

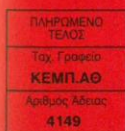
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **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 πραγματοποιηθήκαν κατά το έτος 2009 στην θεραπεία, πρόληψη και screening του καρκίνου - Μια έκθεση της ASCO**
Μ. Σουγλήρη, Μ. Ιωσηφίδου, Φ. Καρβελάς, Δ. Δανίκας Π. Γκινόπουλος
- **Η αναγκαιότητα του έγκαιρου εμβολιασμού έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)**
Γ. Τρίμης, Ι. Τσιαούση, Σ. Κοκκινόπουλος
- **Νέοι παράγοντες στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη**
Π. Καρτσάκης, Α. Γκιάφης, Π. Γκινόπουλος
- **Οι Παθολόγοι - Ογκολόγοι είναι αρμόδιοι για την πρόληψη και αξιολόγηση του ρίσκου για καρκίνο**
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη, Ο. Ζαχαριάδης, Χ. Αγγελάκης
- **Το σκεπτικό και οι δυνατότητες της χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του μαστού**
Μ. Σουγλήρη, Β. Αλιβιζάτος, Στ. Κοκκινόπουλος, Θ. Κουρέλης



ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο

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

Εκδότης: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας
Διευθυντής Σύνταξης: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αναπληρωτής: 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
Γκιάφης Αναστάσιος
Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος
Καλλιακμάνης Βασίλειος
Καμούτσης Χαράλαμπος
Λαμπίρης Ηλίας
Μακρόπουλος Βασίλειος
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπασιάρης Χαράλαμπος
Μπόνας Απόστολος
Ξυδάκης Εμμανουήλ
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Sammarco Giuseppe
Σαρρής Βασίλειος
Σουγλήρη Μαρία
Σταδόπουλος Γεώργιος
Teodossiu Giovanni

Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Ζαχαριάδης Οδυσσεάς
Βαρδαλίτης Ιωάννης
Γεωργακόπουλος Δημήτριος
Καρβελάς Φώτιος
Κοκκινόπουλος Παντελής
Σαμέλης Γεώργιος
Triggiani Edoardo

Διεύθυνση για αλληλογραφία-Γραμματεία

Ορειβάσιου 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 Panagiotopoulou

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

71 | **Κόσμος... Ελλάδα... Πορφυροκί**

Άρθρα - Ανασκοπήσεις

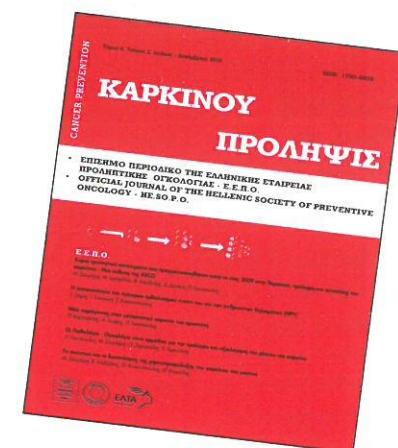
79 | **Κύρια ερευνητικά επιτεύγματα που πραγματοποιήθηκαν κατά το έτος 2009 στην θεραπεία, πρόληψη και screening του καρκίνου - Μια έκθεση της ASCO**
Μ. Σουγλήρη, Μ. Ιωσηφίδου, Φ. Καρβελάς, Δ. Δανίκας Π. Γκινόπουλος

99 | **Η αναγκαιότητα του έγκαιρου εμβολιασμού έναντι του ιού των ανθρωπίνων δηλωμάτων (HPV)**
Γ. Τρίμης, Ι. Τσιαούση, Σ. Κοκκινόπουλος

103 | **Νέοι παράγοντες στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη**
Π. Καρτσακλής, Α. Γκιάφης, Π. Γκινόπουλος

107 | **Οι Παθολόγοι - Ογκολόγοι είναι αρμόδιοι για την πρόληψη και αξιολόγηση του ρίσκου για καρκίνο**
Π. Γκινόπουλος, Μ. Σουγλήρη, Ο. Ζαχαριάδης, Χ. Αγγελάκης

123 | **Το σκεπτικό και οι δυνατότητες της χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του μαστού**
Μ. Σουγλήρη, Β. Αλιβιζάτος, Στ. Κοκκινόπουλος, Θ. Κουρέλης



137 | **Τα νέα της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας**

141 | **Η Ιατρική στην Αρχαία Ελλάδα**

Διοκλής ο Καρύστιος
Μ. Παναγιωτοπούλου

143 | **Εικαστικό**

Εικαστικές παρεμβάσεις από ...
την Μαύρη Ήπειρο

147 | **Οδηγίες για τους συγγραφείς**

Contents

71 | **World... Greece... Satellite**

Articles - Reviews

79 | **Major research advances in cancer treatment, prevention and screening accomplished in 2009- A report from ASCO**
M. Sougleri, M. Iosifidou, F. Karvelas, D. Danikas, P. Ginopoulos

99 | **The necessity of timely vaccination against human papillomavirus (HPV)**
G. Trimis, I. Tsiacousi, S. Kokkinopoulos

103 | **New agents in metastatic prostate cancer**
P. Kartsaklis, A. Giasis, P. Ginopoulos

107 | **Clinical Oncologists are qualified for cancer risk assessment and prevention**
P. Ginopoulos, M. Sougleri, O. Zachariadis, Ch. Agelakis

123 | **The rationale and potentiality of breast cancer chemoprevention**
M. Sougleri, V. Alivizatos, St. Kokkinopoulos, Th. Kourelis

137 | **News from the Hellenic Society of Preventive Oncology**

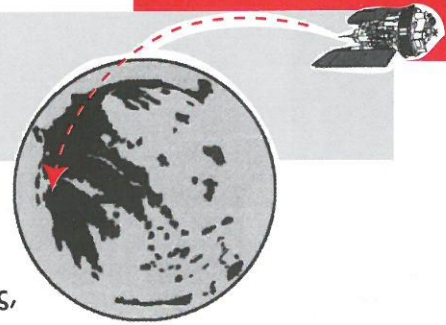
141 | **Medicine in Ancient Greece**

Diocles of Carystus
M. Panagiotopoulou

143 | **Artistic**

Artistic Interventions by...
The Black Continent

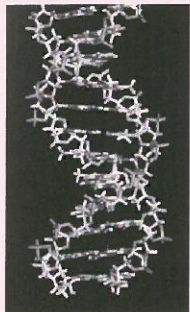
147 | **Instructions to authors**



**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.

Βελτίωση της κατανόησης των περίπλοκων μηχανισμών που ρυθμίζουν τον έλεγχο βλάβης και την αντιγραφή του DNA στον κυτταρικό κύκλο



Νέοι σημαντικοί ρόλοι παρατηρήθηκαν από ερευνητές του Ινστιτούτου Burnham, για το σύμπλεγμα πρωτεϊνικών κινασών Cdc7/Dbf4 ή Cdc7/Drf1 (Ddk), αναφορικά με την επιτήρηση της διαδικασίας του ελέγχου βλάβης κατά την αντιγραφή του DNA και την επανάρξη της αντιγραφής μετά την διόρθωση του DNA. Αφού η Ddk συχνά απορυθμίζεται σε ανθρώπινους καρκινικούς όγκους, αυτή η νέα πληροφορία για τον ρόλο της στον έλεγχο βλάβης του DNA, μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία νέων αντικαρκινικών θεραπειών.

Η ακριβής αντιγραφή του DNA είναι σημαντική για την διατήρηση της ισορροπίας του γονιδιώματος. Όταν συμβαίνουν λάθη, η αντιγραφή διακόπτεται από μια διαδικασία ποιοτικού ελέγχου που ονομάζεται σημείο ελέγχου της φάσεως S. Η αντιγραφή επανεκκινείται μόνο εφόσον έχουν διορθωθεί τα λάθη. Η Ddk, μία εκ των αρκετών πρωτεϊνών που απαιτούνται για την αντιγραφή του DNA, παρά την έλλειψη οριστικών στοιχείων, θεωρείται ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στο σημείο ελέγχου της φάσεως S. Στη δεδομένη μελέτη, οι ερευνητές, επιδεικνύουν ότι η Ddk ελέγχει ενεργά τη σηματοδότηση του σημείου ελέγχου της φάσεως S, και έχει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της επανεκκίνησης της αντιγραφής του DNA, μετά την διόρθωση της βλάβης.

Οι ερευνητές αναφέρουν ότι αυτό το σύμπλεγμα πρωτεϊνικών κινασών επιτηρεί όχι μόνο την αντιγραφή του DNA, αλλά και το σημείο ελέγχου της φάσεως S. Εάν η αντιγραφή είναι ακριβής, η Ddk επιτρέπει την φυσιολογική συνέχιση της σύνθεσης του DNA. Εάν υπάρχει βλάβη του DNA, η αντιγραφή διακόπτεται σε αυτό το σημείο ελέγχου. Το πιο σημαντικό θέμα είναι να διακοπεί η αντιγραφή ώστε να επιτρέψει την επιδιόρθωση του DNA, και να αποφευχθεί η καταστροφή για το κύτταρο. Η δεδομένη μελέτη, δείχνει ότι η Ddk όχι μόνο ενεργοποιεί την έναρξη της αντιγραφής του DNA, αλλά και επιτηρεί το σημείο ελέγχου κατά τον έλεγχο βλαβών του DNA, και τελικά, αντιπαρέρχεται το σημείο ελέγχου για να επανεκκινήσει την αντιγραφή του DNA.

Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν έναν ιδιαίτερα περίπλοκο ρόλο της Ddk στην αντιγραφή του DNA, στην επιτήρηση του σημείου ελέγχου της φάσεως S και στην επανεκκίνηση της αντιγραφής του DNA μετά την επιδιόρθωση. Οι ρόλοι της Ddk στον έλεγχο του μηχανισμού της αντιγραφής του DNA για την ισορροπία και την ακρίβεια του γονιδιώματος, μπορεί να την καταστήσουν έναν άριστο στόχο για την δημιουργία νέων αντικαρκινικών θεραπειών.

Η έρευνα δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Molecular Cell*.

Genetics/Cancer/Oncology News, 6/1/2009

Ανακάλυψη του «σχεδίου μετατόπισης» των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων



Παρά το γεγονός ότι γνωρίζουμε ελάχιστα για το πώς τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα επιλέγουν τον τόπο εγκατάστασής τους, ερευνητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Stanford, αντιλαμβάνονται πλέον ένα μέρος αυτού του μηχανισμού. Σχολιάζοντας οι ερευνητές αναφέρουν ότι η μετάσταση δεν είναι μια παθητική διαδικασία. Τα κύτταρα δεν αποσπώνται απλά από τον

αρχικό όγκο και εγκαθίστανται κάπου αλλού. Αντίθετα, τα κύτταρα ουσιαστικά εκκρίνουν ουσίες για να προετοιμάσουν τον στοχευμένο ιστό και να τον καταστήσουν πιο επιδεκτικό σε ακόλουθη διήθηση.

Τα καρκινικά κύτταρα δηλαδή σχεδιάζουν εκ των προτέρων και στέλνουν μοριακούς «απεσταλμένους» για να δημιουργήσουν ένα ρήγμα στις φυσικές άμυνες του σώματος. Το μπλοκάρισμα αυτής της ακολουθίας γεγονότων σε ποντίκια, παρεμπόδισε τη μετανάστευση των κυττάρων, και απέτρεψε τη μετάσταση που παρατηρήθηκε στα ζώα της ομάδας ελέγχου. Οι υπεύθυνοι της μελέτης ελπίζουν ότι μια παρόμοια τακτική και στους ανθρώπους, θα είναι αντίστοιχα επιτυχής.

Είναι γνωστό ότι δεδομένοι τύποι καρκίνου κάνουν επιλεκτική μετάσταση σε άλλα όργανα, π.χ. ο καρκίνος του μαστού στους πνεύμονες. Αυτό, οφείλεται, εν μέρει, στο δίκτυο κυκλοφορίας του αίματος. Επίσης, είναι γνωστό ότι τέτοιες μελλοντικές θέσεις εποίκισης, που ονομάζονται προ-μεταστατικές θέσεις, φιλοξενούν υψηλούς αριθμούς κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών, τα οποία κατά ένα τρόπο διευκολύνουν την είσοδο των καρκινικών κυττάρων. Αυτό που δεν ήταν γνωστό, είναι το πώς τα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών κινητοποιούνται, και ποιος είναι ο ρόλος, αν υπάρχει, των κυττάρων του πρωταρχικού όγκου στην επιλογή της θέσης.

Οι δεδομένοι ερευνητές έστρεψαν την προσοχή τους σε μια ουσία, για την οποία είχαν αποδείξει ότι εμπλέκεται στην μετάσταση: μια πρωτεΐνη που ονομάζεται lysyl oxidase ή LOX. Σε υγιή άτομα η LOX ενδυναμώνει τον αναπτυσσόμενο συνδετικό ιστό μετατρέποντας το κολλαγόνο και την ελαστίνη, τα οποία αποτελούν στοιχεία του εξωκυττάρου στρώματος που περιβάλλει πολλά όργανα. Η έκφραση της LOX αυξάνει σε υποξικά καρκινικά κύτταρα που στερούνται οξυγόνου. Η παρεμπόδιση της έκφρασης της LOX μειώνει την διήθηση των καρκινικών κυττάρων και της μετάστασης στους πνεύμονες ποντικών, στα οποία είχαν εμφυτευθεί ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μαστού.

Οι ερευνητές ήθελαν να μελετήσουν τον τρόπο που η LOX επηρεάζει τη μετάσταση. Στη παρούσα μελέτη, παρατήρησαν ότι το μπλοκάρισμα της έκφρασης της LOX σε ποντίκια όχι μόνο απέτρεψε τη μετάσταση, αλλά, επίσης, απέτρεψε τη συγκέντρωση των κυττάρων στη δεδομένη θέση. Όταν η LOX ήταν παρούσα, συσσωρευόταν στους πνεύμονες των ποντικών, και συσχετίστηκε με ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρου του μυελού των οστών, το CD11b. Τα δε κύτταρα CD11b, με την σειρά τους, εκκρίνουν μια πρωτεΐνη, η οποία διασπά το κολλαγόνο και παρέχει ένα ευπρόσιτο σημείο εισόδου στα, αναμενόμενα προς άφιξη, καρκινικά κύτταρα.

Σχολιάζοντας οι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν είχε γίνει πρότερα πραγματικά κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο οι φυσιολογικοί ιστοί μετατρέπονται για να επιτρέψουν στα μεταστατικά κύτταρα να τους στοχεύουν και επιτυχώς να τους διηθήσουν. Πλέον, είναι γνωστό ότι η LOX μεταβαίνει στο στοχευμένο ιστό και προσελκύει CD11b κύτταρα καθώς και άλλα που προέρχονται από τον μυελό των οστών, στην προ-μεταστατική θέση. Αν τα δεδομένα από τα ποντίκια ισχύουν για τους ανθρώπους, και υπάρχουν οι λόγοι για να είναι πιστευτό αυτό, τότε μπορεί πράγματι να έχει βρεθεί ένας αποτελεσματικός τρόπος για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η μελέτη θα δημοσιευτεί στο περιοδικό Cancer Cell, στο τεύχος 6 Ιανουαρίου.

Cancer/Oncology News, 6/1/2009

Προβλέποντας την ανθεκτικότητα του καρκίνου του μαστού στην χημειοθεραπεία

Μια ομάδα ερευνητών ανέπτυξε μια νέα μέθοδο, η οποία προβλέπει κατά πόσο οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ανταποκρίνονται στην χημειοθεραπεία, και η οποία μπορεί να βοηθήσει στην αλλαγή του τρόπου χορήγησης της χημειοθεραπείας στο μέλλον. Στη μελέτη με τίτλο «A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer» που δημοσιεύτηκε στο *Nature Medicine*, οι συγγραφείς επιδεικνύουν τη δυνατότητα του αντενεργού στρώματος να ρυθμίσει τον φαινότυπο του όγκου και τη κλινική ανταπόκριση στην θεραπεία. Αυτό αποτελεί σημαντικό βήμα καθώς η αναγνώριση παραγόντων που επηρεάζουν την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία είναι ουσιαστική για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας της.

Η ομάδα ξεκίνησε τη μελέτη της θέτοντας το εξής ερώτημα: Γιατί όγκοι του μαστού που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά, όσον αφορά την επιθετικότητα (grade), τη διήθηση (κατάσταση λεμφαδένων), και την ορμονοεξάρτηση (κατάσταση οιστρογονικών υποδοχέων), ανταποκρίνονται διαφορετικά στο ίδιο είδος χημειοθεραπείας;

Για να απαντήσουν αυτό το ερώτημα, δημιούργησαν μια συνεργατική μελέτη στα πλαίσια μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής που ενέπλεξε άνω των 40 νοσοκομείων σε όλη την Ευρώπη. Στα πλαίσια της μελέτης ελήφθησαν βιοψίες από κάθε ασθενή και στάλθηκαν σε δεδομένο εργαστήριο, όπου απομονώθηκε γενωμικό υλικό (mRNA) από τα δείγματα των όγκων και αναλύθηκε με μικροσυστοιχίες για να καταγραφεί η έκφραση χιλιάδων μεμονωμένων γονιδίων.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία πριν την λήψη χημειοθεραπείας με ανδρακυκλίνες ακολουθούμενη από χειρουργική αφαίρεση του όγκου (νέο-επικουρική χημειοθεραπεία). Στην συνέχεια, τα δείγματα αναλύθηκαν από παθολογοανατόμους που προσδιόρισαν την παρουσία ή μη καρκινικών κυττάρων. Αυτός είναι ένας τρόπος μέτρησης της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας. Εάν δεν ευρίσκονταν καρκινικά κύτταρα, ο ασθενής θεωρούνταν ότι θα παρουσιάσει πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του αν η γενωμική ανάλυση του όγκου που λήφθηκε πριν την χορήγηση χημειοθεραπείας, θα μπορούσε να αναγνωρίσει μια γονιδιακή υπογραφή, η οποία θα επέτρεπε την πρόβλεψη των ασθενών που θα ανταποκρίνονταν στη θεραπεία.

Για να το πετύχουν αυτό ανέπτυξαν νέες υπολογιστικές μεθόδους ώστε να αποσπούν συναφείς γονιδιακές δομές από την τεράστια ποσότητα δεδομένων που δημιουργείται από το πείραμα με τις μικροσυστοιχίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μια υπογραφή που μετρούσε την βιολογική δράση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, γνωστή ως αντενεργό στρώμα, προέβλεπε κατά πόσο οι ασθενείς θα ανταποκρίνονταν στην θεραπεία. Η ερευνητική ομάδα παρατήρησε ότι ήταν το μέγεθος της αντίδρασης του στρώματος αυτό που ήταν προγνωστικό της ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία, σχολιάζοντας τα εξής: «Αποτέλεσε έκπληξη για εμάς το γεγονός ότι δεν ήταν ο ίδιος ο όγκος αλλά, περισσότερο, το πώς οι περιβάλλοντες μη-καρκινικοί ιστοί αντιδρούν στην παρουσία του όγκου, και που αποτελούσε τη καλύτερη ένδειξη για τη πρόγνωση της ανθεκτικότητας στην θεραπεία. Ασθενείς που παρουσίασαν έντονη στρωματική αντίδραση, η οποία χαρακτηριζόταν από μια αυξημένη ποσότητα ινοβλαστών που περιέβαλλαν τον όγκο, είχαν περισσότερες πιθανότητες να μην ανταποκριθούν στην δεδομένη χημειοθεραπεία. Αυτό σημαίνει ότι η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται εν μέρει από τις μοριακές διαφορές των όγκων και του άμεσου περιβάλλοντός του».

Η ερευνητική ομάδα ελπίζει ότι μια μέρα τα ευρήματά της θα συνεισφέρουν στην αλλαγή του τρόπου αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Πράγματι, στο μέλλον, εάν ο κλινικός ιατρός, με μια απλή εξέταση, γνωρίζει ότι μια δεδομένη γυναίκα έχει υψηλή πιθανότητα να

ΚΟΣΜΟΣ...ΕΛΛΑΔΑ...ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ

μην ανταποκριθεί σε θεραπεία με ανδρακυκλίνες, τότε θα χρησιμοποιήσει μια άλλη θεραπεία. Επίσης, αυτή η μελέτη υποδεικνύει ότι η πιθανότητα της πρόβλεψης της ανταπόκρισης ενός ασθενούς στην θεραπεία, αυξάνει τις ελπίδες ότι κάποια μέρα η εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του μαστού μπορεί να γίνει πραγματικότητα.

Breast Cancer/Oncology News, 4/2/2009

Τα βλαστοκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εξατομικευμένη αντικαρκινική θεραπεία

Με τη χρήση καρκινικών κυττάρων από μια ασθενή με καρκίνο των ωοθηκών και ανθρώπινα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα, Ισραηλινοί ερευνητές δημιούργησαν έναν καρκινικό όγκο σε ποντίκι, ο οποίος μιμείται τον τρόπο που θα αναπτυχθεί ο όγκος στο σώμα του ασθενούς. Το αποτέλεσμα είναι ένα προ-κλινικό πειραματικό μοντέλο για χρήση στην έρευνα του καρκίνου, το οποίο μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη εξατομικευμένων αντικαρκινικών θεραπειών. Τα ευρήματα δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό *Clinical Cancer Research*.

Μέχρι σήμερα, έχουν δημιουργηθεί ελάχιστα προ-κλινικά πειραματικά μοντέλα στα οποία καρκινικά κύτταρα από ασθενή μπορούν να αναπτυχθούν επιτυχώς κατά τέτοιο τρόπο. Η ερευνητική ομάδα δημιούργησε αυτό το μοντέλο με την εισαγωγή βλαστοκυττάρων από μια ασθενή με καρκίνο των ωοθηκών σε τεράτωμα μέσα σε ποντίκι. Το τεράτωμα στο ποντίκι προερχόταν από ανθρώπινα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα.

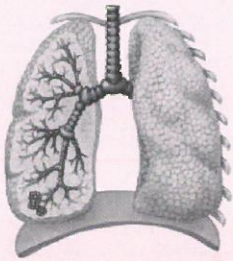
Οι ερευνητές σχολιάζουν ότι η ανάπτυξη καρκινικών βλαστοκυττάρων από ασθενή με τρόπο που να αναπαριστά την ανάπτυξη τους στο ανθρώπινο σώμα, μπορεί να επιτρέψει στους κλινικούς ιατρούς να ελέγχουν την ευαισθησία ενός δεδομένου όγκου σε διαφορετικές θεραπείες. Αυτή η δυνατότητα μπορεί να τους παρέχει τρόπους για να εξατομικεύουν τις θεραπείες για κάθε ασθενή.

