ανασκοπήσεων από τρεις το πολύ συγγραφείς και σε έκταση που να τη ξεπερνά τις 28 δακτυλογραφημένες σελίδες, σε διπλό διάστημα και μέχρι 100 παραπομπές.

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας που μπορούν να παρουσιαστούν ως πλήρεις ή βραχείες αναφορές.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (8-10 σελίδες σε διπλό διάστημα) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας και συζήτηση όσο είναι απαραίτητο για την παρουσίαση.

Πρακτικά σεμιναρίων, γραπτών συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων και κλινικοπαθολογο-ανατομικών συζητήσεων, κατά την κρίση της Σύναξης.

Ειδικά θέματα: γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 20-25 σελίδες διπλού διαστήματος.

Γράμματα αναγνωστών, έκτασης 2-3 σελίδων διπλού διαστήματος, σε κρίσεις για δημοσιεύσιμη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λ.π.

Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα της εργασίας, που μπορεί να απαντήσει.

Άλλες πληροφορίες:

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική.
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται περιληπτικώς (μέχρι 8 σελίδες διπλού διαστήματος) οι βασικοί στόχοι, το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και η συζήτηση της εργασίας. Στις μετά-δημοσιεύσεις θα αναφέρεται υποχρεωτικώς στη σελίδα του τίτλου το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων), αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα.
- Η Σύναξη 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 εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία (3) αντίτυπα και σε δισκέτα ή CD.

Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας Ορειβασιού 1 & Φλέμιν-

γκ, ΤΚ 26335, Πάτρα ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginor@otenet.gr

Δομή εργασίας:

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη αλλού ή (εφ' όσον είναι μετά-δημοσίευση) έχει πρωτοδημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό. Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και η διεύθυνσή του, τηλεφώνω, φαξ και e-mail (αν υπάρχουν). Οι παραπάνω πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και αγγλικά.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Σελίδα περίληψης στα αγγλικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words) στα αγγλικά.
4. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο διαχωρισμό σε διάφορα κεφάλαια.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με το όνομα του συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων (με τα αρχικά χωρίς τελείες), γράφονται μέχρι και τρία - τα επιπλέον γράφονται et al ή κ.ά. ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντηξης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου.
6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση.
7. Οι φωτογραφίες αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή (υψηλή ανάλυση) ή σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητα τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα, γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι, κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιεύσιμες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