Από έναν ασθενή απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν έξι διαφορετικοί υποπληθυσμοί ωοθηκικών καρκινικών κυττάρων, από τους οποίους καθένας εισήχθη σε διαφορετικό τεράτωμα. Τα κύτταρα από τον δεδομένο ασθενή αντανάκλασε την ποικιλία των χαρακτηριστικών του καρκίνου των ωοθηκών σε διαφορετικούς ασθενείς, και επίσης, επιδείκνυε την παρουσία των «κυρίαρχων κυττάρων» (master cells), τους γεννήτορες, υπεύθυνους για την υποτροπή και περαιτέρω ανάπτυξη του καρκίνου, ακόμα και όταν τα παράγωγα κύτταρα εξουδετερώνονταν από την χημειοθεραπεία. Αυτά τα «κυρίαρχα κύτταρα» στον καρκίνο των ωοθηκών και άλλους τύπους καρκίνου φαίνεται να είναι οι πιο σημαντικοί στόχοι των αντικαρκινικών θεραπειών.

Τα ευρήματα της μελέτης τονίζουν επίσης ότι η επιλογή του περιβάλλοντος εις το οποίο θα τεκμηριωθεί η πειραματική πλατφόρμα για την ανάπτυξη των κυττάρων και το καρκινικό μοντέλο είναι κρίσιμη. Η επιλογή του κατάλληλου περιβάλλοντος είναι σημαντική ώστε να αποκαλυφθεί μια υποομάδα των πιο σχετικών καρκινικών κυττάρων προς μελέτη και στόχευση.

Stem Cell Research/Cancer/Oncology News, 15/1/2009

Το ASA404 εισέρχεται σε καθοριστική μελέτη φάσεως III ως θεραπεία 2ης γραμμής στον καρκίνο του πνεύμονος



Η εταιρεία Antisoma plc ανακοίνωσε ότι βρίσκεται υπό εξέλιξη η μελέτη φάσεως III ATTRACT-2, η οποία θα δοκιμάσει το ASA404 ως 2η γραμμής θεραπείας στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος (ΜΜΚΠ).

Αυτή είναι μια μοναδική καθοριστική μελέτη που σχεδιάστηκε για να υποστηρίξει την χορήγηση του ASA404 σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος που έχουν υποβληθεί σε μία προηγούμενη θεραπεία. Μια άλλη μελέτη υπό εξέλιξη, η ATTRACT-1, αξιολογεί την χορήγηση του ASA404 σε ασθενείς με καρκίνο

του πνεύμονος που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Η ATTRACT-2 είναι μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo-ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη φάσεως III, η οποία θα συμπεριλάβει 900 ασθενείς που θα λάβουν στα πλαίσια της μελέτης το δεύτερο σχήμα θεραπείας τους για ΜΜΚΠ πλακώδους ή μη πλακώδους ιστολογίας, σταδίου IIIb/IV. Επιλέξιμοι θα είναι οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία μόνον, και ασθενείς που έχουν λάβει χημειοθεραπεία και μπερβασιζουμάμπη ή σετουξιμάμπη ως 1ης γραμμής θεραπεία. Οι ασθενείς θα τυχαίοποιούνται για να λάβουν είτε ASA404 1800mg/m² και δοσεταξέλη ή placebo και δοσεταξέλη. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης είναι ο προσδιορισμός της συνολικής επιβίωσης. Η μελέτη αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2011.

Το ASA404 βελτίωσε την επιβίωση κατά 5 μήνες σε ασθενείς με ΜΜΚΠ όταν προστέθηκε σε χημειοθεραπεία 1ης γραμμής με καρμποπλατίνη και πακλιταξέλη σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως II. Μια δεύτερη μελέτη φάσεως II, επίσης παρουσίασε θετικά αποτελέσματα για το ASA404 σε ομάδα ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά.

Lung Cancer/Clinical Trials News, 14/1/2009

Το μπρόκολο μπορεί να αποτρέψει τον καρκίνο του στομάχου μέσω καταστολής του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού



Σύμφωνα με αναφορά που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Cancer Prevention Research, μπρόκολο τριών ημερών κατέστειλε λοιμώξεις του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, οι οποίες αποτελούν τις πιο συχνές βακτηριακές λοιμώξεις παγκοσμίως και αποτελούν κύρια αιτία πρόκλησης καρκίνου του στομάχου. Οι προστατευτικές επιδράσεις της σουλφοραφάνης, ενός φυτοχημικού του μπρόκολου, έναντι του καρκίνου, είναι γνωστές την τελευταία

20ετία, αλλά αυτή αποτελεί την πρώτη μελέτη που δείχνει μια επίδραση του μπρόκολου στους ανθρώπους αναφορικά με την βακτηριακή λοίμωξη που οδηγεί στον καρκίνο του στομάχου.

Σε αυτή τη μελέτη εντάχθηκαν 48 Γιαπωνέζοι, άνδρες και γυναίκες, με λοίμωξη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και τυχαίοποιήθηκαν για να καταναλώνουν 70 γραμμάρια φρέσκων βλαστών μπρόκολου καθημερινά για οχτώ εβδομάδες ή βλαστούς ήρεμου τριφυλλίου στην ίδια ποσότητα. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη σοβαρότητα της λοίμωξης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού κατά την ένταξη των ασθενών στην μελέτη και μετά από 4 και 8 εβδομάδες, χρησιμοποιώντας σάνταρντ αναπνευστικές εξετάσεις, και εξετάσεις κοπράνων και ορού. Τα επίπεδα του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις 8 εβδομάδες, και στις τρεις εξετάσεις, στους ασθενείς που είχαν κατανα-

ΚΟΣΜΟΣ...ΕΛΛΑΔΑ...ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ

λώσεις μπρόκολο, ενώ παρέμειναν τα ίδια σε ασθενείς που κατανάλωσαν τριφύλλι. Η μείωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού αναμένεται να οδηγήσει σε μείωση του καρκίνου του στομάχου εξαιτίας του καλά τεκμηριωμένου συνδέσμου αιτίας-αποτελέσματος.

Cancer/Oncology News, 6/4/2009

Μελέτη φάσεως III έδειξε ότι το Tarceva σε συνδυασμό με το Avastin ως θεραπεία διατήρησης στην 1η γραμμή βελτίωσε την ελεύθερη πρόοδο νόσου επιβίωση στον καρκίνο του πνεύμονος

Η Genetech Inc ανακοίνωσε ότι η μελέτη φάσεως III ATLAS του συνδυασμού Tarceva (erlotinib) και Avastin (bevacizumab) ως θεραπεία διατήρησης μετά από αρχική θεραπεία με Avastin και χημειοθεραπεία στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος (ΜΜΚΠ), πέτυχε τον πρωταρχικό της σκοπό. Η μελέτη διακόπηκε νωρίς σύμφωνα με την εισήγηση ενός ανεξάρτητου συμβουλίου παρακολούθησης των δεδομένων ασφάλειας, μετά τη προγραμματισμένη πρώτη ανάλυση που έδειξε ότι ο συνδυασμός Tarceva με Avastin παρέτεινε ουσιαστικά τον χρόνο επιβίωσης των ασθενών χωρίς πρόοδο νόσου, σε σύγκριση με το Avastin και placebo. Μια προκαταρκτική ανάλυση για την ασφάλεια έδειξε ότι οι παρενέργειες ήταν συμβατές με προηγούμενες μελέτες με Avastin ή Tarceva, καθώς και με μελέτες που αξιολογούσαν τα δύο φάρμακα μαζί, χωρίς να παρατηρηθούν νέα θέματα ασφάλειας.

Η δεδομένη μελέτη είναι η δεύτερη που δείχνει ότι άτομα με καρκίνο του πνεύμονος που λάμβαναν καθημερινά το χάπι Tarceva, μετά την αρχική θεραπεία, έζησαν περισσότερο χωρίς πρόοδο νόσου. Οι όγκοι χρησιμοποιούν διαφορετικά μονοπάτια για να αναπτυχθούν, και αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός φαρμάκων που στοχεύουν δύο από αυτά τα μονοπάτια αντί ενός, καθυστέρησε την πρόοδο της νόσου.

Μια προηγούμενη μελέτη, η SATURN, έδειξε ότι το Tarceva καθυστέρησε την πρόοδο νόσου όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία αμέσως μετά την χημειοθεραπευτική προσέγγιση σε σύγκριση με placebo. Στην ATLAS, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν αρχικά με Avastin και χημειοθεραπεία ακολουδούμενη από την προσθήκη του Tarceva στο Avastin στην φάση της θεραπείας διατήρησης.

Το Avastin έχει εγκριθεί ως 1ης γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με την καρμποπλατίνη και πακλιταξέλ για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μη πλακώδες ΜΜΚΠ, και το Tarceva ως θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με ένα τουλάχιστον θεραπευτικό σχήμα. Και οι δύο θεραπείες έχουν δείξει να βελτιώνουν την συνολική επιβίωση στις δεδομένες συνθήκες.

Lung Cancer/Oncology News, 3/2/2009

Ανδρική γονιμότητα μετά τον καρκίνο

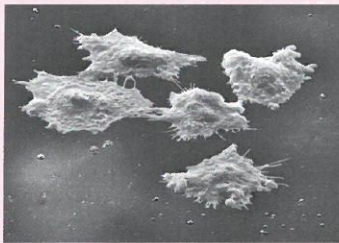
Η δεδομένη ανασκόπηση περιγράφει τις επιδράσεις του καρκίνου και της θεραπείας του στη ανδρική γονιμότητα. Η διάγνωση κακοήθειας σε άνδρες κατά τα αναπαραγωγικά χρόνια έχει αυξηθεί παγκοσμίως τα τελευταία 25 χρόνια, και, συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του καρκίνου των όρχεων. Ενώ τα ποσοστά επιβίωσης έχουν βελτιωθεί σημαντικά για κάποιους τύπους καρκίνου που επηρεάζουν τους άνδρες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, οι άμεσες γοναδοτοξικές επιδράσεις και του καρκίνου και της θεραπείας επιφέρουν μακράς διάρκειας υπογονιμότητα σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών.

Η διατήρηση της γονιμότητας παραμένει ένα σημαντικό θέμα για τους ογκολογικούς ασθενείς, θέμα που πιθανά να μη τυγχάνει ιδιαίτερης προσοχής από τους ιατρούς. Στη δεδομένη ανασκόπηση ασθενών με σεμίνωμα, το 48% ανέφερε ότι η απόκτηση απογόνων αποτελούσε ένα σημαντικό θέμα γι' αυτούς μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τον Schover και συν, επισημαίνοντας ότι πάνω από τους μισούς ασθενείς στην ομάδα της αναπαραγωγικής ηλικίας επιθυμούν να διατηρήσουν την γονιμότητα τους, αυξάνοντας, έτσι, το ποσοστό των άτεκνων ανδρών κατά την διάγνωση σε 77%. Αυτά τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα δεδομένης της προφανούς επιφυλακτικότητας των θεραπόντων ιατρών να είναι πλήρως ενημερωμένοι και να συζητούν τις επιλογές των ασθενών αναφορικά με την αναπαραγωγικότητα. Σε αυτή την πολυκεντρική έρευνα, η επιλογή της κρυοδιατήρησης σπέρματος πριν την θεραπεία προσφέρθηκε μόνο στο 46% των ανδρών, όταν η τράπεζα σπέρματος αποτελεί σήμερα μια ευρέως διαθέσιμη επιλογή. Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση της συμβουλευτικής γονιμότητας σε ογκολογικούς ασθενείς σε περι-εφηβικές ηλικίες στη Βρετανία, διαπιστώθηκε ότι η επιλογής της κρυοδιατήρησης προσφέρθηκε στο 83% των αγοριών, σε ηλικίες μετά την εφηβεία και με μεσαίο ή υψηλό ρίσκο μελλοντικής στειρότητας, ενώ σε αγόρια, στην αρχή της εφηβείας, αυτή η επιλογή προσφέρθηκε μόνο στο 39%.

Ο καρκίνος και οι θεραπείες μπορούν να έχουν σημαντικές επιζήμιες επιδράσεις στην γονιμότητα μέσω διαφόρων μηχανισμών, επιφέροντας άμεσες επιπτώσεις στην παραγωγή σπέρματος, στην ποιότητα και γενετική ακεραιότητα. Για την άμβλυνση αυτού του θέματος γίνονται προσπάθειες μέσω των εξελίξεων στη γνώση σχετικά με την γοναδοτοξικότητα διαφόρων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, διαφόρων μελετών για την διατήρηση των βλαστοκυττάρων σε μοντέλα ζώων καθώς και μέσω διαφοροποιήσεων χειρουργικών τεχνικών. Πάντως, έως ότου οι θεραπείες σταματήσουν να επιδρούν στην γονιμότητα, θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς η επιλογή της κρυοδιατήρησης σπέρματος πριν τη θεραπεία.

Urology/Cancer/Oncology News, 19/1/2009

Τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από την χημειοθεραπεία



Σε αυτή την μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούσαν να διαφύγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο προκαλούμενο από την χημειοθεραπεία όταν τα χημικά απομακρύνονταν: ουσιαστικά, παρά το γεγονός ότι η διαδικασία του φυσιολογικού κυτταρικού θανάτου είχε ξεκινήσει, αυτά μπορούσαν να ανακάμψουν, εφόσον δεν είχαν υπερβεί το τελικό στάδιο της φυσιολογικής «απόπτωσης», της φυσιολογικής δηλαδή διαδικασίας μέσω της ο-

ποίας τα κύτταρα «αυτοκτονούν» όταν λαμβάνουν το σήμα για να το κάνουν.

Η ομάδα διερεύνησε μια σειρά ανθρώπινων κυτταρικών σειρών με τρία χημικά γνωστά να προκαλούν απόπτωση, για να δουν αν μπορούν να επιβιώσουν πέρα από το «σημείο χωρίς γυρισμό» του φυσιολογικού κυτταρικού θανάτου. Τα κύτταρα προέρχονταν από καρκινικούς όγκους τραχήλου της μήτρας, δέρματος, ήπατος, και μαστού. Τα τρία χημικά ήταν: jasplakinolide (invitrogen), staurosporine (sigma), και ethanol (scharlau). Παρατηρήθηκε, ότι ενώ τα χημικά έστελναν τα σωστά σήματα για να προκαλέσουν προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, εάν αφαιρούνταν προτού τα καρκινικά κύτταρα φθάσουν στο φυσικό σημείο χωρίς γυρισμό, τότε αυτά ανέκαμπταν: ανακτούσαν το σχήμα τους, την λειτουργία τους και την ικανότητα να αντιγράφονται. Το σημείο χωρίς γυρισμό, πέρα από το οποίο τα κύτταρα δεν μπορούσαν να ανακάμψουν όταν αφαιρούνταν τα χημικά, ήταν όταν ο πυρήνας των κυττάρων είχε ξεκινήσει να διασπάται. Αυτό συμβαίνει ακριβώς στο τέλος της φυσιολογικής κυτταρικής απόπτωσης.

Σχολιάζοντας οι ερευνητές αναφέρουν «Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να επιβιώσουν μετά την έναρξη της απόπτωσης, αποκαλύπτοντας έτσι έναν απρόσμενο δυναμικό μηχανισμό διαφυγής των καρκινικών κυττάρων από τη χημειοθεραπεία. Επίσης, δείξαμε, ότι ποικίλες καρκινικές κυτταρικές σειρές μπορούν να επιβιώσουν από τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Περαιτέρω, αυτή η έρευνα υποδεικνύει την ύπαρξη μιας τακτικής διαφυγής, την οποία τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιήσουν για να επιβιώσουν από την χημειοθεραπεία.

Η ομάδα εξηγεί ότι αυτά τα ευρήματα της, ανοίγουν νέους δρόμους έρευνας, οι οποίοι θα εστιάζουν στις αιτίες που οδηγούν αυτά τα καρκινικά κύτταρα να ανακτούν την πλήρη λειτουργία και ικανότητα τους να αντιγράφονται μετά την χημειοθεραπεία. Επίσης, είναι σημαντικό να γίνει γνωστή η έκταση εις την οποία η ικανότητά τους να ανακάμπτουν και να συνεχίζουν την αντιγραφή, βοηθά στην διαίρεση και αύξηση τους κατά την διάρκεια των κύκλων της αντικαρκινικής θεραπείας.

Η μελέτη δημοσιεύτηκε στο περιοδικό British Journal of Cancer.

Biology/Oncology News, 6/1/2009

ΚΥΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΕΤΟΣ 2009 ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΠΡΟΦΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ - ΜΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΤΗΣ ASCO

¹Μ. Σουγλέρη, ²Μ. Ιωσηφίδου, ³Φ. Καρβελάς, ⁴Δ. Δανίκας, ¹Π. Γκινόπουλος

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

²Πνευμονολόγος, Πάτρα

³Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

⁴Παθολόγος, Πάτρα

MAJOR RESEARCH ADVANCES IN CANCER TREATMENT, PREVENTION AND SCREENING ACCOMPLISHED IN 2009- A REPORT FROM ASCO

¹M. Sougleri, ²M. Iosifidou, ³F. Karvelas, ⁴D. Danikas, ¹P. Ginopoulos

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of St Andreas

²Pulmonologist, Patras

³Surgery Clinic, General Hospital of St Andreas

⁴Specialist in Internal Medicine, Patras

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναφορά της American Society of Clinical Oncology (ASCO) για το έτος 2009, υπογραμμίζει 51 από τις πιο σημαντικές μελέτες εκ των οποίων οι 15 θεωρούνται από τους συντάκτες ως κύρια επιτεύγματα που έχουν την δυνατότητα να οδηγήσουν σε μια μείωση της θνητότητας από καρκίνο. Οι μελέτες αφορούν την πρόοδο της εξατομικευμένης θεραπείας και των στοχευμένων θεραπειών όπως την πρώτη στοχευμένη θεραπεία για τον γαστρικό καρκίνο, την πρώτη αποτελεσματική ανοσοθεραπεία για το νευροβλάστωμα, την βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μέσω της σετουξιμάμπης, κ.ά., και την καθιέρωση νέων στάνταρντ αντιμετώπισης ή την επιβεβαίωση της ανωτερότητας δεδομένων σχημάτων για τον καρκίνο των χοληφόρων, του πνεύμονος και του προστάτη όπως π.χ. ότι ο συνδυασμός γεμισταβίνης και σισπλατίνης αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο των χοληφόρων. Επίσης, σε επίπεδο πρόληψης και screening του

ABSTRACT

The 2009 report of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) highlights 51 of the most significant studies, including 15 that the editors consider major advances that have the potential to lead to a reduction in cancer mortality. Studies concern advances in personalized treatment and targeted therapies i.e. the first targeted therapy for gastric cancer, the first effective immunotherapy for neuroblastoma, survival improvement by cetuximab in head and neck cancer, and the establishment of new standards of care or the confirmation of the superiority of certain treatment regimens for biliary, lung and prostate cancer, i.e. combination treatment with gemcitabine and cisplatin as the most effective treatment for biliary cancer. Also, studies reported in 2009 on cancer prevention and screening, offered new data on the use and limitations of common tools for cancer detection, monitoring and prevention; i.e. that PSA testing has minimal effect on

καρκίνου, οι μελέτες του 2009 παρείχαν νέα στοιχεία για την χρήση και τους περιορισμούς συνήθων μεθόδων ανίχνευσης, παρακολούθησης και πρόληψης του καρκίνου όπως για την ελάχιστη επίδραση του PSA στην μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη. Τέλος, μεγάλες μελέτες έδωσαν θέματα αντιπαράθεσης αναφορικά με την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και του παχέως εντέρου όπως αυτό της προσδήκης μπεβασιζουμάμπης στην στάνταρντ επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του παχέως εντέρου και των αποτελεσμάτων της επί της πρόληψης των υποτροπών.

reducing prostate cancer mortality. Furthermore, large trials settled debate issues in breast and colon cancer care i.e. results of bevacizumab addition in standard adjuvant treatment for colon cancer for recurrence prevention.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συνήθης τύπος καρκίνου στις γυναίκες στις ΗΠΑ. Παρότι έχει πραγματοποιηθεί σημαντική πρόοδος στην θεραπεία αυτής της νόσου, ιδιαίτερα σε πρωιμότερα στάδια, υπάρχουν ακόμα άλυτα βασικά ζητήματα. Αρκετές μορφές της νόσου είναι ιδιαίτερα δύσκολες να αντιμετωπιστούν, κάποιες γυναίκες δεν μπορούν να ανεχθούν τις παρενέργειες των καθιερωμένων θεραπειών, και οι πρόοδοι στη μεταστατική νόσο είναι περιορισμένοι. Μελέτες του προηγούμενου έτους, διερεύνησαν νέες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση προεμνοπαυσιακών και ηλικιωμένων γυναικών, και τη χρήση νέων στοχευμένων φαρμάκων για την αντιμετώπιση δύσκολων μορφών καρκίνου του μαστού.

Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (Cancer and Leukemia Group B) έδειξε ότι η μονοθεραπεία με καπεσιταμπίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου σε σύγκριση με τη συμβατική συνδυασμένη θεραπεία.

Κύρια επιτεύγματα

Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία είναι ανώτερη της μονοθεραπείας με καπεσιταμπίνη (capecitabine) σε ηλικιωμένες γυναίκες. Οι Ογκολόγοι διερευνούσαν το εάν ηλικιωμένες γυναίκες με καρκίνο του μαστού θα ήταν πιο ανεκτικές στη μονοθεραπεία συγκριτικά με τη συμβατική συνδυασμένη θεραπεία τριών φαρμάκων, η οποία μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες όπως ναυτία, αλω-

πεκία και καρδιακά προβλήματα. Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη (Cancer and Leukemia Group B) έδειξε ότι η μονοθεραπεία με καπεσιταμπίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου σε σύγκριση με τη συμβατική συνδυασμένη θεραπεία. Στη μελέτη αναφέρεται ότι το ρίσκο υποτροπής και θανάτου μεταξύ των ασθενών που

έλαβαν μονοθεραπεία με καπεσιταμπίνη, ήταν διπλάσιο από αυτό των γυναικών που έλαβαν συμβατική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη συν μεδροτεξάτη/ φλουουρακίλη ή κυκλοφωσφαμίδη συν δοξορουβικίνη. Στη Ζετια, τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής και ολικής επιβίωσης για την ομάδα της καπεσιταμπίνης ήταν 68% και 86% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα με την συνδυασμένη χημειοθεραπεία ήταν 85% και 91%¹.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Σύστημα ανίχνευσης υποβοηθούμενο από ηλεκτρονικό υπολογιστή ενισχύει την ακρίβεια μονής ανάγνωσης-ερμηνείας μαστογραφιών. Προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι η ερμηνεία μαστογραφιών από δύο ακτινολόγους ειδικούς στο μαστό (διπλή ανάγνωση-ερμηνεία) αυξάνει το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου του μαστού κατά περίπου

τέσσερις φορές σε σύγκριση με την ερμηνεία από έναν μόνο ειδικό ακτινολόγο. Εξαιτίας της έλλειψης ειδικών ακτινολόγων για το μαστό, σε κάποια μέρη της χώρας, η διπλή ανάγνωση δεν είναι πάντοτε εφικτή.

Μια Βρετανική μελέτη, έδειξε ότι το ποσοστό των καρκίνων μαστού που ανιχνεύονται από ένα άτομο με χρήση συστήματος ανίχνευσης υποβοηθούμενο από ηλεκτρονικό υπολογιστή, ήταν παρόμοιο (87.2%) με αυτό που ανιχνεύθηκε από δύο ειδικούς στη μαστογραφία (87.7%). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το σύστημα ανίχνευσης υποβοηθούμενο από ηλεκτρονικό υπολογιστή χρησιμοποιούμενο από έναν ειδικό, είναι ένα αποτελεσματικό υποκατάστατο της διπλής ανάγνωσης-ερμηνείας².

Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το σύστημα ανίχνευσης υποβοηθούμενο από ηλεκτρονικό υπολογιστή χρησιμοποιούμενο από έναν ειδικό, είναι ένα αποτελεσματικό υποκατάστατο της διπλής ανάγνωσης-ερμηνείας².

Αναστολείς του PARP δείχνουν προοπτικές για την αντιμετώπιση δύσκολων καρκίνων του μαστού.

Δύο μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα μιας νέας τάξης στοχευμένων θεραπειών που ονομάζονται

δυσκολών καρκίνων του μαστού. Δύο μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα μιας νέας τάξης στοχευμένων θεραπειών που ονομάζονται αναστολείς ενζύμων πολύ-πολυμεράσης (PARP) για κλασσικά δύσκολους στην αντιμετώπιση τριπλά αρνητικούς καρκίνους του μαστού και καρκίνους του μαστού με ανεπάρκεια BRCA1/2.

Το PARP χρησιμοποιείται από τα καρκινικά κύτταρα για να επιδιορθώνουν βλάβη του DNA, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης που προκαλείται από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το ένζυμο PARP μπορεί να μειώνουν αυτόν τον μηχανισμό αυτό-διόρθωσης, να καταστούν τα καρκινικά κύτταρα πιο ευαίσθητα στη θεραπεία και να προωθούν τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Μια τυχαίοποιημένη, προκαταρκτική, μελέτη φάσεως II ανέφερε ότι η προσθήκη του ερευνητικού αναστολέα PARP BSI-201 στη συμβατική χημειοθεραπεία, παρέτεινε την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και την ολική επιβίωση σε γυναίκες με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, μια μορφή της νόσου στην οποία τα καρκινικά κύτταρα δεν έχουν υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης, και HER2, οι οποί-

οι στοχεύονται αποτελεσματικά με άλλα φάρμακα. Γυναίκες που έλαβαν BSI-201 είχαν μια μέση επιβίωση των 9.2 μηνών και μια μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου των 6.9 μηνών σε σύγκριση με 5.7

μήνες και 3.3 μήνες αντίστοιχα, των γυναικών που έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία (γεμισταβίνη και καρμιοπλατίνη) μόνο³. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται σε μεγαλύτερη μελέτη υπό εξέλιξη.

Μια δεύτερη μελέτη φάσεως II αναφέρει ότι το 40% γυναικών με προχωρημένο ανδε-

κτικό καρκίνο του μαστού με έλλειψη BRCA, παρουσίασε μείωση του όγκου μετά τη λήψη του ολαριριβ, πειραματικού αναστολέα του PARP. Καρκίνοι του μαστού που σχετίζονται με μεταλλάξεις BRCA έχουν μια ανεπάρκεια στην ικανότητα τους να διορθώνουν

το DNA. Το ολαριριβ στερεί τα καρκινικά κύτταρα ενός άλλου μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA, που φαίνεται να προωθεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων⁴.

Μια Βρετανική μελέτη, έδειξε ότι το ποσοστό των καρκίνων μαστού που ανιχνεύονται από ένα άτομο με χρήση συστήματος ανίχνευσης υποβοηθούμενο από ηλεκτρονικό υπολογιστή, ήταν παρόμοιο (87.2%) με αυτό που ανιχνεύθηκε από δύο ειδικούς στη μαστογραφία (87.7%). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το σύστημα ανίχνευσης υποβοηθούμενο από ηλεκτρονικό υπολογιστή χρησιμοποιούμενο από έναν ειδικό, είναι ένα αποτελεσματικό υποκατάστατο της διπλής ανάγνωσης-ερμηνείας².

Δύο μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα μιας νέας τάξης στοχευμένων θεραπειών που ονομάζονται αναστολείς ενζύμων πολύ-πολυμεράσης (PARP) για κλασσικά δύσκολους στην αντιμετώπιση τριπλά αρνητικούς καρκίνους του μαστού και καρκίνους του μαστού με ανεπάρκεια BRCA1/2.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Οι καρκίνοι του γαστρεντερικού περιλαμβάνουν αυτούς του οισοφάγου, στομάχου, ήπατος, παγκρέατος, χοληφόρων, παχέως εντέρου και πρωκτού. Οι ορθοκολικοί καρκίνοι μπορούν τυπικά να διαγνωστούν σε πρώιμα, πιο αντιμετωπίσιμα στάδια μέσω κολονοσκόπησης, όμως δεν υπάρχει παρόμοιο screening τεστ για λιγότερο συνήθεις καρκίνους του πεπτικού όπως αυτούς του στομάχου και των χοληφόρων.

Σημαντικές προόδους κατά το περασμένο έτος περιλαμβάνουν νέες, αποτελεσματικές θεραπείες για τον μεταστατικό γαστρικό καρκίνο και το καρκίνο των χοληφόρων, νέους τρόπους πρόβλεψης του ρίσκου υποτροπής και ανταπόκρισης στη θεραπεία στον ορθοκολικό καρκίνο, και τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης για την αξιολόγηση της μπεβασιζουμάμπης ως επικουρική θεραπεία στο καρκίνο του παχέως εντέρου.

Κύρια επιτεύγματα

Η τραστοζουμάμπη (trastuzumab) βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με γαστρικό καρκίνο με δετικό HER-2.

Η τραστοζουμάμπη, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από μια δεκαετία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού που υπερεκφράζει τη πρωτεΐνη HER2, φαίνεται τώρα να είναι αποτελεσματική έναντι του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου δετικού για HER2. Η τραστοζουμάμπη είναι μια στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία που δρα μπλοκάροντας τον υποδοχέα HER2, ο οποίος σχετίζεται με αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Αυτή είναι η πρώτη φορά που το φάρμακο αποδείχθηκε να είναι αποτελεσματικό σε άλλο τύπο καρκίνου.

Μια παγκόσμια, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσεως III με τη τραστοζουμάμπη σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο δετικού για HER2, παρατήρησε μια μείωση του ρίσκου θανάτου κατά 26% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τραστοζουμάμπη συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία (φλουορουρακίλη ή καπεσιταμπίνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο τη καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 13.8 μήνες στην ομάδα με την τραστοζουμάμπη σε σύγκριση με 11.1 μήνες της ομάδας με τη καθιερωμένη χημειοθεραπεία.

Το ποσοστό συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία σχετίζεται με τη τραστοζουμάμπη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο ομάδων. Η επίπτωση του μειωμένου κλάσματος εξώθησης ήταν γενικά χαμηλή (5.9% στη ομάδα της τραστοζουμάμπης έναντι 1.1% της ομάδας με τη καθιερωμένη χημειοθεραπεία), και ο μέσος όρος του κλάσματος εξώθησης παρέμεινε άνω του 60% καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τραστοζουμάμπη⁵.

Η πρώτη καθιερωμένη αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου των χοληφόρων. Σε μία μελέτη, η οποία καθιερώνει τη πρώτη σπάνταρντ

αντιμετώπιση για τον προχωρημένο καρκίνο των χοληφόρων (ή χολαγγειοκαρκίνωμα), Βρετανοί ερευνητές αναφέρουν ότι ο συνδυασμός γεμισαβίνης (gemcitabine) και σισπλατίνης (cisplatin) βελτίωσε την επιβίωση και μείωσε το ρίσκο προόδου της νόσου σε ασθενείς με ανεγκείρητη νόσο των χοληφόρων σε σύγκριση με την γεμισαβίνη μόνη της.

βίνη μόνη της.

Στη μελέτη βρέθηκε ότι ο χρόνος επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 30% πιο εκτενής μεταξύ των ασθενών που έλαβαν γεμισαβίνη συν

σισπλατίνη (8.5 μήνες) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο γεμισαβίνη (6.5 μήνες). Ασθενείς που έλαβαν και τα δύο φάρμακα επιβίωσαν, επίσης, περισσό-

τερο κατά 32% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο γεμισαβίνη (11.7 έναντι 8.2 μήνες αντίστοιχα). Ο συνδυασμός γεμισαβίνης και σισπλατίνης ήταν γενικά καλά ανεκτός⁶.

Η μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) δεν μειώνει το ρίσκο υποτροπής στο καρκίνο του παχέως εντέρου πρώιμου σταδίου. Για την πρώτη αξιολόγηση της μπεβασιζουμάμπης στον καρκίνο παχέως εντέρου πρώιμου σταδίου, διεξήχθη μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III από το National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project στην οποία βρέθηκε ότι η προσθήκη μπεβασιζουμάμπης στην καθιερωμένη επικουρική θεραπεία (φλουορουρακίλη, λευκοβορίνη και οζαλιπλατίνη [FOLFOX]) δεν βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερης νόσου στον καρκίνο του παχέως εντέρου σταδίου II και III. Η μπεβασιζουμάμπη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε αρκετούς προχωρημένους καρκίνους. Αυτή ήταν η πρώτη φορά που δοκιμάστηκε ως επικουρική θεραπεία.

Ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν είτε την καθιερωμένη θεραπεία (6 μήνες FOLFOX) ή την πειραματική θεραπεία (6 μήνες FOLFOX και μπεβασιζουμάμπη ακολουθούμενη συμπληρωματικά από 6 μήνες με μπεβασιζουμάμπη μόνη της). Μετά από μία μέση παρακολούθηση των 3 ετών, οι ερευνητές

Βρετανοί ερευνητές αναφέρουν ότι ο συνδυασμός γεμισαβίνης (gemcitabine) και σισπλατίνης (cisplatin) βελτίωσε την επιβίωση και μείωσε το ρίσκο προόδου της νόσου σε ασθενείς με ανεγκείρητη νόσο των χοληφόρων σε σύγκριση με την γεμισαβίνη μόνη της.

Μια παγκόσμια, τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσεως III με τη τραστοζουμάμπη σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο δετικού για HER2, παρατήρησε μια μείωση του ρίσκου θανάτου κατά 26% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τραστοζουμάμπη συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία

κατέγραψαν ότι το 77.4% των ασθενών της πειραματικής ομάδας επιβίωσαν και ήταν ελεύθεροι νόσου σε σύγκριση με 75.5% των ασθενών που έλαβε τη καθιερωμένη χημειοθεραπεία, μια διαφορά η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Κατά το έτος εις το οποίο οι ασθενείς λάμβαναν την μεβασισζουμάμνη, παρατηρήθηκε μια αύξηση στην επιβίωση ελεύθερης νόσου, η οποία ακολούθως μειώθηκε όταν διακόπηκε η μεβασισζουμάμνη, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρες οι κλινικές επιπτώσεις αυτού του ευρήματος⁷.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Νέο γονιδιακό assay προβλέπει το ρίσκο υποτροπής στον καρκίνο του παχέως εντέρου.

Ερευνητές από το National Adjuvant Breast and Bowel Project και τη Cleveland Clinic ανέπτυξαν και επικύρωσαν το πρώτο μοριακό assay το οποίο προβλέπει το ρίσκο υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου σταδίου II. Το γενωμικό τεστ, το οποίο ονομάζεται Oncotype DX assay, δημιουργεί μια κλίμακα υποτροπής, την οποία οι ιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν μαζί με άλλα παθολογοανατομικά κριτήρια για να προσδιορίσουν τις πιθανότητες υποτροπής της νόσου. Ασθενείς με ρίσκο για υποτροπή μπορεί να ωφεληθούν από συμπληρωματική χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο, ενώ ασθενείς με χαμηλό ρίσκο υποτροπής μπορούν με ασφάλεια να αποφύγουν περαιτέρω θεραπεία και τις σχετιζόμενες παρενέργειες και κόστη. Αυτό το τεστ είναι παρόμοιο στον σχεδιασμό με ένα τεστ που φέρει το ίδιο όνομα, το οποίο χρησιμοποιείται σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, και είναι ένα, εκ των συνεχώς αυξανόμενων, τεστ που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καθοδήγηση της αντικαρκινικής επικουρικής θεραπείας και την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων.

Παρόλο που οι ερευνητές μπορούσαν να αναπτύξουν μια κλίμακα, η οποία προβλέπει επακριβώς το ρίσκο υποτροπής του καρκίνου του παχέως εντέρου, δεν μπορούσαν να επιτύχουν τον δεύτερο στόχο,

Ερευνητές από το National Adjuvant Breast and Bowel Project και τη Cleveland Clinic ανέπτυξαν και επικύρωσαν το πρώτο μοριακό assay το οποίο προβλέπει το ρίσκο υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο παχέως εντέρου σταδίου II. Το γενωμικό τεστ, το οποίο ονομάζεται Oncotype DX assay.

Ασθενείς με ρίσκο για υποτροπή μπορεί να ωφεληθούν από συμπληρωματική χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο, ενώ ασθενείς με χαμηλό ρίσκο υποτροπής μπορούν με ασφάλεια να αποφύγουν περαιτέρω θεραπεία

αυτόν για τεκμηρίωση ξεχωριστής κλίμακας, η οποία θα μπορούσε να προβλέψει την ανταπόκριση ενός ασθενούς στη καθιερωμένη χημειοθεραπεία (φλουορουρακίλη και λευκοβορίνη) μετά το χειρουργείο.

Οι μεταλλάξεις BRAF προβλέπουν χειρότερα αποτελέσματα για ασθενείς με

μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου.

Νέα έρευνα υποδεικνύει ότι το γονίδιο BRAF μπορεί, τελικά, να αποδειχθεί τόσο χρήσιμο, όσο και το γονίδιο KRAS στην πρόβλεψη ασθενών με περισσότερες πιθανότητες να ανταποκριθούν σε αναστολείς EGFR όπως η σετουξιμάμνη (cetuximab) και η πανιτουμουμάμνη (panitumumab). Μια μελέτη αναφέρει ότι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου με μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF, οι οποίοι είχαν φυσιολογικά αντίγραφα του γονιδίου KRAS, δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς EGFR. Μετά από περίπου 6 μήνες με θεραπεία, ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF, σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικό BRAF, είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν πρόοδο νόσου (82% έναντι 59%, αντίστοιχα) και είχαν χαμηλότερη ολική επιβίωση (30% έναντι 85%, αντίστοιχα). Ξεχωριστές εργαστηριακές μελέτες έδειξαν επίσης ότι η θεραπεία με τον αναστολέα του BRAF, σοραφενίμνη (sorafenib), απεκατέστησε την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων παχέως εντέρου με μεταλλάξεις BRAF, προς τους αναστολείς του EGFR⁹.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ

Οι καρκίνοι του ουροποιογεννητικού συστήματος περιλαμβάνουν αυτούς που εμφανίζονται στα νεφρά, ουροδόχο κύστη, προστάτη, όρχις, ουρητήρες και ουρήθρα. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί αρκετές νέες θεραπείες για το renal cell carcinoma, μια σοβαρή μορφή καρκίνου των νεφρών. Η πρόοδος έναντι αυτής της νόσου συνεχίστηκε και αυτή τη χρονιά, με δύο φάρμακα να εγκρίνονται από τον FDA - το ένα για ασθενείς με μετα-

στατική νόσο και το άλλο για ασθενείς των οποίων η νόσος παρουσίασε πρόοδο παρά την θεραπευτική αντιμετώπιση. Για άνδρες με καρκίνο του προστάτη, μελέτες κατά τα τελευταία χρόνια αναγνώρισαν σημαντικές νέες θεραπευτικές προόδους για νόσο πρώιμου σταδίου και ένα νέο τεστ για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων.

Κύρια επιτεύγματα

Η ακτινοθεραπεία μειώνει το ρίσκο μετάστασης και αυξάνει την επιβίωση μετά την προστατεκτομή. Σχεδόν το ένα τρίτο των ανδρών με καρκίνο του προστάτη πρώιμου σταδίου παρουσιάζει μεταστάσεις μετά το χειρουργείο. Σε μια μελέτη αναφέρθηκε ότι η ακτινοθεραπεία μετά από ριζική προστατεκτομή, μειώνει το ρίσκο μετάστασης του καρκίνου του προστάτη κατά 29% και βελτιώνει την επιβίωση κατά 28% σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη πρώιμου σταδίου.

Αυτά τα ευρήματα είναι το αποτέλεσμα μια μακρόχρονης μελέτης που ξεκίνησε το 1988, με ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης των, περίπου, 13 ετών. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι μεταξύ των ανδρών με καρκίνο του προστάτη πρώιμου σταδίου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μετά από ριζική προστατεκτομή, η μέση επιβίωση ελεύθερης μετάστασης ήταν 14.7 χρόνια σε σύγκριση με 12.9 χρόνια μεταξύ των ανδρών που δεν έλαβαν ακτινοθεραπεία. Η μέση ολική επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 15.2 έτη και 13.3 έτη αντίστοιχα¹⁰.

Το εβερόλιμους (everolimus) εγκρίθηκε για την θεραπεία του renal cell carcinoma (RCC). Το FDA ενέκρινε το εβερόλιμους για την θεραπεία του RCC τον Μάρτιο του 2009. Το φάρμακο, το οποίο αναστέλλει το mTOR, μια πρωτεΐνη που χρειάζονται τα καρκινικά κύτταρα για να αυξηθούν και να διαιρεθούν, εγκρίθηκε για ασθενείς των οποίων η νόσος υποτροπίασε ή παρουσίασε πρόοδο παρά την προηγούμενη θεραπεία με σουνιτινίμη και/ή σοραφενίμη¹¹.

Η έγκριση του FDA βασίστηκε στα αποτελέσματα μιας τυχαίοποιημένης κλινικής μελέτης φάσεως III, η οποία έδειξε ότι ασθενείς με μεταστατικό RCC, οι

οποίοι παρουσίασαν πρόοδο νόσου παρά την θεραπεία με σουνιτινίμη και/ή σοραφενίμη, και οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν εβερόλιμους, παρουσίασαν καλύτερη επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (4.0 έναντι 1.9 μήνες, αντίστοιχα)¹².

Η μπεβασιζουμάμμη (bevacizumab) επιβραδύνει την πρόοδο νόσου και εγκρίθηκε από το FDA για το μεταστατικό renal cell carcinoma (RCC). Η μπεβασιζουμάμμη, η οποία έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του πνεύμονος και μαστού, εγκρίθηκε από το FDA για την αντιμετώπιση του μεταστατικού RCC σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη. Η έγκριση βασίστηκε στα ευρήματα δύο μελετών, φάσεως III, οι οποίες παρουσιάστηκαν το 2009, στο ετήσιο συνέδριο του ASCO.

Η μελέτη Avastin in Renal (AVOREN) ανέφερε ότι ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμμη συν ιντερφερόνη α-2α είχαν μια μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου των 10.4 μηνών σε σύγκριση με 5.5 μήνες των ασθενών που έλαβαν μόνο ιντερφερόνη. Η ολική

επιβίωση ήταν επίσης ελαφρά υψηλότερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μπεβασιζουμάμμη συν ιντερφερόνη έναντι αυτών που έλαβαν μόνο ιντερφερόνη (23.3 έναντι 21.3 μήνες, αντίστοιχα)¹³.

Μια παρόμοια μελέτη (Cancer and Leukemia Group B) έδειξε ότι ασθενείς που έλαβαν το σχήμα μπεβασιζουμάμμης/ιντερφερόνης είχαν μια μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου των 8.4 μηνών σε σύγκριση με 4.9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη μόνον. Η συνολική επιβίωση ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα με την μπεβασιζουμάμμη, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (18.3 έναντι 17.4 μήνες, αντίστοιχα)¹⁴.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Το FDA εγκρίνει τεστ για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων στον καρκίνο του προστάτη. Το 2008 το FDA ενέκρινε ένα τεστ που ονομάζεται CellSearch για χρήση στην πρόβλεψη της επιβίωσης

μεταξύ των ανδρών με καρκίνο του προστάτη πρώιμου σταδίου που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μετά από ριζική προστατεκτομή, η μέση επιβίωση ελεύθερης μετάστασης ήταν 14.7 χρόνια σε σύγκριση με 12.9 χρόνια μεταξύ των ανδρών που δεν έλαβαν ακτινοθεραπεία. Η μέση ολική επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 15.2 έτη και 13.3 έτη αντίστοιχα¹⁰.

και καταγραφή παρακολούθησης της θεραπείας σε άνδρες με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Οι ιατροί μπορούν να χρησιμοποιούν αυτό το τεστ για να προβαίνουν σε πιο πληροφορημένες κλινικές αποφάσεις, όπως η επιλογή και επιθετικότητα της θεραπείας.

Η έγκριση του FDA βασίστηκε σε ευρήματα που υποδεικνύουν ότι το τεστ ήταν χρή-

σιμο στην ανίχνευση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) πριν την θεραπεία (για πρόβλεψη της επιβίωσης) και μετά την θεραπεία (παροχή συμπληρωματικών πληροφοριών για την ανταπόκριση στη θεραπεία). Παραδείγματος χάριν, άνδρες με δυσμενή βαθμίδα CTC (πέντε ή περισσότερα CTCs ανά 7.5mL) πριν τη θεραπεία είχαν μια μέση ολική επιβίωση των 11.5 μηνών σε σύγκριση με 21.7 μήνες μεταξύ ανδρών με ευμενή βαθμίδα CTC (λιγότερο από πέντε CTCs ανά 7.5mL). Επίσης, οι μετρήσεις CTC προέβλεψαν τη συνολική επιβίωση με μεγαλύτερη ακρίβεια από το PSA¹⁵.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Μια νέα και σημαντική μελέτη που δημοσιεύτηκε αυτό το έτος θα έχει εκτεταμένες εμπλοκές στο τρόπο που οι γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών παρακολουθούνται για υποτροπή της νόσου. Μια άλλη μελέτη επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της ωοθηκτομής στην πρόληψη του καρκίνου των ωοθηκών και του μαστού σε γυναίκες με υψηλό ρίσκο. Μια τρίτη μελέτη επιδεικνύει ότι το εμβόλιο έναντι του HPV είναι αποτελεσματικό και στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας 24-45 ετών.

Κύρια επιτεύγματα

Δεν είναι αναγκαία η συχνή πραγματοποίηση της εξέτασης CA-125 στην παρακολούθηση για υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών. Γυναίκες που ολοκλήρωσαν την θεραπεία για καρκίνο των ωοθηκών μπορεί να μην χρειάζονται τριμηνιαία

Η έγκριση του FDA βασίστηκε σε ευρήματα που υποδεικνύουν ότι το τεστ ήταν χρήσιμο στην ανίχνευση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTCs) πριν την θεραπεία (για πρόβλεψη της επιβίωσης) και μετά την θεραπεία (παροχή συμπληρωματικών πληροφοριών για την ανταπόκριση στη θεραπεία). Παραδείγματος χάριν, άνδρες με δυσμενή βαθμίδα CTC (πέντε ή περισσότερα CTCs ανά 7.5mL)

Ευρωπαίοι ερευνητές ανέφεραν ότι η έναρξη θεραπείας πρώιμα για υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών με βάση μόνο τα επίπεδα του CA-125 δεν βελτίωσε την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με καθυστερημένη θεραπεία με την έναρξη συμπτωμάτων.

εξέταση του CA-125, η οποία πραγματοποιείται για την παρακολούθηση πρώιμων ενδείξεων για υποτροπή της νόσου. Στη πρώτη στο είδος της μελέτη, Ευρωπαίοι ερευνητές ανέφεραν ότι η έναρξη θεραπείας πρώιμα για υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών με βάση μόνο τα επίπεδα του CA-125 δεν βελτίωσε την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με καθυστερημένη

θεραπεία με την έναρξη συμπτωμάτων, ένα εύρημα το οποίο θα μπορούσε να απαλλάξει πολλές γυναίκες από το άγχος που σχετίζεται με τις συχνές εξετάσεις. Τα ευρήματα έχουν την δυνατότητα να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο οι γυναίκες παρακολουθούνται μετά την ανταπόκριση στην θεραπεία για καρκίνο των ωοθηκών και υποδεικνύουν ότι η δεύτερης γραμμής θεραπεία μπορεί με ασφάλεια να καθυστερήσει έως ότου αναπτυχθούν συμπτώματα υποτροπής.

Αυτή η μελέτη συνέκρινε την ολική επιβίωση μεταξύ γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών σε ύφεση μετά την αρχική χημειοθεραπεία, οι οποίες ξεκίνησαν δεύτερης γραμμής θεραπεία με βάση μια αύξηση των επιπέδων του CA-125 και γυναικών των οποίων η θεραπεία δεύτερης γραμμής δεν ξεκίνησε έως την εμφάνιση σωματικών συμπτωμάτων υποτροπής (όπως άλγος στη πύελο και πρήξιμο). Οι ερευνητές αναφέρουν ότι ακόμα και αν η προηγούμενη ομάδα ξεκίνησε δεύτερης γραμμής θεραπεία κατά μέσο όρο 5 μήνες πριν τη τελευταία ομάδα, η ολική επιβίωση ήταν η ίδια (41 μήνες από την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας)¹⁶.

Το εμβόλιο έναντι του HPV είναι αποτελεσματικό σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες. Μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανέφερε ότι ένα εμβόλιο έναντι του HPV ήταν κατά 90.5% αποτελεσματικό στην πρόληψη της λοίμωξης με HPV και της ανάπτυξης καλόηθων και κακόηθων νόσων του τραχήλου της μήτρας και των γεννητικών οργάνων, που σχετίζονται με τον HPV, σε γυναίκες ηλικίας 24-45 ετών, οι οποίες έλαβαν τρεις δόσεις του

εμβολίου και παρακολουθήθηκαν για περισσότερο από 2 έτη. Το εμβόλιο εγκρίθηκε πρόσφατα για χρήση σε γυναίκες ηλικίας 9 έως 26 ετών. Αυτή η νέα μελέτη δείχνει ότι μεγαλύτερες γυναίκες που δεν έχουν μολυνθεί με τον HPV μπορούν επίσης να έχουν τα ίδια οφέλη.

Το εμβόλιο που αξιολογήθηκε στη μελέτη, το Gardasil, είναι ένας τετρασθενής τύπος, σχεδιασμένος για την πρόληψη λοίμωξης των πιο σύννητων μορφών του HPV (τύποι 6, 11, 16 και 18). Μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να προσδιορίσουν την διάρκεια της προστασίας που προσφέρει το εμβόλιο έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ένα εύρημα το οποίο μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του κόστους - οφέλους του εμβολίου σε γυναίκες άνω των 26¹⁷.

το BiovaxID, ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό εμβόλιο, παράτεινε τη επιβίωση ελεύθερης νόσου σε προηγούμενα μη θεραπευμένους ασθενείς με θυλώδες λέμφωμα Non-Hodgkin's. Ασθενείς που έλαβαν το BiovaxID είχαν επιβίωση ελεύθερης νόσου 44.2 μήνες σε σύγκριση με 30.6 μήνες για ασθενείς που έλαβαν ένα εμβόλιο ελέγχου, το οποίο είναι μια αύξηση του 47%.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Επιβεβαιώθηκε ότι το προφυλακτικό χειρουργείο μειώνει το ρίσκο για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών σε γυναίκες με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA. Μια ανάλυση 10 μελετών, οι οποίες είχαν δημοσιευτεί κατά το διάστημα 1999 - 2007, επιβεβαίωσε ότι η χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών και των σαλπινγών μειώνει το ρίσκο για καρκίνο του μαστού κατά 51% και το ρίσκο για καρκίνους των ωοθηκών και των σαλπινγών κατά 79% σε γυναίκες με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA.

Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα ευρήματά τους θα πρέπει να καθοδηγούν τις στρατηγικές μείωσης του ρίσκου για γυναίκες με αυξημένο γενετικό ρίσκο γι' αυτούς τους καρκίνους. Γυναίκες με κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 έχουν ένα ρίσκο εφόρου ζωής για καρκίνο του μαστού της τάξεως του 84% και ένα ρίσκο της τάξεως του 46% για καρκίνους των ωοθηκών και των σαλπινγών.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι καρκίνοι του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος (αιματολογικοί καρκίνοι) περιλαμβάνουν τη λευχαιμία, το λέμφωμα και το πολλαπλούν μυέλωμα. Κατά το τελευταίο έτος, κλινικοί ερευνητές ανέφε-

ραν τα αποτελέσματα αρκετών αξιολογήσεων μελετών, συμπεριλαμβανομένου μιας μελέτης κατά την οποία αναγνωρίστηκε ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό εμβόλιο για ασθενείς με θυλώδες λέμφωμα, και δύο μελετών που ανέφεραν δεδομένα για πειραματικούς στοχευμένους παράγοντες για δεδομένους τύπους λεμφώματος και λευχαιμίας.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Το εξατομικευμένο εμβόλιο BiovaxID παρατείνει την επιβίωση ελεύθερης νόσου στο θυλώδες λέμφωμα. Μια τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη

φάσεως III, διάρκειας 8 ετών, ανέφερε ότι το BiovaxID, ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό εμβόλιο, παράτεινε τη επιβίωση ελεύθερης νόσου σε προηγούμενα μη θεραπευμένους ασθενείς με θυλώδες

λέμφωμα Non-Hodgkin's. Ασθενείς που έλαβαν το BiovaxID είχαν επιβίωση ελεύθερης νόσου 44.2 μήνες σε σύγκριση με 30.6 μήνες για ασθενείς που έλαβαν ένα εμβόλιο ελέγχου, το οποίο είναι μια αύξηση του 47%.

Το BiovaxID, κατασκευάζεται σε εξατομικευμένη βάση, ιστό βιοψίας που λήφθηκε από τον όγκο κάθε ασθενή. Το εμβόλιο στοχεύει μια πρωτεΐνη μοναδική για κάθε ασθενή, που ονομάζεται ιδιότυπος, η οποία εκφράζεται από καρκινικά Β κύτταρα στο θυλώδες λέμφωμα, ενώ απαλλάσσει τα φυσιολογικά υγιή Β κύτταρα τα οποία δεν εκφράζουν την καρκινική πρωτεΐνη. Θα χρειαστούν συμπληρωματικές μελέτες για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του BiovaxID σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ριτουξιμάμπη (rituximab) και για να προσδιοριστεί εάν το εμβόλιο μπορεί επίσης να είναι χρήσιμο στην θεραπεία άλλων λεμφωμάτων Β κυττάρων¹⁹.

Η πραλατρεξάτη (pralatrexate) φαίνεται να είναι αποτελεσματική στο λέμφωμα T κυττάρων.

Η μελέτη PROPEL φάσεως II, ανέφερε ότι το πειραματικό φάρμακο πραλατρεξάτη μείωσε τους όγκους στο 29% των ασθενών με περιφερικό, ανθεκτικό ή υποτροπιάζον, λέμφωμα T κυττάρων, και ότι το 11% των ασθενών παρουσίασαν ολική ανταπόκριση. Η πραλατρεξάτη δρα αναστέλλοντας μια πρωτεΐνη που

ονομάζεται RFC-1, η οποία υπερεκφράζεται στα κύτταρα λεμφωμάτων T κυττάρων.

Αυτή είναι η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη έως σήμερα, ενός μόνο παράγοντα σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανδεκτικό περιφερικό λέμφωμα T κυττάρων. Το φάρμακο βρίσκεται στην διαδικασία για έγκριση από το FDA²⁰.

Υποσχόμενη μελέτη πρώιμου σταδίου δείχνει δράση της φοσταματινίμης (fostamatinib) στο λέμφωμα και στη χρόνια λευχαιμία.

Το πειραματικό φάρμακο φοσταματινίμη ανήκει σε μια υποσχόμενη νέα τάξη στοχευμένων θεραπειών από το στόμα για το λέμφωμα και την χρόνια λευχαιμία, το οποίο δρα αναστέλλοντας την ενζυμική κινάση Syk, η οποία εμπλέκεται στην φλεγμονή και ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Μια μελέτη φάσεως I υπέδειξε ότι η φοσταματινίμη μείωσε σημαντικά τους όγκους στο 54% των ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στο 21% των ασθενών με διάχυτο B μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα, στο 11% των ασθενών με mantle cell λέμφωμα και στο 10% των ασθενών με θυλώδες λέμφωμα. Η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 4.5 μήνες για ασθενείς της μελέτης και το φάρμακο ήταν γενικά καλά ανεκτό. Η φοσταματινίμη αποτελεί έναν από τους πρώτους στοχευμένους παράγοντες από το στόμα που δείχνει δράση σε λεμφώματα. Άλλα αντικαρκινικά φάρμακα για λέμφωμα δίδονται ενδοφλέβια²¹.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Οι περισσότεροι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου έχουν συσχετιστεί με το κάπνισμα και την κατάχρηση αλκοόλ. Πρόσφατα, βρέθηκε και μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ καρκίνων του στοματοφάρυγγος και προηγούμενης λοίμωξης με HPV.

Μελέτες του προηγούμενου έτους αξιολόγησαν νέες στοχευμένες θεραπείες και νέους συνδυασμούς θεραπειών για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Η έρευνα επίσης ανάδειξε ότι ένα απλό στοματικό τεστ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανίχνευση στοματικής λοίμωξης με HPV σε άτομα με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου.

ασθενείς με μη θεραπευμένο υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι έλαβαν σετουξιμάμπη συμπληρωματικά στην σισπλατίνη ή καρμποπλατίνη συν φλουουρακίλη, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, είχαν αύξηση της επιβίωσης κατά 20% (10.1 έναντι 7.4 μήνες αντίστοιχα) και της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου κατά 46% (5.6 μήνες έναντι 3.3 μήνες, αντίστοιχα)²².

Κύρια επιτεύγματα
Η προσθήκη σετουξιμάμπης (cetuximab) στην αρχική χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η σετουξιμάμπη έχει

εγκριθεί ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντα ή μεταστατικού καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, ο οποίος δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με πλατίνα. Μια κλινική μελέτη φάσεως III, στην οποία συμμετείχαν 442 ασθενείς, γνωστή ως Erbitux in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (EXTREME), αναφέρει ότι ασθενείς με μη θεραπευμένο υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι έλαβαν σετουξιμάμπη συμπληρωματικά στην σισπλατίνη ή καρμποπλατίνη συν φλουουρακίλη, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, είχαν αύξηση της επιβίωσης κατά 20% (10.1 έναντι 7.4 μήνες αντίστοιχα) και της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου κατά 46% (5.6 μήνες έναντι 3.3 μήνες, αντίστοιχα)²². Παρενέργειες, όπως υπομαγνησισμιά, δερματικές αντιδράσεις grade 3, αντιδράσεις στην έκχυση και σήψη, ήταν πιο συχνές στην ομάδα με την σετουξιμάμπη, όμως θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία ήταν πιο συχνόι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες συνέκριναν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα σε αυτό τον τομέα, δεν κατάφεραν, τα τελευταία 30 χρόνια, να επιφέρουν βελτίωση της ολικής επιβίωσης. Έτσι, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτα και αλλάζουν την κλινική πρακτική.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Μελέτη δείχνει ότι στοματικό τεστ HPV είναι υποσχόμενο ως εργαλείο screening σε δεδομένους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Τα ευρήματα μιας νέας μελέτης υποδεικνύουν ότι ένα απλό στοματικό υγρό ξεπλύματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον για την ανίχνευση στοματικής λοίμωξης με HPV και δυνητικά να αναγνωρίζει άτομα σε υψηλότερο ρίσκο για δεδομένους καρκί-

νους κεφαλής και τραχήλου. Η γνώση της κατάστασης HPV εξελίσσεται ως ένας σημαντικός συντελεστής στην αξιολόγηση θεραπειών για ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι όγκοι θετικοί σε HPV ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία, και οι ερευνητές, πλέον, αρχίζουν να ταξινομούν ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου βάσει της κατάστασης HPV σε κλινικές μελέτες.

Ερευνητές έδειξαν ότι ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου θετικούς σε HPV16 είναι πιθανότερο να έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα του ιού στη σίελο σε σύγκριση με τους ασθενείς αρνητικούς σε HPV. Χρησιμοποιώντας μια στρατηγική ενίσχυσης του DNA για την ανάλυση δειγμάτων στοματικών υγρών, τα οποία αποκτήθηκαν μέσω ξεπλύματος με ορό όπου συλλέχθηκαν κύτταρα στοματικής βλενογόνου, οι ερευνητές βρήκαν ότι ασθενείς, με θετικό για HPV16, καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, είχαν 8.6 φορές παραπάνω πιθανότητες να έχουν ανιχνεύσιμο HPV στη σίελο πριν την θεραπεία και 2.9 φορές παραπάνω πιθανότητες μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς με όγκους αρνητικούς για HPV 16. Ασθενείς με θετικούς όγκους για HPV 16 είχαν επίσης περισσότερες πιθανότητες να έχουν άλλους τύπους HPV υψηλού ρίσκου. Παρόλο που η παρακολούθηση ήταν μόνο 21 μήνες, το ρίσκο δεύτερων καρκίνων ήταν χαμηλότερο στην ομάδα με θετικούς για HPV16 όγκους σε σύγκριση με την ομάδα με αρνητικούς για HPV16 όγκους²³.

Η γεφτινίμη (gefitinib) δεν είναι ανώτερη της μεθοτρεξάτης (methotrexate) στην βελτίωση της επιβίωσης στο υποτροπιάζον πλακώδες καρκίνωμα. Παρόλο που πολλοί καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου υπερπαραγωγή EGFR, μια νέα μελέτη αναφέρει ότι η στοχευμένη θεραπεία για EGFR με γεφτινίμη, δεν βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με την τεκμηριωμένη θεραπεία, τη μεθοτρεξάτη, σε ασθενείς με υποτροπιάζον καρκίνο

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι όγκοι θετικοί σε HPV ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία, και οι ερευνητές, πλέον, αρχίζουν να ταξινομούν ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου βάσει της κατάστασης HPV σε κλινικές μελέτες.

Για να διατηρηθεί ο λάρυγγας κατά την διάρκεια θεραπείας για καρκίνο του λάρυγγος και του υποφάρυγγος, χρησιμοποιείται ευρέως ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και η οποία σχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά διατήρησης του λάρυγγος. Πάντως, υπάρχει μια ανησυχία ότι αυτή η στρατηγική επηρεάζει αρνητικά την λειτουργία κατάποσης, ιδιαίτερα στους όγκους του υποφάρυγγα, και ότι μπορεί να μην είναι η καταλληλότερη για ασθενείς σε υψηλότερο ρίσκο για μικρομεταστατική μακρινή νόσο.

κεφαλής και τραχήλου. Μια μελέτη φάσεως III στην οποία συμμετείχαν 486 ασθενείς, ανέφερε ότι η επιβίωση μεταξύ ασθενών που έλαβαν γεφτινίμη ήταν 5.6-6.0 μήνες, ανάλογα με την δόση, σε σύγκριση με 6.7 μήνες των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη. Τα αποτελέσματα, επίσης, φαίνονταν να μην σχετίζονται με τον αριθμό των αντιγράφων του γονιδίου EGFR. Η μετρήσιμη ποιότητα ζωής δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων. Οι δε παρενέργειες ήταν οι αναμενόμενες ανάλογα με τον παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε, παρόλο που η ενδο-ογκική αιμορραγία ήταν πιο συχνή μεταξύ των ασθενών που έλαβαν γεφτινίμη²⁴.

Δύο μελέτες παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τον ρόλο της

induction χημειοθεραπείας στην θεραπευτική προσέγγιση για διατήρηση του λάρυγγος.

Για να διατηρηθεί ο λάρυγγας κατά την διάρκεια θεραπείας για καρκίνο του λάρυγγος και του υποφάρυγγος, χρησιμοποιείται ευρέως ταυτόχρονη

χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και η οποία σχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά διατήρησης του λάρυγγος. Πάντως, υπάρχει μια ανησυχία ότι αυτή η στρατηγική επηρεάζει αρνητικά την λειτουργία κατάποσης, ιδιαίτερα στους όγκους του υποφάρυγγα, και ότι μπορεί να μην είναι η καταλληλότερη για ασθενείς σε υψηλότερο ρίσκο για μικρομεταστατική μακρινή νόσο.

Η εισαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε αυτό το επίπεδο και πιθανά καλύπτει αυτές τις δύο ανησυχίες. Δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν αυτό το έτος παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες στις επιλογές induction χημειοθεραπείας.

Πρώτον, μια μελέτη φάσεως III, η οποία διεξήχθη από το European Organization for Research and Treatment of Cancer τυχαίοποίησε 450 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγα ή του υποφάρυγγα σε είτε εισαγωγική χημειοθεραπεία (σισπλατί-

νη και φλουορουρακίλη) ακολουδούμενη από οριστική ακτινοθεραπεία ή ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία, εις την οποία χαμηλότερες δόσεις χημειοθεραπείας εναλλασσόταν με ακτινοθεραπεία. Χειρουργείο και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε και στις δύο ομάδες για ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν.

Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τον πρωταρχικό σκοπό της μελέτης, ο οποίος ήταν η επιβίωση με λειτουργικό λάρυγγα, ή στη μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου. Η ολική επιβίωση ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η επίπτωση των τοποπεριοχικών παρενεργειών ήταν ελαφρά, όχι σημαντικά, χαμηλότερη στην ομάδα με την εναλλασσόμενη θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα της induction θεραπείας (21% έναντι 32% για grade 3 ή 4 βλενογονίτιδα και 11% έναντι 16% για σοβαρό οίδημα ή/και ίνωση, αντίστοιχα). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η εναλλασσόμενη προσέγγιση μπορεί να είναι λιγότερο τοξική από την επιλογή της induction. Πάντως η αποτελεσματικότητα δεν αποδείχθηκε να είναι ξεκάθαρα ανώτερη²⁵. Σαφώς χρειάζονται περισσότερο αποτελεσματικές και λιγότερες τοξικές επιλογές.

Δεύτερον, για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε induction θεραπεία, δεδομένα από το French Head and Neck Oncology Radiotherapy Group επιβεβαίωσαν προηγούμενες μελέτες που υποδείκνυαν ότι το χημειοθεραπευτικό σχήμα με σισπλατίνη, φλουορουρακίλη και μια ταξάνη (σε αυτή τη περίπτωση δοσεταξέλη) είναι ανώτερη από την στάνταρντ χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και φλουορουρακίλη.

Ερευνητές τυχαίοποίησαν 213 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγος ή του υποφάρυγγος σε όποιο από τα δύο σχήματα induction ακολουδούμενα από την ίδια τοποπεριοχική ακτινοθεραπευτική προσέγγιση. Ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό τριών φαρμάκων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό των δύο φαρμάκων, είχαν ένα υψηλότερο 3ετές ποσοστό διατήρησης του λάρυγγα (70.3% έναντι 57.5%, αντίστοι-

χα) και μια υψηλότερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (80.0% έναντι 59.2%, αντίστοιχα)²⁶.

Η επανα-ακτινοβολήση μειώνει το ρίσκο τοπικής υποτροπής αλλά δεν βελτιώνει την επιβίωση.

Μετά το πρωταρχικό χειρουργείο για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία βελτιώνει τον έλεγχο της νόσου όταν είναι παρόντες δεδομένοι παράγοντες φτωχής πρόγνωσης (π.χ εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα στα χειρουργικά όρια ή εξωλεμφαδενική νόσος) σε

σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνη της. Νεότερες τεχνικές ακτινοβολίας καθιστούν εφικτή τη συμπληρωματική ακτινοβολία ή επανα-ακτινοβολήση. Ερευνητές

Νεότερες τεχνικές ακτινοβολίας καθιστούν εφικτή τη συμπληρωματική ακτινοβολία ή επανα-ακτινοβολήση. Ερευνητές διερευνούν το ρόλο της επικουρικής χημειο-επανα-ακτινοβολήσης μετά το χειρουργείο για είτε υποτροπιάζουσα νόσο ή δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο σε θέση που είχε προηγούμενα ακτινοβοληθεί.

διερευνούν το ρόλο της επικουρικής χημειο-επανα-ακτινοβολήσης μετά το χειρουργείο για είτε υποτροπιάζουσα νόσο ή δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο σε θέση που είχε προηγούμενα ακτινοβοληθεί. Νέα έρευνα βρήκε ότι η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μαζί με χημειοθεραπεία κάτω από αυτές τις συνθήκες βελτιώνει τον τοπο-περιοχικό έλεγχο και την επιβίωση ελεύθερης νόσου όχι όμως την ολική επιβίωση.

Σε μια κλινική μελέτη φάσεως III με 130 συμμετέχοντες, ασθενείς που επανα-ακτινοβολήθηκαν και έλαβαν χημειοθεραπεία μετά από χειρουργείο διάσωσης είχαν χαμηλότερα ποσοστά τοπικής ή περιοχικής υποτροπής μετά 2 χρόνια (περίπου 40% έναντι 80% στην ομάδα με τη καθιερωμένη θεραπεία), σε σύγκριση με ασθενείς που απλά παρακολουδούνταν μετά το χειρουργείο. Πάντως η προσθήκη της χημειο-επανα-ακτινοβολίας μετά το χειρουργείο δεν αύξησε την ολική επιβίωση σημαντικά (σχεδόν 30% των ασθενών σε κάθε ομάδα επιβίωσε στη 3ετία) και συσχετίστηκε με μια τετραπλή περίπου αύξηση του ποσοστού μετάχρονης τοξικότητας grade 3 ή 4²⁷.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Ο καρκίνος του πνεύμονος παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνου μεταξύ ανδρών και γυναικών στις ΗΠΑ. Άτομα με νόσο πρώιμου σταδίου σπάνια έχουν συμπτώματα, και δεν έχει αποδειχθεί ακόμα όφελος επιβίωσης από το σύνθηδες screening για καρκίνο του πνεύμονος. Ως εκ τούτου, ο καρκίνος

του πνεύμονος διαγιγνώσκεται συνήδως σε προχωρημένο στάδιο, όπου και είναι δύσκολος να αντιμετωπιστεί.

Κατά το τελευταίο έτος, αρκετές μελέτες αναγνώρισαν δεδομένες γενετικές μεταλλάξεις που μπορούν να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της θεραπείας για άτομα με καρκίνο του πνεύμονα, και μια μεγάλη κλινική μελέτη αναγνώρισε τη πρώτη θεραπεία διατήρησης που βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση στον καρκίνο του πνεύμονος.

Κύρια επιτεύγματα

Η θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη (pemetrexed) βελτιώνει την επιβίωση για δεδομένους υποτύπους του προχωρημένου ΜΜΚΠ.

Μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III, η οποία διενεργήθηκε στις ΗΠΑ, υπέδειξε ότι ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ σταδίου IIIB ή IV (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος και του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη έως προόδου νόσου επιβίωσαν κατά μέσο 15.5 μήνες, σε σύγκριση με 10.3 μήνες των ασθενών που έλαβαν placebo. Η θεραπεία διατήρησης δίδεται μετά την ολοκλήρωση της αρχικής χημειοθεραπείας και ενόσω ο ασθενής παρουσιάζει ύφεση, παρά να αναμένεται να αντιμετωπιστεί όταν αρχίσει να παρουσιάζει πρόοδο νόσου. Η θεραπεία διατήρησης γίνεται ολοένα και πιο επιβίως ως αποτέλεσμα της έλευσης αντικαρκινικών φαρμάκων, τα οποία μπορούν να ληφθούν για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους με λιγότερες παρενέργειες.

Αυτά τα αποτελέσματα άλλαξαν τη καθιερωμένη αντιμετώπιση των ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ²⁸. Οι ερευνητές επίσης ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με πλακώδες μορφές ΜΜΚΠ και βρήκαν ότι η θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη δεν βελτίωσε την επιβίωση σε αυτή την ομάδα (9.9 μήνες για την ομάδα με την πεμετρεξίδη έναντι 10.8 μήνες για ασθενείς της ομάδας placebo).

Ασιάτες ασθενείς με ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις στο γονίδιο EGFR, οι οποίοι δεν ήταν καπνιστές ή ήταν ελαφροί καπνιστές παρουσίασαν σημαντικά επιβραδυνόμενη πρόοδο της νόσου τους όταν αντιμετωπίστηκαν με γεφτινίνη (gefitinib) ως αρχική θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυτή τη μετάλλαξη, και πήγαν καλύτερα με την γεφτινίνη σε σύγκριση με την συμβατική χημειοθεραπεία (καρμιοπλατίνη/πακλιταξέλη).

στο γονίδιο EGFR, οι οποίοι δεν ήταν καπνιστές ή ήταν ελαφροί καπνιστές παρουσίασαν σημαντικά επιβραδυνόμενη πρόοδο της νόσου τους όταν αντιμετωπίστηκαν με γεφτινίνη (gefitinib) ως αρχική θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυτή τη μετάλλαξη, και πήγαν καλύτερα με την γεφτινίνη σε σύγκριση με την συμβατική χημειοθεραπεία (καρμιοπλατίνη/πακλιταξέλη). Μεταξύ των ασθενών με μεταλλάξεις του EGFR, η μέση επιβίωση ελεύθερης

Η κατάσταση μετάλλαξης του όγκου προβλέπει την ανταπόκριση στην θεραπεία. Δεδομένα από τη μελέτη Iressa Pan-Asia (IPASS) έδειξαν για πρώτη φορά ότι Ασιάτες ασθενείς με ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις

προόδου νόσου ήταν 9.5μήνες με τη γεφτινίνη έναντι 6.3 μηνών με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Αντίθετα, ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις EGFR πήγαν

καλύτερα με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 5.5 μήνες με καρμιοπλατίνη/πακλιταξέλη έναντι 1.5 μήνες με τη γεφτινίνη²⁹.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Μετατοπίσεις του γονιδίου EML4-ALK προβλέπουν την ανταπόκριση σε θεραπεία με έναν αναστολέα υποδοχέα κινάσης, λαμβανομένου από το στόμα, ο οποίος στοχεύει το ALK.

Μια μελέτη φάσεως I αναφέρει ότι ασθενείς με μια σωματική γενετική αλλαγή, μια μετατόπιση των γονιδίων EML4 και ALK, είχαν σημαντική ανταπόκριση στη θεραπεία με PF-02341066, ένα στοχευμένο φάρμακο από το στόμα το οποίο αναστέλλει τον υποδοχέα κινάσης ALK, ο οποίος συσχετίζεται με την αύξηση κάποιων καρκίνων του πνεύμονος. Μεταξύ των 19 ασθενών με ΜΜΚΠ με μετατόπιση του EML4-ALK, 10 ασθενείς (53%) είχαν μερική ανταπόκριση. Μεγαλύτερες μελέτες θα προσδιορίσουν εάν αυτά τα οφέλη μπορούν να επιβεβαιωθούν και εάν υπάρχει κάποια επίδραση στην επιβίωση

ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ σταδίου IIIB ή IV (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος και του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία διατήρησης με πεμετρεξίδη έως προόδου νόσου επιβίωσαν κατά μέσο 15.5 μήνες, σε σύγκριση με 10.3 μήνες των ασθενών που έλαβαν placebo.

ση³⁰. Κανείς από αυτούς τους ασθενείς δεν είχε μεταλλάξεις του EGFR και έτσι αποτελούν μια νέα ομάδα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος που παρουσίασαν γρήγορες και ουσιαστικές βελτιώσεις μετά τη λήψη του αναστολέα κινάσης από το στόμα.

ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Το μελάνωμα είναι η πιο θανατηφόρα μορφή του καρκίνου του δέρματος. Η έρευνα επικεντρώνεται στην βελτίωση της κατανόησής μας για την βιολογία της νόσου ώστε να μπορούν να αναγνωριστούν νέοι μοριακοί στόχοι.

Η έρευνα κατά το 2009 βρήκε ότι τα περιστατικά μελανώματος έχουν αυξηθεί έντονα στις ΗΠΑ κατά τα τελευταία 15 χρόνια, ιδιαίτερα μεταξύ των μεγαλύτερων ανδρών. Άλλες αξιοσημείωτες μελέτες ανέφεραν υποσχόμενα αποτελέσματα από νέες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός θεραπευτικού εμβολίου και ενός νέου παράγοντα που λαμβάνεται από το στόμα.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Η επίπτωση του μελανώματος αυξάνει στις ΗΠΑ.

Η επίπτωση του μελανώματος έχει αυξηθεί σημαντικά, μια τάση που δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στο αυξανόμενο screening. Μια ανασκόπηση δεδομένων από το Surveillance, Epidemiology, and End Results έδειξε ότι η επίπτωση του μελανώματος μεταξύ των λευκών μη Ισπανών αυξήθηκε κατά 45% μεταξύ του 1992 (18.2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα) και 2004 (26.3 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα), αυξανόμενο κατά 3.1% ανά έτος. Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε μεταξύ ανδρών ηλικίας 65 και άνω, με την επίπτωση να αυξάνει από 73.2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα το 1992 σε 126.1 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα το 2004, μια αύξηση της τάξεως του 4.5% ανά έτος. Το συνολικό ποσοστό θανάτων από μελάνωμα αυξήθηκε κατά 0.4% ανά έτος κατά την ίδια χρονική περίοδο.

Η αιτία γι' αυτές τις αυξήσεις δεν είναι ξεκάθαρη και αποτελεί αντικείμενο αντι-

παράδεσης. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι κάποιες αυξήσεις, όχι όλες, μπορούν να αποδοθούν σε ταχείες αυξήσεις των περιβαλλοντολογικών παραγόντων ρίσκου και στην έκθεση του ήλιου, καθώς και σε αυξημένο screening. Τα στοιχεία έδειξαν επίσης ότι αυξήσεις στην επίπτωση παρατηρήθηκαν για όλους τους ιστολογικούς υποτύπους και παχύνσεις του όγκου, συμπεριλαμβανομένου όγκων μεγαλύτερων των 4 χιλιοστών βάθους διήθησης. Εάν οι αυξήσεις ήταν αποτέλεσμα μόνο του αυξημένου screening, τότε κάποιος θα ανέμενε να δει περισσότερα περιστατικά με μικρότερο βάθος διήθησης, τα οποία γενικά σχετίζονται με πρωιμότερα στάδια της νόσου³¹.

Θεραπευτικό εμβόλιο βελτιώνει τα ποσοστά ανταπόκρισης και επιβραδύνει την αύξηση του μελανώματος. Ένα νέο θεραπευτικό εμβόλιο το οποίο εν-

Ένα νέο θεραπευτικό εμβόλιο το οποίο ενισχύει την ικανότητα του ανοσοποιητικού να πολεμήσει το μελάνωμα δείχνει προοπτικές στην επιβράδυνση της εξέλιξης της μεταστατικής νόσου. Προκαταρκτικά αποτελέσματα από μια πολυκεντρική μελέτη φάσεως III έδειξαν ότι η προσθήκη του gp100:209-217 (210M) πεπτιδιακού εμβολίου στην καθιερωμένη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2 διπλασιάζει το ποσοστό ανταπόκρισης (από 9.7% έως 22.1%) σε σύγκριση με την ιντερλευκίνη μόνη της.

σχύει την ικανότητα του ανοσοποιητικού να πολεμήσει το μελάνωμα δείχνει προοπτικές στην επιβράδυνση της εξέλιξης της μεταστατικής νόσου. Προκαταρκτικά αποτελέσματα από μια πολυκεντρική μελέτη φάσεως III

έδειξαν ότι η προσθήκη του gp100:209-217 (210M) πεπτιδιακού εμβολίου στην καθιερωμένη θεραπεία με ιντερλευκίνη-2 διπλασιάζει το ποσοστό ανταπόκρισης (από 9.7% έως 22.1%) σε σύγκριση με την ιντερλευκίνη μόνη της. Η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και η ολική επιβίωση ήταν επίσης μεγαλύτερες για την ομάδα με το εμβόλιο (2.9 και 17.6 μήνες, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα της ιντερλευκίνης (1.6 και 12.8 μήνες αντίστοιχα).

Το εμβόλιο έχει δημιουργηθεί από ένα πεπτίδιο το οποίο είναι τμήμα της πρωτεΐνης gp100, ενός αντιγόνου που παρουσιάζεται στα κύτταρα του μελανώματος αλλά όχι σε υγιή κύτταρα. Το εμβόλιο διεγείρει τα κύτταρα T να αναζητήσουν και να επιτεθούν στα κύτταρα του μελανώματος μέσω εντόπισης του αντιγόνου gp100 στις επιφάνειές τους. Ερευνητές συνεχίζουν να αξιολογούν την διάρκεια της αποτελεσματικότητας του εμβολίου και το αξιολογούν σε διάφορες υπο-ομάδες ασθενών³².

Το νέο φάρμακο PLX4032

Ένας νέος παράγοντας από το στόμα που στοχεύει ένα ένζυμο που ονομάζεται κινάση BRAF προκαλεί μείωση του όγκου σε ασθενείς με μελάνωμα, το οποίο έχει μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF

είναι πιο αποτελεσματικό σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF. Ένας νέος παράγοντας από το στόμα που στοχεύει ένα ένζυμο που ονομάζεται κινάση BRAF προκαλεί μείωση του όγκου σε ασθενείς με μελάνωμα, το οποίο έχει μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF, σύμφωνα με μια μελέτη φάσεως I. Ερευνητές αναφέρουν ότι πέντε από τους επτά ασθενείς των οποίων τα μελανώματα εμπειρεύσαν τη μετάλλαξη V600E στο γονίδιο BRAF παρουσίασαν μείωση του όγκου (άνω του 83% παρουσίασε ύφεση για 14 μήνες) μετά τη λήψη του πειραματικού φαρμάκου PLX4032. Ασθενείς χωρίς αυτές τις μεταλλάξεις δεν ωφελήθηκαν από το φάρμακο.

Το BRAF είναι η πιο συνηθισμένη μετάλλαξη στο μελάνωμα, επισυμβαίνοντας στο περίπου 60% των όγκων. Πάντως, ένα άλλο φάρμακο που στοχεύει το BRAF, και ονομάζεται σοραφενίμπη (sorafenib), δεν έχει δείξει σε κλινικές μελέτες να επιβραδύνει την αύξηση του όγκου σε ασθενείς με μελάνωμα, ακόμα και σε αυτούς με μεταλλάξεις BRAF. Αυτή η μελέτη με το PLX4032 είναι η πρώτη που επιδεικνύει το κλινικό όφελος ενός φαρμάκου που στοχεύει το BRAF σε ασθενείς με μελάνωμα³³.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι καρκίνοι του νευρικού συστήματος αποτελούνται από αυτούς του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβάνοντας τον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη και αυτούς του περιφερικού νευρικού συστήματος όπως το νευροβλάστωμα. Κατά το 2009, ένας αριθμός σημαντικών μελετών ενίσχυσαν την κατανόηση και την θεραπεία του γλοιοβλαστώματος, του πιο επιθετικού καρκίνου του εγκεφάλου. Το FDA ενέκρινε μια νέα θεραπεία, μια μελέτη βρήκε ότι ένα θεραπευτικό εμβόλιο ήταν αποτελεσματικό στην επιβράδυνση της αύξησης, και η συνεχιζόμενη προσπάθεια για καταγραφή του γονιδιώματος αρκετών καρκίνων ανεγνώρισε βασικά γενετικά χαρακτηριστικά της νόσου. Σημαντική πρόοδος επίσης επιτεύχθηκε για το νευροβλάστωμα με τους ερευνητές να αναφέρουν την πρώτη αποτελεσματική ανοσοθεραπεία γι' αυτή τη νόσο.

Το FDA ενέκρινε τη μπεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στο προηγούμενα θεραπευμένο γλοιοβλάστωμα τον Μάιο του 2009, παρέχοντας το πρώτο νέο φάρμακο για τη νόσο μέσα σε μια δεκαετία.

Κύρια επιτεύγματα

Το FDA εγκρίνει τη μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) για το γλοιοβλάστωμα. Το FDA ενέκρινε τη μπεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στο προηγούμενα θεραπευμένο γλοιοβλάστωμα τον Μάιο του 2009, παρέχοντας το πρώτο νέο φάρμακο για τη νόσο μέσα σε μια δεκαετία. Η μπεβασιζουμάμπη δρα μέσω περιορισμού της τροφοδοτήσης αίματος που έχουν ανάγκη οι όγκοι για να αυξάνουν και να εξαπλώνονται.

Η έγκριση βασίστηκε σε δύο μελέτες, οι οποίες επέδειξαν την αντικαρκινική δράση της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με προχωρημένο γλοιοβλάστωμα, συμπεριλαμβάνοντας μια μελέτη φάσεως II που επέδειξε ότι ασθενείς, οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί με τεμοζολαμίδη και ακτινοθεραπεία, είχαν μια μέση επιβίωση ελεύθερης πρόοδου νόσου των 16 εβδομάδων και μια μέση ολική επιβίωση των 31 εβδομάδων μετά τη λήψη μπεβασιζουμάμπης, αποτελέσματα σημαντικά μεγαλύτερα από αυτά άλλων διαθέσιμων θεραπειών³⁴. Δεδομένα από μελέτες φάσεως III δεν έχουν ακόμα αναφερθεί.

Η πρώτη αποτελεσματική ανοσοθεραπεία για το νευροβλάστωμα. Μια νέα ανοσοθεραπεία βρέθηκε να μειώνει το ρίσκο υποτροπής και να παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με υψηλού ρίσκου νευροβλάστωμα, ένας πολύ δύσκολος καρκίνος του περιφερικού νευρικού συστήματος προς αντιμετώπιση, και ο οποίος εμφανίζεται κυρίως σε νεαρά παιδιά. Μια κλινική μελέτη φάσεως III του Children's Oncology Group ανέφερε ότι ανοσοθεραπεία βασι-

Μια κλινική μελέτη φάσεως III του Children's Oncology Group ανέφερε ότι ανοσοθεραπεία βασισμένη σε ένα αντίσωμα, το χημειοκίνο αντί-GD2 αντίσωμα ch14.18 μείωσε το ρίσκο υποτροπής και βελτίωσε την συνολική επιβίωση.

σμένη σε ένα αντίσωμα, το χημειοκίνο αντί-GD2 αντίσωμα ch14.18 μείωσε το ρίσκο υποτροπής και βελτίωσε την συνολική επιβίωση.

Το ch14.18 αντίσωμα στοχεύει ένα δεδομένο γλυκολιπίδιο στα κύτταρα νευροβλαστώματος που ονομάζεται GD2. Όταν αυτό το αντίσωμα προσδέεται στο GD2 θεωρείται ότι προκαλεί το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στον καρκίνο. Μετά τη πάροδο δύο ετών, το 86% των ασθενών στην ομάδα με την ανοσοθεραπεία επιβίωσαν σε σύγκριση με το 75% των

ασθενών της ομάδας με τη καθιερωμένη θεραπεία. Το 66% των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία ήταν ελεύθεροι υποτροπής σε σύγκριση με το 46% των ασθενών που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία³⁵.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Έρευνα στα πλαίσια του Cancer Genome Atlas αναγνωρίζει γενετικά χαρακτηριστικά του γλοιοβλαστώματος.

Το Cancer Genome Atlas έχει αναγνωρίσει αρκετές γενετικές μεταλλάξεις που χαρακτηρίζουν το γλοιοβλάστωμα, οι οποίες αποτελούν σημαντικές πληροφορίες που μπορούν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη θεραπείας βάσει της βιολογίας του κάθε όγκου. Σε μια ανάλυση 206 δειγμάτων όγκου από γλοιοβλάστωμα, τα 91 είχαν μεταλλάξεις σε δεδομένες γενετικές ακολουθίες. Η ανάλυση αναγνώρισε μεταλλάξεις στα γονίδια ERBB2, NF1 και TP53 σε όγκους γλοιοβλαστώματος και ανακάλυψε συχνές μεταλλάξεις σε μια υπο-ενότητα του γονιδίου PIK3R1³⁶. Το γλοιοβλάστωμα είναι ο πρώτος από αρκετούς καρκίνους που έχει αποτυπωθεί γενετικά από τους ερευνητές του Cancer Genome Atlas.

Θεραπευτικό εμβόλιο επιβραδύνει την αύξηση του όγκου και παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα.

Θεραπεία με ένα νέο θεραπευτικό εμβόλιο που στοχεύει μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη σε όγκους γλοιοβλαστώματος επέφερε σημαντική μεγαλύτερη επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου και ολική επιβίωση σε σύγκριση με ομάδα ιστορικών μαρτύρων. Μια μελέτη φάσεως II έδειξε ότι ασθενείς που έλαβαν τεμοζολαμίδη, ακτινοθεραπεία και ένα εμβόλιο που στοχεύει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται έκδοχο III του EGFR είχαν μια μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου των 14.2 μηνών και επιβίωσαν κατά μέσο όρο 26 μήνες. Αντίθετα, η ομάδα ιστορικών μαρτύρων με γλοιοβλάστωμα που αντιμετωπίστηκαν μόνο με τεμοζολαμίδη και ακτινοθεραπεία είχαν επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου της τάξεως των 6.3 μηνών και επιβίωσαν 15 μήνες.

Το EGFRvIII εκφράζεται στα μισά σχεδόν γλοιοβλαστώματα αλλά δεν παρουσιάζεται σε υγιή ιστούς. Οι συγγραφείς προτείνουν το εμβόλιο που ονομάζεται PEPvIII-KLH να αξιολογηθεί σε μια τυχαioποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III³⁷.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο σκοπός του screening στον καρκίνο είναι η μείωση του ρίσκου θανάτου από τον καρκίνο, τον οποίο στοχεύει το screening τεστ. Με εξαίρεση λίγους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος τους παχέως έντερου, του τραχήλου της μήτρας και του μαστού, το σύνηθες screening για καρκίνο δεν έχει αποδειχτεί να μειώνει το ρίσκο της θνητότητας από καρκίνο στο γενικό πληθυσμό.

Κατά το 2009, μελέτες έδωσαν νέες πληροφορίες για την αξία του τεστ PSA για τον καρκίνο του προστάτη και το ρίσκο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που σχετίζονται με πολλαπλά screening για καρκίνο. Συμπληρωματική έρευνα διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμινών και ανόργανων στην πρόληψη του καρκίνου. Επίσης, η ASCO και η American Urological Association (AUA) εξέδωσαν, από κοινού, νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των αναστολέων 5-α-αναγωγάση (5-ARIs) για τη μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη.

Κύρια επιτεύγματα

Δύο μεγάλες μελέτες αναφέρουν ότι το τακτικό τεστ PSA έχει μικρή επίδραση, εάν υπάρχει κάποια, στην μείωση της θνητότητας από καρκίνο του προστάτη.

Τα αρχικά αποτελέσματα από δύο μεγάλες τυχαioποιημένες μελέτες, για το τεστ PSA στον καρκίνο του προστάτη, βρήκαν μόνο ένα ελάχιστο όφελος, εάν υπάρχει κάποιο, στη μείωση της θνητότητας μεταξύ ανδρών που υποβάλλονταν σε τακτικό screening. Και οι δύο μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το screening μέσω PSA μπορεί να οδηγήσει στην διάγνωση αργά αναπτυσσόμενων, μη θανατηφόρων καρκίνων και κατ' επέκταση, να οδηγήσουν σε μη απαραίτητη θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι άνδρες θα πρέπει να αντιλαμβάνονται τα πιθανά οφέλη και βλάβες του screening πριν αποφασίσουν να υποβληθούν σε αυτό.

Δεδομένα από παρακολούθηση 7-10 ετών, αναφέρθηκαν από την μελέτη Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial, κατά την οποία τυχαioποιήθηκαν περισσότεροι από 76.000 άνδρες σε ετήσιο τεστ PSA και δακτυλική εξέταση ή σε συνήθη αντιμετώπιση. Περισσότεροι καρκίνοι κατά 22% ανιχνεύθηκαν μεταξύ των ανδρών που τυχαioποιήθηκαν σε ετήσιο

screening σε σύγκριση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν σε συνήδη αντιμετώπιση (π.χ. ευκαιριακό screening βάσει προσωπικής τους απόφασης ή συνήθους πρακτική του ιατρού τους). Πάντως, η διαφορά στη

θνητότητα από καρκίνο του προστάτη δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, με 92 θανάτους στην ομάδα του screening και 82 θανάτους στην ομάδα της συνήθους αντιμετώπισης σε μια δεκαετία⁴⁹. Η μελέτη European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, στα πλαίσια της οποίας 182.000 άνδρες παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο χρόνο των 9 ετών, αναφέρει ότι η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη μεταξύ ανδρών που υποβλήθηκαν σε screening μέσω PSA κατά μέσο όρο μια φορά ανά 4 έτη ήταν 8.2% σε σύγκριση με το 4.8% μεταξύ ανδρών που δεν υποβλήθηκαν σε screening με PSA. Το ρίσκο θανάτου από καρκίνο του προστάτη ήταν 20% χαμηλότερο (0.35 ανά 1.000 άτομα-χρόνια) στην ομάδα που υποβλήθηκε σε screening σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (0.41 ανά 1.000 άτομα-χρόνια)⁵⁰. Με άλλα λόγια, σχεδόν

1.410 άνδρες θα πρέπει να υποβληθούν σε screening για να αποτρέψουν έναν θάνατο από καρκίνο του προστάτη μετά σχεδόν 9 έτη. Επίσης, υπολογίστηκε ότι για κάθε μείωση ενός θανάτου από καρκίνο του προστάτη οφειλόμενο στο screening, 48 επιπλέον άτομα θα πρέπει να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά. Η παρακολούθηση των ατόμων και στις δύο μελέτες συνεχίζεται.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των 5-ARIs στη μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη. Η ASCO και η AUA εξέδωσαν από κοινού κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των 5-ARIs, μια οικογένεια φαρμάκων στην οποία ανήκει η φιναστερίδη, για μείωση του ρίσκου από καρκίνο του προστάτη. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες έχουν βασιστεί σε στοιχεία, προτείνουν υγιείς άνδρες που υποβάλλονται τακτικά σε screening

Και οι δύο μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το screening μέσω PSA μπορεί να οδηγήσει στην διάγνωση αργά αναπτυσσόμενων, μη θανατηφόρων καρκίνων και κατ'επέκταση, να οδηγήσουν σε μη απαραίτητη θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι άνδρες θα πρέπει να αναλαμβάνονται τα πιθανά οφέλη και βλάβες του screening πριν αποφασίσουν να υποβληθούν σε αυτό.

για καρκίνο του προστάτη, όταν έχουν αρχικά επίπεδα PSA 3.0 ng/mL ή χαμηλότερα, και δεν υπάρχουν συμπτώματα της νόσου να συζητούν με τους ιατρούς του για την χρήση 5-ARI στην

πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν άνδρες που ήδη λαμβάνουν ένα από αυτά τα φάρμακα να συζητήσουν με τους ιατρούς τους για την συνέχιση λήψης ενός 5-ARI για μείωση του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη.

Τα 5-ARIs χαμηλώνουν το επίπεδο της διυδροτεστοστερόνης, μιας ορμόνης που μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial έδειξε ότι η φιναστερίδη μπορεί να μειώσει το συνολικό σχετικό ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη κατά περίπου 25%⁵¹. Παρόλο που αυτή η μελέτη επέφερε ανησυχίες εάν τα 5-ARIs θα μπορούσαν να προκαλέσουν περισσότερο επιθετικούς όγκους υψηλού grade, η επιτροπή των ASCO/AUA

σχεδόν 1.410 άνδρες θα πρέπει να υποβληθούν σε screening για να αποτρέψουν έναν θάνατο από καρκίνο του προστάτη μετά σχεδόν 9 έτη. Επίσης, υπολογίστηκε ότι για κάθε μείωση ενός θανάτου από καρκίνο του προστάτη οφειλόμενο στο screening, 48 επιπλέον άτομα θα πρέπει να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά. Η παρακολούθηση των ατόμων και στις δύο μελέτες συνεχίζεται.

διερεύνησε επιπρόσθετες, ακόλουθες μελέτες και συμπέρανε ότι τα 5-ARIs δεν αποτελούσαν την πιθανή αιτία. Πάντως, επειδή τα στοιχεία δεν είναι οριστικά, οι άνδρες θα πρέπει να είναι

ενημερωμένοι για τα αβέβαια στοιχεία. Θα πρέπει επίσης να είναι ενημερωμένοι ότι τα 5-ARIs έχουν διερευνηθεί στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη μόνο σε άνδρες που υποβάλλονται ενεργά σε screening για καρκίνο του προστάτη και ότι η αποτελεσματικότητα των 5-ARIs είναι άγνωστη σε άνδρες που επιλέγουν να μη υποβληθούν σε screening.

Τα συμπληρώματα είναι αναποτελεσματικά στη μείωση του ρίσκου για καρκίνο. Δύο κλινικές μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν ότι δεδομένα συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων ουσιών μειώνουν το ρίσκο για καρκίνο. Η τυχαιοποιημένη μελέτη Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) κατά την οποία παρακολούθηθηκαν άνω των 35.000 ανδρών στις ΗΠΑ, Κανα-

δά και Πουέρτο Ρίκο, αναφέρει ότι ούτε τα συμπληρώματα σεληνίου ούτε της βιταμίνης E, λαμβανόμενα μαζί ή ξεχωριστά, μείωσε το ρίσκο για καρκίνο του προστάτη μετά 5.5 έτη παρακολούθησης⁵².

Η Women's Health Initiative ανέφερε ότι γυναίκες που έλαβαν πολυβιταμίνες δεν μείωσαν το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, παχέως εντέρου, ενδομητρίου, πνεύμονος ή ωοθηκών. Αυτή η μελέτη παρακολούθησε άνω των 160.000 συμμετεχόντων για 8 έτη.⁵³

Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αυξάνουν ανάλογα με τον αριθμό των τεστ screening.

Μια ανάλυση της μελέτης Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial βρήκε υψηλό συσσωρευτικό ποσοστό ψευδών θετικών αποτελεσμάτων μετά από πολλαπλά συνήδη τεστ screening όπως το CA-125 και ο ενδοτραχηλικός υπέρηχος για καρκίνο των ωοθηκών, η ακτινογραφία θώρακος για καρκίνο του πνεύμονος, η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση για καρκίνο του παχέως εντέρου και το PSA με την

Τα 5-ARIs χαμηλώνουν το επίπεδο της διυδροτεστοστερόνης, μιας ορμόνης που μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Η μεγάλη τυκαιοποιημένη μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial έδειξε ότι η φιναστερίδη μπορεί να μειώσει το συνολικό σχετικό ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη κατά περίπου 25%⁵¹.

δακτυλική εξέταση για καρκίνο του προστάτη.

Η μελέτη βρήκε ότι το ρίσκο των θετικών ή ύποπτων τεστ screening σε άτομα τα οποία τελικά δεν είχαν καρκίνο - τα ποσοστά ψευδώς θετικών απο-

τελεσμάτων- μετά 4 τεστ είναι περίπου 37% για άνδρες και 26% για γυναίκες. Με την ολοκλήρωση του 14ου τεστ (π.χ. 3 χρόνια εξέτασης), το ρίσκο αυξήθηκε στο 60% για τους άνδρες και 49% για γυναίκες, και το ρίσκο υποβολής σε παρεμβατική διαγνωστική διαδικασία μετά τα 14 τεστ μεταξύ αυτών που είχαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν 29% για τους άνδρες και 22% για τις γυναίκες. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι εξαιτίας του ότι το όφελος πολλαπλών τεστ για screening του καρκίνου στη μείωση της θνητότητας δεν είναι γνωστό, ιατροί και ασθενείς θα πρέπει να ισοροπούν τα γνωστά ρίσκα αυτών των τεστ έναντι των πιθανών οφελών, για να προσδιορίσουν ποια τεστ είναι τα πιο ορθά για κάθε άτομο⁵⁴.

REFERENCES

1. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al: Adjuvant chemotherapy in older women with early stage breast cancer. *N Engl J Med* 360: 2055-2065, 2009
2. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, et al: Single reading with computer-aided detection for screening mammography *N Engl J Med* 359:1675-1684, 2008
3. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al: Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-Ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 3)
4. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstrCRA501)
5. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al: Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18S, 2009 (suppl; abstr LBA4509)
6. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, et al: Gemcitabine with or without cisplatin in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer: Results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 4503)
7. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al: A phase III trial comparing mFolfox6 to mFolfox6+ bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4)
8. Kerr D, Greay R, Quirke R, et al: A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009(suppl; abstr 4000)
9. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 5705-5712, 2008
10. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 181: 956-962, 2009
11. US Food and Drug Administration: FDA approves drug for an advanced form of kidney cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAn>

- nouncements/ucm149550.htm
12. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double blind, randomized, placebo - controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-456, 2008
 13. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al.: Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab+ interferon-alpha2a in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5020)
 14. Rini BI, Halabi S, Rosenberg J, et al: Bevacizumab plus interferon - alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA5019)
 15. De Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al: Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 14:6302-6309, 2008
 16. Rustin GJ, van der Brug ME: A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRCOV05/EORT 559255 trials). *J Clin Oncol* 27: 18s, 2009(suppl; abstr 1)
 17. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al: Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: A randomized, double-blind trial. *Lancet* 373: 1949-1957, 2009
 18. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101:80-87, 2009
 19. Schuster SJ, Neelapou SS, Gause BL, et al: Idiotype vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: Phase III clinical trial results. *J Clin Oncol* 27: 18s, 2009 (suppl; abstr 2)
 20. O' Connor OA, Pro B, Pinter -Brown L, et al: PROPEL: A multi-center phase 2 open -label study of pralatrexate with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Presented at the 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 8, 2008 (abstr)
 21. Friedberg JW, Sharman J, Schaefer-Cuttillo J, et al: Fostamatinib disodium, an oral inhibitor of Syk, is well tolerated and has significant clinical activity in diffuse large B cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Presented at the 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 8, 2008 (abstr)
 22. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359: 1116-1127, 2008
 23. Agrawal Y, Koch WM, Xiao W, et al: Oral human papillomavirus infection before and after treatment for human papillomavirus 16-positive and human papillomavirus 16-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 14: 7143-7150, 2008
 24. Stewart JSW, Cohen EE, Licitra L, et al: Phase III study of gefitinib 250 compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 27: 1864-1871, 2009
 25. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, et al: Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 101: 142-152, 2009
 26. Pintreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498-506, 2009
 27. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al: Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 26:5518-5523, 2008
 28. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al: Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA8000)
 29. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947-957, 2009
 30. Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al: Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009(suppl; abstr 3509)
 31. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, et al: Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 129: 1666-1674, 2009
 32. Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al: A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217 (210M) peptide followed by high dose IL-2 compared with high dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009(suppl; abstr CRA9011)
 33. Flaherty K, Puzanov I, Sosman J, et al: Phase I study of PLX4032: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 9000)
 34. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma.

- toma. *J Clin Oncol* 27: 740-745, 2009
35. Yu AL, Gliman AL, Ozkaynak MF, et al: A phase III randomized trial of the chimeric anti-GD2 antibody ch14.18 with GM-CSF and IL2 as immunotherapy following dose intensive chemotherapy for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL0032. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10067z)
36. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455:1061-1068, 2008
37. Sampson JH, Archer GE, Bigner DD, et al: Effect of daclizumab on Treg counts and EGFRvIII-specific immune responses in GBM. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 2034)
38. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310-1319, 2009
39. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320-1328, 2009
40. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al: Use of 5- α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American SOCIETY OF Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 27: 1502-1516, 2009
41. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *JAMA* 301:39-51, 2009
42. Neuhouser ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C, et al: Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 169:294-304, 2009
43. Crosswell JM, Kramer BS, kreimer AR, et al: Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multi-modal cancer screening. *Ann Fam Med* 7:212-222, 2009

Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΑΙΡΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV)

THE NECESSITY OF TIMELY VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)

¹Γ. Τρίμης, ²Ι. Τσιαούση, ³Σ. Κοκκινόπουλος

¹Παιδίατρος, Αθήνα

²Γυναικολόγος - Μαιευτήρ, Αθήνα

³Ιατρός, Νοσοκομείο Ηρακλείου

¹G. Trimis, ²I. Tsiaousi, ³S. Kokkinopoulos

¹Pediatrician, Athens

²Gynecologist - Obstetrician, Athens

³Physician, Hospital of Herakleion

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει κυκλοφορήσει ένα νέο εμβόλιο που προστατεύει από νοσήματα που προκαλούνται από τον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV), σημαντικότερο των οποίων είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Το εμβόλιο είναι πολύ αποτελεσματικό και ασφαλές και ζητούμενο είναι η μαζική του χρήση από τις γυναίκες. Τονίζεται η σημασία του έγκαιρου εμβολιασμού νωρίς στην εφηβεία, στην ηλικία 12-13 ετών, ο οποίος θα οδηγήσει σε μεγάλη μείωση των σχετιζόμενων με τον HPV νοσημάτων, ενώ, αν συνδυαστεί με συστηματική χρήση της εξέτασης κατά Παπανικολάου στις σεξουαλικά ενεργείς γυναίκες, θα οδηγήσει σε μεγάλη μείωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη χώρα μας.

Λέξεις κλειδιά: εμβόλιο, ιός ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), καρκίνος τραχήλου μήτρας

ABSTRACT

A new vaccine that protects against various diseases caused by Human Papillomavirus (HPV), with cervical cancer being the most significant, is available in recent years. The vaccine is very effective and safe and should be used massively to all women. The timely vaccination early in puberty at ages of 12-13 is of great importance because it will lead in substantial reduction of the HPV related diseases, while if combined with the systemic use of PAP test in sexual active women, will lead in significant reduction of cervical cancer incidence in our country.

Key words: vaccine, Human Papillomavirus (HPV), cervical cancer

Ο εμβολιασμός είναι ένα προληπτικό μέτρο που επιδρά σε επίπεδο ατομικό και κοινότητας, συμβάλλοντας στη μείωση της θνησιμότητας και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, βελτιώνει την υγεία του συνολικού πληθυσμού και ταυτόχρονα μειώνει το κόστος των Υπηρεσιών Υγείας. Είναι ένα από τα πολύ λίγα προληπτικά μέτρα της Δημόσιας Υγείας που μπορεί να οδηγήσει σε πραγματικά οικονομικά οφέλη, ενώ έχει αποδειχθεί η ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη ιατρική παρέμβαση που έχει ποτέ ανακαλυφθεί. Τα εμβόλια που έχουν κυκλοφορήσει μέχρι τώρα προλαμβάνουν 28 νοσήματα, στα οποία περιλαμβάνονται τα πλέον θανατηφόρα. Μετά την κυκλοφορία των εμβολίων, όλα αυτά τα λοιμώδη νοσήματα έχουν πλήρως ή σχεδόν πλήρως εκριζωθεί. Μόνο το καθαρό πόσιμο νερό είχε εξίσου σημαντική συνεισφορά με τον εμβολιασμό στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των λοιμωδών νοσημάτων. Ενδεικτικά, κάθε χρόνο τα εμβόλια προλαμβάνουν μέχρι 3 εκατομμύρια θανάτους και αποτρέπουν αναπηρίες σε 750.000 παιδιά παγκοσμίως.¹

Για όλους τους παραπάνω λόγους, ο εμβολιασμός αποτελεί το μεγαλύτερο επίτευγμα στη Δημόσια Υγεία των βιομηχανικών χωρών στον 200 αιώνα. Προκειμένου όμως ένα εμβόλιο να δράσει αποτελεσματικά σε επίπεδο κοινότητας πρέπει να ικανοποιηθεί η προϋπόθεση της επίτευξης υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης, να εμβολιαστεί δηλαδή το μεγαλύτερο ποσοστό (πάνω από 85%) των ατόμων της ηλικιακής ομάδας που έχει προσδιοριστεί ως η ενδεδειγμένη για εμβολιασμό.¹

Ο παραπάνω κανόνας ισχύει και για το εμβόλιο έναντι του Ιού των Ανδρωπίνων Θηλωμάτων (HPV). Ο ιός HPV ευθύνεται αποκλειστικά για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενώ είναι ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας άλλων σπανιότερων καρκίνων της γεννητικής χώρας, στο αιδοίο, στον κόλπο, στον πρωκτό και στο πέος. Επίσης ευθύνεται για ικανό ποσοστό (γύρω στο 25%) των συχνών καρκίνων της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας. Το εμβόλιο έναντι του HPV έχει ενταχθεί τα τελευταία 2 χρόνια στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών και παρέχεται δωρεάν από όλα

τα ασφαλιστικά ταμεία σε κορίτσια και γυναίκες 12-26 ετών² και πρόσφατα μέχρι και 42 ετών. Η Ελλάδα όμως παρουσιάζει τα πιο χαμηλά ποσοστά εφαρμογής προληπτικών μέτρων στη μάχη έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η εμβολιαστική κάλυψη έναντι του Ιού των Ανδρωπίνων Θηλωμάτων αγγίζει μόλις το 17% (γυναίκες 12-26 ετών) και ο έλεγχος με εξέταση κατά Παπανικολάου το 20% του σεξουαλικά ενεργού γυναικείου πληθυσμού, με αποτέλεσμα τα ποσοστά θνησιμότητας από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα να μην ελαττώνονται κατά την διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, και 260 γυναίκες να χάνουν κάθε χρόνο στη χώρα μας τη ζωή τους από αυτή τη μορφή καρκίνου.³

Αντιθέτως τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες έχουν υποχωρήσει, καθώς το ποσοστό γυναικών που υποβάλλεται σε έλεγχο με εξέταση κατά Παπανικολάου είναι υψηλό. Το ίδιο ισχύει και με το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης στον πληθυσμό, η οποία στην Ελλάδα κυμαίνεται

Είναι ένα από τα πολύ λίγα προληπτικά μέτρα της Δημόσιας Υγείας που μπορεί να οδηγήσει σε πραγματικά οικονομικά οφέλη, ενώ έχει αποδειχθεί η ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη ιατρική παρέμβαση που έχει ποτέ ανακαλυφθεί. Τα εμβόλια που έχουν κυκλοφορήσει μέχρι τώρα προλαμβάνουν 28 νοσήματα, στα οποία περιλαμβάνονται τα πλέον θανατηφόρα.

περίπου στο 15% σε κορίτσια 12-15 ετών, σημαντικά χαμηλότερο από το αντίστοιχο στις έφηβες άλλων δυτικοευρωπαϊκών χωρών (Βέλγιο 55%, Γαλλία 61%, Γερμανία 63%, Νορβηγία 70%, Αγγλία 80%, Σκωτία 90%).³

Βάσει σχετικών μελετών, ο εμβολιασμός με τα υπάρχοντα εμβόλια (διδύναμο που περιέχει τους τύπους HPV 16,18 και τετραδύναμο που περιέχει τους τύπους HPV 6,11,16,18), προσφέροντας υψηλού βαθμού προστασία έναντι των κύρια ογκογόνων τύπων 16 και 18, καλύπτει το 70% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ, μέσω ενός βαθμού διασταυρούμενης προστασίας από συγγενείς HPV τύπους, καλύπτει μερικώς και ένα άλλο 15%, προσεγγίζοντας συνολικά το 85% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, το τετραδύναμο εμβόλιο έχει αποδείξει υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη προκαρκινικών αλλοιώσεων του κόλπου και του αιδοίου που σχετίζονται με τους τύπους HPV 16 και 18, ενώ προλαμβάνει και το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων. Η απόδειξη ανοσολογικής μνήμης παρέχει ισχυρή ένδειξη ότι η διάρκεια προστασίας

δα είναι μακρά, πιθανώς για όλη τη διάρκεια της σεξουαλικά ενεργής ζωής των γυναικών.^{4,5,6,7,8}

Στις μελέτες τα HPV εμβόλια ήταν γενικά καλά ανεκτά. Οι πιο συνήδεις αναφερομένες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πυρετός αλλά και ερυθρότητα, διόγκωση και πόνος στο σημείο της ένεσης. Μετά την κυκλοφορία του εμβολίου και την εμπειρία από τη χορήγηση 70 εκατομμυρίων δόσεων, επιβεβαιώθηκε ότι το εμβόλιο συνδέεται μόνο με τις παραπάνω μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρούνται και με τα υπόλοιπα εμβόλια. Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει συσχετιστεί αιτιολογικά με το εμβόλιο, καθώς όλες οι Αρχές Υγείας παγκοσμίως επιβεβαιώνουν ότι είναι ασφαλές και έχουν επίσημα τοποθετηθεί υπέρ της μαζικής χρήσης του εμβολίου.^{9,10,11}

Στόχος από δω και πέρα πρέπει να είναι η ενημέρωση κάθε γυναίκας ώστε όλες να έχουν ισότιμη πρόσβαση στον εμβολιασμό και τον έλεγχο με εξέταση κατά Παπανικολάου. Δυστυχώς, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εξακολουθεί να είναι ο 2ος σε συχνότητα καρκίνος στον γυναικείο πληθυσμό κάτω των 54 ετών, αν και μπορεί να προληφθεί.³ Απαιτείται ουσιαστική ενημέρωση και παρότρυνση του πληθυσμού, με στόχο την αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης και μαζικότερης εφαρμογής του προληπτικού ελέγχου με την εξέταση κατά Παπανικολάου ώστε η δνησιμότητα και νοσηρότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας να μειωθεί δραστικά στα επόμενα χρόνια. Έχει μάλιστα καταγραφεί αύξηση της υποβολής σε εξέταση κατά Παπανικολάου των γυναικών που έχουν προηγουμένως εμβολιασθεί.¹²

Η ανάγκη υπέρβασης εκ μέρους των Ελλήνων γονέων και των νέων γυναικών της αρνητικής στάσης απέναντι στο πρώτο διαθέσιμο εμβόλιο εναντίον καρκίνου, η οποία βασίζεται σε ελλιπή ενημέρωση, προκατάληψη, επηρεασμό από μη έγκυρες πηγές και αδικαιολόγητους φόβους, είναι προφανής. Χρειάζεται μεγαλύτερη κινητοποίηση της ιατρικής κοινότητας και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού ώστε να αυξηθεί σημαντικά η εμβολιαστική κάλυψη και να προκύψουν

σημαντικά οφέλη τόσο ατομικά όσο και στη Δημόσια Υγεία τα επόμενα χρόνια.

Οι Αρχές Υγείας όλων των χωρών, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, συνιστούν τον εμβολιασμό έναντι του HPV από την ηλικία των 12 ετών, με πρωταρχική ομάδα εμβολιασμού σε πολλές χώρες, περιλαμβανομένων των ΗΠΑ, την ηλικία 11-12 ετών. Πάνω από 20 εκατομ. κορίτσια και γυναίκες έχουν ήδη εμβολιαστεί.^{3,11,13}

Ο οργανισμός των κοριτσιών στην ηλικία των 12 ετών έχει την καλύτερη ανοσολογική ανταπόκριση στους εμβολιασμούς. Σε αυτήν την ηλικία γίνονται οι αναμνηστικές δόσεις εμβολίων για τέτανο, διφθερίτιδα, κοκκύτη αλλά και των υπολοίπων εμβολίων, σε περίπτωση που δεν έχουν αυτά χορηγηθεί εγκαίρως. Το HPV εμβόλιο είναι ένα ακόμη εμβόλιο που πρέπει να γίνεται στην ίδια ηλικία. Είναι γνωστό ότι οι έφηβοι αδιαφορούν για δέματα προληπτικής ιατρικής όσο μεγαλώνουν, συνεπώς η μέγιστη συμμόρφωση στο να λάβουν το εμβόλιο μπορεί να επιτευχθεί στην ηλικία των 12 ετών, όπου ακόμη υπακούουν σε συμβουλές γονέων και ιατρών.¹

Υπολογίζεται ότι 8 στις 10 γυναίκες κάποια στιγμή στη ζωή τους, όχι απαραίτητα μετά ολοκληρωμένη σεξουαλική επαφή, έρχονται σε επαφή με τον ιό HPV. Μάλιστα σχεδόν το 60% των γυναικών εμφανίζει μόλυνση από HPV στα πρώτα 5 χρόνια από την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας.¹⁴ Σε πρόσφατες μελέ-

τες, και στην Ελλάδα, διαπιστώνεται ότι το 20% των εφήβων έχει ολοκληρωμένη σεξουαλική δραστηριότητα μέχρι την ηλικία των 15 ετών, ενώ ένα άλλο 20% έχει κάποιας μορφής σεξουαλική επαφή (είναι γνωστό ότι ο HPV μεταδίδεται και μέσω τέτοιων επαφών).¹⁵ Ο εμβολιασμός στα 12 έτη διασφαλίζει ότι όλη η

ομάδα των εμβολιαζόμενων δεν έχει εκτεθεί στον ιό, άρα το όφελος του εμβολιασμού θα είναι το μέγιστο. Μόνο με την επίτευξη υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης έναντι του HPV στις γυναίκες από την ηλικία των 12 ετών, σε συνδυασμό με τακτική εφαρμογή της εξέτασης κατά Παπανικολάου στις σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, θα μπορέσει μακροπρόθεσμα, μετά 20-30 χρόνια, να μειωθεί ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα σε ποσοστό πάνω από 80%.¹⁶

Η ανάγκη υπέρβασης εκ μέρους των Ελλήνων γονέων και των νέων γυναικών της αρνητικής στάσης απέναντι στο πρώτο διαθέσιμο εμβόλιο εναντίον καρκίνου, η οποία βασίζεται σε ελλιπή ενημέρωση, προκατάληψη, επηρεασμό από μη έγκυρες πηγές και αδικαιολόγητους φόβους, είναι προφανής. Χρειάζεται μεγαλύτερη κινητοποίηση της ιατρικής κοινότητας και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού ώστε να αυξηθεί σημαντικά η εμβολιαστική κάλυψη και να προκύψουν σημαντικά οφέλη τόσο ατομικά όσο και στη Δημόσια Υγεία τα επόμενα χρόνια.

REFERENCES

1. Stanley A, Plotkin, Walter A, Orenstein and Paul A. Offit, *Vaccines 5th Edition*, Saunders, 2008.
2. Εγκύκλιος Υπουργείου Υγείας. Νέο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Αριθ. Πρωτ.: Υ1/Γ.Π. 158238, 23-1-08.
3. Castellsague X, et al. Cervical cancer incidence in the world. *Vaccine* 2007;25S:C27-C219.
4. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-1868.
5. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1459-1466.
6. Smith J, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A met-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-632.
7. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16-26 Years. *J Infect Dis* 2009;199:926-935.
8. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
9. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-209.
10. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:95-101.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/gar-dasil.html>. Last access, 18-2-10.
12. Perrin M, Melinand C, Darras A. Survey of European women's intention to undergo cervical smear testing. IPC 2009, Malme, Sweden, Abstract Book, No 0117.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW*, March 23, 2007 ;56 :1-24.
14. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-26.
15. Tsitsika A, Greydanus D, Konstantoulaki E, Bountziouka V, Deligiannis I, Dimitrakopoulou V, et al. Adolescents Dealing with Sexuality Issues: A Cross Sectional Study in Greece. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; (In Press).
16. Dasbach E et al. Assessment of the health and economic impact of a quadrivalent HPV vaccine in the United Kingdom using a transmission dynamic model. *Eurogin* 2007, Abstract book, No 1341.

ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

NEW AGENTS IN METASTATIC PROSTATE CANCER

¹Π. Καρτσακλής, ²Α. Γκιάφης, ³Π. Γκινόπουλος

¹Ουρολόγος, Ζάκυνθος

²Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν. Αγρινίου

³Μ.ΧΜΘ- Ογκολογικό, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

¹P. Kartsaklis, ²A. Giasfis, ³P. Ginopoulos

¹Urologist, Zakynthos

²Urology Clinic, General Hospital of Agrinio

³Dept of Clinical Oncology, General Hospital of St Andreas

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη συνεχίζει να καθοδηγείται από το μονοπάτι της σηματοδότησης του υποδοχέα ανδρογόνων παρά τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων μετά από τον ορμονικό αποκλεισμό. Χαρακτηριστικό είναι οι μελέτες με αμπιρατερόνη που είναι εκλεκτικός αναστολέας σύνδεσης των ανδρογόνων, όπως επίσης με μπικαλουταμίδη ή και με MDV3100.

Επίσης, νεότερα χημειοθεραπευτικά όπως η καμπαζιταξέλη ή οι εποθιλόνες, φαίνεται να έχουν στο μέλλον σοβαρό ρόλο στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη μετά από δοσεταξέλη σε συνδυασμό με την ισοδύναμη των διφωσφονικών, την δενοσουμάμνη.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος προστάτη, αμπιρατερόνη, καμπαζιταξέλη

ABSTRACT

Hormone refractory prostate cancer remains driven by the androgen receptor signaling pathway despite castrate androgen levels. Indicative is the studies with abiraterone acetate, a selective inhibitor of androgen synthesis, as well as with bicalutamide and/or MDV3100.

Also, newer chemotherapeutic agents, as cabazitaxel or epihilones, shows promise in the hormone refractory prostate cancer after docetaxel in combination with the equally active bisphosphonate, denosumab.

Keywords: prostate cancer, abiraterone, cabazitaxel

Από την εποχή που αναγνωρίστηκε η αντικαρκινική δράση του ανδρογονικού αποκλεισμού στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, το 1941, έως σήμερα, μόνο η θεραπευτική αντιμετώπιση με δοσεταξέλη (docetaxel) (3 εβδομάδων) έχει βελτιώσει την επιβίωση, ενώ το ζολενδρονικό οξύ (zoledronic acid) μειώνει την επίπτωση των σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη (ΟΑΚΠ)^{1,2}. Επίσης, σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών³, παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη της εστραμουστίνης (estramustine) στη χημειοθεραπεία βελτίωσε σημαντικά την ολική επιβίωση ασθενών με ΟΑΚΠ. Η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του προστάτη έχει επίσης οδηγήσει σε πολλούς νέους και υποσχόμενους στόχους, και παράγοντες που στοχεύουν αυτά τα μόρια, βρίσκονται υπό εξέλιξη. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο ΟΑΚΠ συνεχίζει να καθοδηγείται από το μονοπάτι σηματοδότησης του υποδοχέα ανδρογόνων παρά τα επίπεδα των ανδρογόνων μετά τον αποκλεισμό, υποδεικνύοντας έτσι ότι ο ορισμός «ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη» δεν αποτελεί σωστό χαρακτηρισμό. Η αμπιρατερόνη (abiraterone acetate) είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας του CYP 17 (βασικό ένζυμο στην σύνθεση ανδρογόνων), ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα, και ο οποίος συνήθως είναι καλά ανεκτός. Σε ασθενείς με ΟΑΚΠ, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, η αμπιρατερόνη έχει υποδείξει εντυπωσιακή αντικαρκινική δράση σε μελέτες φάσεων I και II^{4,5}. Μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III, η οποία συμπεριέλαβε άνω των 1.000 ασθενών με ΟΑΚΠ, ολοκλήρωσε πρόσφατα την ένταξη ατόμων. Η δεδομένη μελέτη αξιολογεί την αμπιρατερόνη σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από δοσεταξέλη (docetaxel). Σε εξέλιξη βρίσκεται και η αξιολόγηση άλλων συστατικών⁶ που προσδένουν στον υποδοχέα ανδρογόνων με μεγαλύτερη σταθερότητα συγκριτικά με τα αντι-ανδρογόνα όπως η μπικαλουταμίδη (bicalutamide), επιφέροντας

ισχυρή αναστολή του μονοπατιού σηματοδότησης του υποδοχέα ανδρογόνων. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μελέτη⁷ φάσεως I/II, το MDV3100 έδειξε μια υποσχόμενη δράση στο ΟΑΚΠ, και μια μεγάλη μελέτη φάσεως III έχει ξεκινήσει για να αξιολογήσει το MDV3100 σε ασθενείς με ΟΑΚΠ, οι οποίοι παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από δοσεταξέλη (docetaxel).

Με την αναγνώριση της δράσης της δοσεταξέλης, το 2004, η χημειοθεραπεία συνεχίζει να θεωρείται δυνητικός τομέας έρευνας για τον καρκίνο του προστάτη. Αυτό το πλαίσιο περιλαμβάνει την πρώιμη αξιολόγηση της δοσεταξέλης σε μη ορμονοθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, μέσω μιας μελέτης φάσεως III (GETUG 15), η οποία ολοκλήρωσε την προγραμματισμένη διαδικασία ένταξης 380 ασθενών το 2008. Επίσης, περιλαμβάνει την ανάπτυξη νεότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου των εποδιλονών (erothilones) και της καμπαζιταξέλης

(cabazitaxel), μια ταξάνη νέας γενιάς, για την οποία ολοκληρώθηκε πρόσφατα, μελέτη φάσεως III για θεραπεία μετά από δοσεταξέλη. Τα οστά αποτελούν την πρωταρχική εστία μετάστασης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, και ουσιαστικά, όλοι οι ασθενείς

Εκτός των διφοσφωνικών, οι κύριες και πιο πρόσφατες προσπάθειες στόχευσης της ενεργοποίησης οστεοκλαστών από καρκινικά κύτταρα αφορούν την ντενοσουμάμπη (denosumab), ένα πλήρες ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που κατευθύνεται στο RANK-L. Η ντενοσουμάμπη παρατηρήθηκε να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα uNTx περισσότερο από το ζολενδρονικό οξύ σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και αυξημένα επίπεδα υπό ενδοφλέβια κορήγηση διφοσφωνικών⁹.

που αποβιώνουν από καρκίνο του προστάτη έχουν οστικές μεταστάσεις. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα οστά υποβάλλονται σε συνεχή ανακατασκευή σε μια αυστηρά συντονισμένη και ισορροπημένη διαδικασία οστικής απορρόφησης (μέσω των οστεοκλαστών) και σχηματισμού των οστών (μέσω των οστεοβλαστών). Στις οστικές μεταστάσεις, προκαλείται μια διατάραξη στους οστεοβλάστες και οστεοκλάστες από τα καρκινικά κύτταρα οδηγώντας σε ένα «φαύλο κύκλο»⁸. Εκτός των διφοσφωνικών, οι κύριες και πιο πρόσφατες προσπάθειες στόχευσης της ενεργοποίησης οστεοκλαστών από καρκινικά κύτταρα αφορούν την ντενοσουμάμπη (denosumab), ένα πλήρες ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που κατευθύνεται στο RANK-L. Η ντενοσουμάμπη παρα-

τηρήθηκε να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα uNTx περισσότερο από το ζολνδρονικό οξύ σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και αυξημένα επίπεδα υπό ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών⁹. Η ντενοσομάρπη αξιολογείται για την ενδεχόμενη δυνατότητα να μειώνει ή να αποτρέπει τις οστικές επιπλοκές λόγω οστικών μεταστάσεων από καρκίνο του προστάτη σε μια μεγάλη μελέτη φάσεως III (n>1.700), η οποία ολοκλήρωσε την ένταξη ατόμων το 2008. Η δασατινίμη (dasatinib), ένας αναστολέας του src, επίσης, έδειξε να μειώνει τα επίπεδα uNTx σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, και πρόσφατα ξεκίνησε η αξιολόγηση της στον ΟΑΚΠ, σε μια μελέτη φάσεως III, σε συνδυασμό με την δοσεταξέλη. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα ενδοθελίνης A (endothelin A - ETA) από την ενδοθελίνη -1 επιτυγχάνει καταρράκτη σηματοδότησης, ο οποίος προωθεί την αύξηση και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, την αγγειογένεση, διήθηση, μετάσταση και αναστολή της απόπτωσης. Ο ZD4054, είναι ένας ανταγωνιστής ειδικού υποδοχέα ETA, ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα, και έχει υποδείξει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III¹⁰. Σε εξέλιξη βρίσκεται ένα πρόγραμμα φάσεως III (ENTHUSE) για την αξιολόγηση του ZD4054 στον προχωρημένο ΟΑΚΠ σε διαφορετικούς τομείς: στην πρόληψη των οστικών μεταστάσεων, σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις πριν την χημειοθεραπεία, και σε συνδυασμό με την δοσεταξέλη. Επίσης, δεδομένα από κλινικές μελέτες φάσεως I-II υποστηρίζουν τη χρήση στρατηγικών στόχευσης των οστών συνδυάζοντας χημειοθεραπεία και ραδιοφαρμακευτικά ειδικά για τα οστά όπως το samarium - 153 (samarium)¹¹. Ο μεταστατικός καρκίνος του προστάτη, όπως άλλα

νεοπλάσματα του επιδηλίου, χαρακτηρίζεται από ενισχυμένη αγγειογένεση. Η στόχευση του μονοπατιού του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στον ΟΑΚΠ αξιολογείται σε δύο μελέτες φάσεως III με την χρήση μπεβασιζουμάμπης (bevacizumab), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα του VEGF, και τη χρήση VEGF-Trap, μια πρωτεΐνη που έχει προκύψει από την ένωση των VEGFR2 και VEGFR1 δειγμάτων του VEGF.

Η μακρά, αέναη ιστορία της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη, πρόσφατα παρείχε δύο ορόσημα: τα απογοητευτικά αποτελέσματα με το G-VAX και τα θετικά, μη δημοσιευμένα αποτελέσματα με το APC8015.

Είναι αρκετοί οι περιορισμοί στην ανάπτυξη φαρμάκων για τον ΟΑΚΠ: η βιολογική του ετερογένεια, συμπεριλαμβανομένου ή όχι, π.χ. της ανώμαλης έκφρασης του ERG¹², η δυσκολία στην διάδεση άμεσης πρόσβασης σε πρόσφατο καρκινικό ιστό με κυρίαρχες οστικές μεταστάσεις, και η έλλειψη αναπληρωματικών στόχων για την ολική επιβίωση. Η χρήση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων στα πλαίσια προοπτικών μελετών μπορεί να βοηθήσει στην επίλυση των εξής θεμάτων: νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσοτική αξιολόγηση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μπορεί να συσχετίζεται με το αποτέλεσμα και την επίδραση του φαρμάκου¹³, ενώ μελέτες σε εξέλιξη αναζητούν να χρησιμοποιήσουν τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα ως μια κομψή τεχνική για την δειγματοληψία καρκινικών κυττάρων με σκοπό την αξιολόγηση της έκφρασης δεδομένων στόχων¹⁴. Αυτή η τεχνική, εάν καθιερωθεί και γίνει ευρέως διαθέσιμη, μπορεί να αποτελέσει κύρια πρόοδο στην προσπάθεια για την εξατομίκευση της θεραπείας στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη¹⁵.

Η χρήση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων στα πλαίσια προοπτικών μελετών μπορεί να βοηθήσει στην επίλυση των εξής θεμάτων: νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσοτική αξιολόγηση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μπορεί να συσχετίζεται με το αποτέλεσμα και την επίδραση του φαρμάκου¹³, ενώ μελέτες σε εξέλιξη αναζητούν να χρησιμοποιήσουν τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα ως μια κομψή τεχνική για την δειγματοληψία καρκινικών κυττάρων με σκοπό την αξιολόγηση της έκφρασης δεδομένων στόχων¹⁴. Αυτή η τεχνική, εάν καθιερωθεί και γίνει ευρέως διαθέσιμη, μπορεί να αποτελέσει κύρια πρόοδο στην προσπάθεια για την εξατομίκευση της θεραπείας στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη¹⁵.

REFERENCES

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12
2. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-82
3. Fizazi K, Le Maitere A, Hudes G, et al. On behalf of the Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of Estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;8:994-1000
4. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4563-71
5. Ang JE, Olmos D, de Bono JS. CYP17 blockade by abiraterone: further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 671-5
6. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324:787-90
7. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Phase I/II study of MDV3100 in patients with progressive castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: abstr5006
8. Guise TA. Molecular mechanism of osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000;88 (12 suppl): 2892-8
9. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27:1564-71
10. James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase II trial. *Eur Urol* 2009; 55: 1112-23
11. Fizazi K, Beuzeboc P, Lumbroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Apr 13 [Epub ahead of print]
12. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8 : 497-511
13. Olmos D, Arkenau HT, Ang JE, et al. Circulating tumour cell (CTC) counts as intermediate end points in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a single-centre experience. *Ann Oncol* 2009; 20: 27-33
14. Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumour cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 2912-8
15. Massard C, Chauchereau A, Fizazi K. The quest for the "bony Grail" of detecting circulating tumour cells in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 197-9

ΟΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΙ - ΟΓΚΟΛΟΓΟΙ ΕΙΝΑΙ ΑΡΜΟΔΙΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΗΨΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΠΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΡΙΣΚΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ

CLINICAL ONCOLOGISTS ARE QUALIFIED FOR CANCER RISK ASSESSMENT AND PREVENTION

¹Π. Γκινόπουλος, ¹Μ. Σουγλέρη, ²Ο. Ζαχαριάδης, ³Χ. Αγγελάκης

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

²Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Πύργου «Ανδρέας Παπανδρέου»

³Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Αγρινίου

¹P. Ginopoulos, ¹M. Sougleri, ²O. Zachariadis, ³Ch. Agelakis

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

²Dept of Internal Medicine, General Hospital of Pyrgos "Andreas Papandreu"

³Surgery Clinic, General Hospital of Agrinio

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι Ογκολόγοι έχουν ουσιαστική ευκαιρία στην αξιοποίηση στρατηγικών αξιολόγησης του ρίσκου και πρόληψης του καρκίνου για να εμποδίσουν την έναρξη ή την πρόοδο του καρκίνου σε επιβιώσαντες καρκίνου και σε άτομα υψηλού ρίσκου για καρκίνο. Η εκτεταμένη γνώση για την φυσική ιστορία και πρόγνωση του καρκίνου, καθιστά τους Ογκολόγους αρμόδιους να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με το ρίσκο δεύτερων κακοηθειών και καρκίνων που προκαλούνται από τις θεραπείες. Επίσης, ως αναγνωρισμένοι ειδικοί σε όλο το φάσμα της ογκολογικής φροντίδας, οι Ογκολόγοι προσφέρουν ευκαιρίες για εμπλοκή σε δραστηριότητες της τοπικής κοινωνίας για την πρόληψη του καρκίνου.

Παρόλο που οι Ογκολόγοι παρέχουν πολλές υπηρεσίες πρόληψης και αξιολόγησης του ρίσκου για καρκίνο στους ασθενείς τους, υπάρχουν αρκετά οικονομικά κωλύματα, συμπεριλαμβανομένου της έλλειψης ή ανεπαρκούς ασφάλισης, που μπορεί να διακυβεύσουν την ολοκληρωμένη πρόσβαση του ασθενή σε αυτές τις υπηρεσίες. Επίσης, η ανεπαρκής αποζημίωση για υπάρχουσες και αναπτυσσό-

ABSTRACT

Oncologists have a critical opportunity to utilize risk assessment and cancer prevention strategies to interrupt the initiation or progression of cancer in cancer survivors and individuals at high risk of developing cancer. Expanding knowledge about the natural history and prognosis of cancers positions oncologists to advise patients regarding the risk of second malignancies and treatment-related cancers. In addition, as recognized experts in the full spectrum of cancer care, oncologists are afforded opportunities for involvement in community-based cancer prevention activities.

Although oncologists are currently providing many cancer prevention and risk assessment services to their patients, economic barriers exist, including inadequate or lack of insurance, that may compromise uniform patient access to these services. Additionally, insufficient reimbursement for existing and developing interventions may discourage patient access to these services.

The American Society of Clinical Oncology (ASCO), the medical society representing cancer

μενες παρεμβάσεις μπορεί να αποδαρρύνουν την πρόσβαση του ασθενή σε αυτές τις υπηρεσίες. Η American Society of Clinical Oncology (ASCO), η ιατρική εταιρεία που εκπροσωπεί τους ειδικούς στον καρκίνο, οι οποίοι εμπλέκονται στην φροντίδα του ογκολογικού ασθενούς και στην κλινική έρευνα, έχει δεσμευτεί για την υποστήριξη των Ογκολόγων στην ευρεία εμπλοκή τους στην πρόληψη του καρκίνου. Η παρούσα αναφορά για την αξιολόγηση του ρίσκου και τη προληπτική συμβουλευτική, παρόλο που δεν έχει σκοπό να αποτελέσει μια αναλυτική επισκόπηση της πρόληψης του καρκίνου, περιγράφει τον τρέχοντα ρόλο των Ογκολόγων στην αξιολόγηση του ρίσκου και τη πρόληψη, παρέχει παραδείγματα δράσεων πρόληψης και αξιολόγησης του ρίσκου που θα πρέπει να προσφέρονται από τους Ογκολόγους, επισημαίνει δυνητικές ευκαιρίες για συνεργασία μεταξύ Ογκολόγων και ιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε επίπεδο εκπαίδευσης στην πρόληψη και συνεργασίας για την φροντίδα των επιβιωσάντων καρκίνου, περιγράφει την εμπλοκή της ASCO στην εκπαίδευση και επιμόρφωση των Ογκολόγων αναφορικά με την πρόληψη, και προτείνει βελτιώσεις της παρούσας κατάστασης των οικονομικών αποζημιώσεων προς ενθάρρυνση των ασθενών για πρόσβαση σε αυτές τις υπηρεσίες.

specialists involved in patient care and clinical research, is committed to supporting oncologists in their wide-ranging involvement in cancer prevention. This statement on risk assessment and prevention counselling, although not intended to be a comprehensive overview of cancer prevention describes the current role of oncologists in risk assessment and prevention; provides examples of risk assessment and prevention activities that should be offered by oncologists; identifies potential opportunities for coordination of care for cancer survivors; describes ASCO's involvement in education and training of oncologists regarding prevention; and proposes improvement in the payment environment to encourage patient access to these services.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι πρόσφατα, η άσκηση της Ογκολογίας εστίαζε σε παρεμβάσεις στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς. Οι Ογκολόγοι, πλέον, κατέχουν την γνώση και τα μέσα - ως αποτέλεσμα της βελτιωμένης αντίληψης για την ευαισθησία στον καρκίνο και της πρόσβασης σε στρατηγικές πρόληψης-, να συμβουλεύουν και να παρεμβαίνουν με διάφορους τρόπους. Οι Ογκολόγοι έχουν ουσιαστική εμπειρία στην διεξαγωγή και ερμηνεία κλινικών μελετών σχεδιασμένων για την μείωση του ρίσκου εμφάνισης πρωτοπαδών και δεύτερων πρωτοπαδών όγκων, και αυτή η γνώση ενισχύει την πληροφόρηση στις υπηρεσίες αξιολόγησης του ρίσκου και της πρόληψης, τις οποίες παρέχουν. Καθώς η γνώση για την καρκινογένεση ενισχύεται συνεχώς, οι Ογκολόγοι θα είναι σε θέση να αξιοποιούν την κατανόηση της φυσικής ιστορίας του καρκίνου

για να παρεμβαίνουν πριν την έναρξη της κακοήθους μετάλλαξης στον επιβιώσαντα καρκίνου και στο άτομο με αυξημένο ρίσκο για καρκίνο. Οι Ογκολόγοι επίσης έχουν την εξειδικευμένη γνώση να αξιολογούν την βαρύτητα των ενδείξεων για την πρόληψη του καρκίνου και την πρώιμη ανίχνευση, και να ενσωματώνουν αυτά τα ευρήματα στην καθιερωμένη κλινική πρακτική. Το 2002, η American Society of Clinical Oncology (ASCO) επέδειξε την δέσμευση της στην πρόληψη του καρκίνου ως έναν μείζον τομέα της ογκολογικής έρευνας και πρακτικής, καθιερώνοντας τη μόνιμη Επιτροπή για την Πρόληψη του Καρκίνου με καθήκοντα την εξασφάλιση της ενσωμάτωσης της πρόληψης του καρκίνου στην ογκολογική πρακτική και έρευνα. Οι δραστηριότητες της Επιτροπής καθοδηγήθηκαν από τους στόχους του Στρατηγικού Σχεδίου της ASCO των ετών 2004 έως 2007 για την πρόληψη και τον έλεγχο του καρκίνου.

Οι επιδιώξεις αυτές στοχεύουν:

- στην υποστήριξη της άμεσης παγκόσμιας μείωσης και δυνητικά της απόλυτης διακοπής του καπνίσματος και κατ' επέκταση του παθητικού καπνίσματος, σε συνεργασία με άλλες οργανώσεις και επιστημονικές εταιρείες
- στην ενίσχυση της βασικής γνώσης για τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου και την μείωση αυτών μέσω νέων εκπαιδευτικών πρωτοβουλιών
- στην προώθηση της κλινικής έρευνας και της έρευνας συμπεριφορών και μετατροπής των, και της εκπαίδευσης στην πρόληψη και τον έλεγχο του καρκίνου
- στην προώθηση της εξάλειψης των διαφορών στην ιατρική φροντίδα αναφορικά με την αξιολόγηση του ρίσκου για καρκίνο και τη πρώιμη ανίχνευση
- στην παροχή ενημερωτικών μηνυμάτων πρόληψης του καρκίνου για άτομα με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου και για το γενικότερο πληθυσμό¹

Η Επιτροπή, έχει αναλάβει μια σειρά δράσεων για την διευκόλυνση της συμπερίληψης της αξιολόγησης του ρίσκου και της προληπτικής συμβουλευτικής του καρκίνου ως ένα αναπόσπαστο τμήμα της ογκολογικής πρακτικής. Οι προσπάθειες αυτές συμπεριλαμβάνουν την αποτύπωση των συμπεριφορών των Ογκολόγων σχετικά με την εμπλοκή τους στην πρόληψη, την αξιολόγηση της αποζημίωσης από τα ταμεία για υπηρεσίες πρόληψης, τις συνεχείς προσπάθειες επιρροής δημόσιων και ιδιωτικών φορέων ασφάλισης για βελτίωση της αποζημίωσης των υπηρεσιών αξιολόγησης του ρίσκου και της προληπτικής συμβουλευτικής του καρκίνου, και την δημιουργία ενός διδακτικού προγράμματος για την πρόληψη του καρκίνου. Η ASCO, επίσης, έχει θέσει μια στρατηγική για γενετικές εξετάσεις σχετικά με την ευαισθησία στον καρκίνο σε μια αναφορά, η οποίας δημοσιεύτηκε αρχικά το 1996 και αναβαθμίστηκε το 2003.

Οι Ογκολόγοι κατέχουν εμπλουτισμένη γνώση για την ευαισθησία στον καρκίνο, και η πρόσβαση σε στρατηγικές πρόληψης, οι οποίες τους επιτρέπουν να παρεμβαίνουν στους ασθενείς τους με διάφορους τρόπους, δεν αναμενόταν λίγα χρόνια πριν. Η εξεζητημένη γνώση τους για την καρκινογένεση και την ευαισθησία στον καρκίνο, σε συνδυασμό με το εκπαιδευ-

τικό υλικό για την πρόληψη και άλλα μέσα που αναπτύχθηκαν από την ASCO, δημιουργούν το περιβάλλον για ευρεία ένταξη της αξιολόγησης του ρίσκου και της πρόληψης του καρκίνου στην ογκολογική πρακτική. Η παρούσα αναφορά περιγράφει την τρέχουσα εμπλοκή των κλινικών Ογκολόγων στην αξιολόγηση του ρίσκου και την πρόληψη του καρκίνου. Επίσης, αναζητά ν' αναγνωρίσει τα εμπόδια για την ένταξη της πρόληψης στην κλινική ογκολογική πρακτική, συμπεριλαμβάνοντας τα τρέχοντα δεδομένα αποζημίωσης και τις προοπτικές για σωστή αποζημίωση των υπηρεσιών πρόληψης στο μέλλον. Η αναφορά δεν περιλαμβάνει κατάλογο όλων των ειδικών αξιολογήσεων του ρίσκου και τις συστάσεις για πρόληψη για κάθε τύπο καρκίνου και/ή τύπο ασθενή. Αντίθετα, βασίζεται στο εκπαιδευτικό υλικό της ASCO για την πρόληψη και σε άλλες πηγές που παρέχουν εκτενείς πληροφορίες για την πρόληψη, και θεωρεί ότι οι κλινικοί Ογκολόγοι παρέχουν υπηρεσίες πρόληψης σύμφωνα με αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες. Η Επιτροπή αναγνωρίζει ότι μια ανομοιογενής ομάδα ατόμων εξειδικεύεται στην αντιμετώπιση ογκολογικών ασθενών. Παρόλο που αυτό το άρθρο αναφέρεται σε Ογκολόγους, πολλά από τα θέματα που αντιμετωπίζουν άλλοι επαγγελματίες της Ογκολογίας είναι παρόμοια με αυτά που παρουσιάζονται στην παρούσα αναφορά. Η Επιτροπή αναγνωρίζει ότι αυτή η αναφορά δεν εγκύπτει σε προκλήσεις που αντιμετωπίζονται σε παγκόσμιο επίπεδο από συναδέλφους που εμπλέκονται στην παροχή υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου. Ο καρκίνος αποτελεί πλέον μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι οποίες συνολικά αποτελούν άνω του 50% της παγκόσμιας επίπτωσης του καρκίνου, είτε αναφορικά με τον αριθμό των περιπτώσεων είτε ως αριθμό θανάτων. Πάντως, η επίπτωση δεδομένων τύπων καρκίνων και οι σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου ποικίλλουν σε διαφορετικά μέρη του κόσμου. Επίσης, οι προκλήσεις στην εφαρμογή δράσεων πρόληψης του καρκίνου στις ΗΠΑ, συμπεριλαμβανομένου των θεμάτων αποζημίωσης από τα ταμεία, δεν είναι ίδιες με αυτές εκτός των ΗΠΑ. Γι' αυτούς τους λόγους, ο σκοπός του άρθρου περιορίζεται σε θέματα που αφορούν κυρίως του Ογκολόγους των ΗΠΑ. Τα σημαντικά παγκόσμια θέματα της πρόληψης του καρκίνου και

της αξιολόγησης του ρίσκου θα αναφερθούν από την Επιτροπή σε μελλοντικές πρωτοβουλίες.

Η ΕΜΠΛΟΚΗ ΤΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ

Για την καλύτερη κατανόηση των αναγκών των μελών της σε θέματα πρόληψης και ελέγχου του καρκίνου, η ASCO, το 2004, επισκόπησε τις ιδιότητες των μελών της σχετικά με τους ρόλους τους στην πρόληψη του καρκίνου και την πρώιμη ανίχνευση². Αυτή η επισκόπηση σχεδιάστηκε για να συμπληρώσει και να ενημερώσει, με συμπληρωματικά περιεχόμενα και ερωτήματα σχετικά με μελέτες χημειοπροφύλαξης και θέματα των επιβιωσάντων από καρκίνο³, μια άλλη επισκόπηση που είχε πραγματοποιηθεί το 1989 στα μέλη της ASCO. Η επισκόπηση αυτή αποκάλυψε ότι οι Ογκολόγοι παρέχουν μια ευρεία σειρά υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου και θεωρούν την πρόληψη του καρκίνου ένα σημαντικό τμήμα της πρακτικής τους, αν και, υπάρχουν κάποιες ποικιλομορφίες στην παροχή των δράσεων πρόληψης ή αξιολόγησης του ρίσκου σύμφωνα με την διάγνωση. Τα μέλη της ASCO ανέφεραν ότι ενδιαφέρονται για περισσότερη εκπαίδευση στην πρόληψη από την ASCO, πιθανά για την συμπλήρωση κενών στην κανονική τους εκπαίδευση για τη πρόληψη. Οι δραστηριότητες πρόληψης των μελών της ASCO δεν είναι περιορισμένες μόνο στην δική τους πρακτική, καθώς πολλοί ανέφεραν ότι συμμετέχουν σε εκπαιδευτικές δραστηριότητες πρόληψης τοπικά. Παρόλο που οι απαντήσεις διέφεραν κατά διάγνωση του καρκίνου και παρέμβαση, στο σύνολό τους επιβεβαίωσαν ότι τα μέλη της ASCO εμπλέκονται ενεργά στην πρόληψη του καρκίνου, αποτελέσματα όμοια με εκείνα της καταγραφής του 1989. Σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. χημειοπροφύλαξη καρκίνου του μαστού), οι Ογκολόγοι παρέχουν υπηρεσίες πρόληψης στα ιατρεία τους. Σε άλλες περιπτώσεις (μείωση του ρίσκου για καρκίνο προστάτη, συμβουλευτική για διακοπή καπνίσματος, και screening καρκίνου παχέος εντέρου και τραχήλου της μήτρας), οι υπηρεσίες παρέχονται συνήθως μέσω παραπομπής. Ένα συνοπτικό μήνυμα που προέκυψε από την επισκόπηση ήταν ότι οι Ογκολόγοι έχουν δεσμευτεί στην παροχή υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου και αξιολόγησης του ρίσκου, και επιλέγουν το καλύτερο περιβάλλον

για να παρέχουν αυτές τις υπηρεσίες.

Οι Ογκολόγοι αντιμετωπίζουν τους επιβιώσαντες καρκίνου ως μια σημαντική ομάδα για παροχή υπηρεσιών αξιολόγησης του ρίσκου και πρόληψης, και, αυξανόμενα, παρέχουν συμβουλές και υπηρεσίες σε αυτή την ομάδα. Η επισκόπηση έδειξε επίσης ότι οι Ογκολόγοι προσδιορίζουν τον ρόλο τους στην πρόληψη του καρκίνου και στην αξιολόγηση του ρίσκου, αρκετά ευρύ και πέρα από τις παρεχόμενες υπηρεσίες στα ιατρεία τους.

Οι ανταποκρινόμενοι στην επισκόπηση του 2004, με τρόπο παρόμοιο με αυτόν του 1989, αναγνώρισαν οικονομικά εμπόδια στην ενσωμάτωση δράσεων πρόληψης στη καθημερινή πρακτική. Περισσότεροι από τα 3/5 των ανταποκριθέντων ανέφεραν ότι δεν υπάρχει επαρκής αποζημίωση για δράσεις πρόληψης στην κλινική πρακτική τους.

ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΣΕΣ ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΡΙΣΚΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΥΣ

Σύμφωνα με τα διαδέσιμα στοιχεία, οι Ογκολόγοι εμπλέκονται ολοένα και περισσότερο στην αξιολόγηση του ρίσκου και στην πρόληψη. Επίσης, σε ολοένα και περισσότερους Ογκολόγους τίθενται ερωτήματα για στρατηγικές αξιολόγησης του ρίσκου και πρόληψης του καρκίνου από τους ασθενείς τους, και πρέπει να είναι προετοιμασμένοι ν' ανταποκρίνονται σε αυτούς τους ασθενείς σύμφωνα με την ορθότητα χρήσης αυτών των στρατηγικών. Η παρακάτω ενότητα περιγράφει δράσεις αξιολόγησης του ρίσκου και πρόληψης που έχουν υιοθετηθεί από τους Ογκολόγους, προτείνει τομείς στους οποίους θα πρέπει να επεκταθεί η εμπλοκή των Ογκολόγων καθώς αυξάνονται συνεχώς τα δεδομένα που υποστηρίζουν συμπληρωματικές παρεμβάσεις, και αναγνωρίζει θέματα για τα οποία οι ασθενείς επιζητούν συμβουλές. Αυτή η ενότητα δεν παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες στους Ογκολόγους. Αντιθέτως, περιγράφει τρέχουσες και αναμενόμενες μελλοντικές πρακτικές.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΤΟΜΕΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ

Διακοπή καπνίσματος

Η ASCO έχει μακρά και ενεργή εμπλοκή σε προ-

σπάθειες μείωσης του καπνίσματος. Η έντονη εμπλοκή της ASCO σε προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος είναι ανάλογη της απήχησης του καπνίσματος, συμπεριλαμβανομένου των ειδικών ρίσκων που έχει το κάπνισμα για τους ογκολογικούς ασθενείς. Το κάπνισμα είναι η μεγαλύτερη αποφεύξιμη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ, και είναι υπεύθυνο για το 30% όλων των θανάτων από καρκίνο και για το 87% όλων των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονος, και συσχετίζεται με αυξημένο ρίσκο για τουλάχιστον 15 τύπους καρκίνου^{4,5}. Επίσης, το κάπνισμα μπορεί να διακυβεύσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ν' αυξήσει το ρίσκο των επιπλοκών που σχετίζονται με την θεραπεία, και ν' αυξήσει το ρίσκο εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαδούς καρκίνου^{6,8}.

Η ASCO αναγνωρίζει τη σημασία της πρόληψης του καπνίσματος σε νεαρούς ενήλικες. Περίπου 4.000 νέα άτομα, ηλικίας 12 έως και 17, ξεκινούν να καπνίζουν σε καθημερινή βάση στις ΗΠΑ⁹, και η αύξηση του καπνίσματος στους εφήβους έχει αποτελέσει ουσιαστικό πρόβλημα στην ακόλουθη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζεται με το κάπνισμα.

Η ASCO έχει προβεί σε δυναμικές ενέργειες για την ένταξη του ελέγχου του καπνίσματος στην ογκολογική πρακτική. Η πιο σημαντική ενέργεια της ASCO γι' αυτή την ένταξη, είναι η δημιουργία του Διδακτικού Προγράμματος για την Πρόληψη του Καρκίνου, το οποίο αναφέρεται στην βιολογική βάση του εθισμού στη νικοτίνη, στα πιθανά προβλήματα της προώθησης της διακοπής του καπνίσματος σε ογκολογικούς ασθενείς, στις επιδράσεις που έχει η συνέχιση του καπνίσματος στο θεραπευτικό αποτέλεσμα, και προτείνει πηγές αναφορών και συμβουλών για ασθενείς που απαιτούν εντατικές κλινικές παρεμβάσεις.

Η ASCO προτείνει η θεραπεία για την διακοπή του καπνίσματος από τους Ογκολόγους να προσαρμόζεται στις ανάγκες των ογκολογικών ασθενών. Ένα βασικό στοιχείο της θεραπείας θα πρέπει να είναι η εκπαίδευση για τον συσχετισμό καρκίνου και καπνίσματος, διότι υψηλότερα ποσοστά ατόμων που διέκοψαν το κάπνισμα σχετίζονται με την επίγνωση της σχέσης καπνίσματος και καρκίνου. Το χρονικό διάστημα της διάγνωσης του καρκίνου έχει περιγραφεί ως «μια στιγμή επιδεικτική διδαχής» για παρέμβαση στους καπνιστές και για παροχή θεραπείας για διακοπή¹⁰.

Ο Ογκολόγος, κατά την πρόταση του για θεραπεία διακοπής του καπνίσματος, συμπληρωματικά στην υπογράμμιση του συσχετισμού καρκίνου και καπνίσματος, πρέπει να λάβει υπόψη του τους σωματικούς περιορισμούς που απορρέουν από τον καρκίνο και την θεραπεία του, να διαχειριστεί τις αντενδείξεις των φαρμακολογικών θεραπειών για την διακοπή του καπνίσματος και τα ψυχολογικά θέματα που επηρεάζουν τους ογκολογικούς ασθενείς, και να επισημάνει τις πιθανότητες υποτροπής που μπορεί να επισυμβεί μετά το χειρουργείο ή άλλη θεραπεία.

Η ASCO προτείνει στους Ογκολόγους να λάβουν υπόψη τους τις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της Υπηρεσίας Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ, οι οποίες αναγνωρίζουν τα εξής 5 βήματα: ρώτα, συμβούλευσε, εκτίμησε, υποστήριξε και διευθέτησε¹¹. Ένας Ογκολόγος ακολουθώντας αυτά τα 5 βήματα θα πρέπει να: τεκμηριώνει εάν ο ασθενής είναι καπνιστής, να παροτρύνει κάθε καπνιστή να διακόψει το κάπνισμα, να αξιολογεί την θέληση του ασθενή να διακόψει το κάπνισμα, να προσφέρει συμβουλές και φαρμακευτική αντιμετώπιση, και να προγραμματίζει ακόλουθες συναντήσεις και συμβουλευτική.

Το 2005, το Σύστημα Υγείας (ομοσπονδιακό) ανταποκρίθηκε στο δημόσιο αίτημα για κάλυψη συμβουλευτικών υπηρεσιών για διακοπή του καπνίσματος, και καθιέρωσε μια πολιτική αποζημίωσης δύο προσπαθειών για διακοπή του καπνίσματος κατά έτος. Κάθε προσπάθεια μπορεί να περιλαμβάνει έως τέσσερις συνεδρίες, μεσαίες ή εντατικές, με συνολικό ετήσιο όφελος που να καλύπτει έως οκτώ συνεδρίες σε μια περίοδο των 12 μηνών. Αυτές οι υπηρεσίες συμβουλευτικής θα καλύπτουν ασφαλισμένους, σε εξωτερική ή εσωτερική βάση νοσηλείας, που είναι καπνιστές και έχουν νόσο ή επιβλαβείς επιδράσεις στην υγεία τους από το κάπνισμα, ή που λαμβάνουν ένα φάρμακο όπου ο μεταβολισμός ή το αποτέλεσμα επηρεάζεται από το κάπνισμα¹².

Παρόλο που η έρευνα της ASCO αναφέρει ότι το 61% των Ογκολόγων παρέχουν συμβουλευτική για διακοπή του καπνίσματος στους ασθενείς τους, αφού του τέθηκαν σε εφαρμογή οι υπηρεσίες κάλυψης αυτής της συμβουλευτικής από το Σύστημα Υγείας το 2005, τα προκαταρκτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ελάχιστα δικαιολογητικά έχουν προσκομιστεί για

αποζημίωση αυτής της υπηρεσίας από οποιοδήποτε ιατρό του Συστήματος Υγείας συμπεριλαμβανομένου των Ογκολόγων¹³. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι Ογκολόγοι που παρέχουν αυτή την υπηρεσία είναι ενημερωμένοι για την δυνατότητα αποζημίωσή της από το Σύστημα Υγείας, ή εάν δεν έχουν ακόμα αναβαθμίσει το σύστημα χρέωσης τους ώστε να περιλαμβάνει αυτόν τον κωδικό. Επίσης, είναι πιθανό οι Ογκολόγοι να μην παρέχουν αυτή την υπηρεσία σε ασφαλισμένους του Συστήματος Υγείας. Οι Ογκολόγοι κατέχουν σημαντικό ρόλο στην διακοπή του καπνίσματος, καθώς παρέχουν συνεχή φροντίδα σε ένα ουσιαστικό ποσοστό επιβιωσάντων από καρκίνο.

Η ASCO θα αξιολογήσει την ανάγκη ανάληψης μιας εκπαιδευτικής και ενημερωτικής εκστρατείας προς ενημέρωση των Ογκολόγων σχετικά με την διαθεσιμότητα της αποζημίωσης από το Σύστημα Υγείας για την συμβουλευτική διακοπής του καπνίσματος που παρέχεται σε καπνιστές με νόσο σχετιζόμενη με το κάπνισμα ή των οποίων η θεραπευτική αντιμετώπιση θα επηρεαστεί από το κάπνισμα, ώστε να εξασφαλίσει ότι αυτή η σημαντική υπηρεσία αξιοποιείται. Η ενημέρωση σχετικά με την διαθεσιμότητα της αποζημίωσης μπορεί να αποτελεί ένα χρήσιμο βήμα στην προτροπή για περισσότερο ενεργή εμπλοκή των Ογκολόγων στην παροχή υπηρεσιών διακοπής του καπνίσματος. Πέρα από αυτή την άμεση προσπάθεια, η ASCO θα αξιολογήσει εάν η αποζημίωση από το Σύστημα Υγείας επηρεάζει την παροχή υπηρεσιών διακοπής του καπνίσματος.

Άλλοι τομείς τροποποίησης συμπεριφορών για την πρόληψη του καρκίνου

Συμπληρωματικά στο κάπνισμα, έχει επίσης πραγμα-

τοποιηθεί σημαντική έρευνα για την επίδραση άλλων συμπεριφορών ή παραγόντων κινδύνου στην επίπτωση του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου της έκθεσης στον ήλιο, της παχυσαρκίας, της διατροφής, και της σωματικής άσκησης. Το Διδακτικό Πρόγραμμα για τη Πρόληψη του Καρκίνου της ASCO περιγράφει τον σημαντικό ρόλο των Ογκολόγων και άλλων ιατρών στην υποστήριξη των ασθενών τους να κατανοήσουν τους πιθανούς συσχετισμούς μεταξύ συμπεριφορών και ρίσκου για καρκίνο. Η συμβουλευτική προς τους ασθενείς για τροποποιήσεις συμπεριφορών μπορεί να μειώσει το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου. Παραδείγματα τύπων δράσεων πρόληψης σχετικά με συμπεριφορές, οι οποίες αναφέρονται αναλυτικά στο Διδακτικό Πρόγραμμα της ASCO, βρίσκονται στον Πίνακα 1¹⁴⁻²².

ΕΠΙΒΙΩΣΑΝΤΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, ο αριθμός των επιβιωσάντων καρκίνου έχει αυξηθεί σημαντικά εξαιτίας της βελτιωμένης πρώιμης ανίχνευσης πρωτοπαθών κακοηθειών και των αποτελεσματικών αντινεοπλασματικών θεραπειών. Καθώς συνεχίζονται οι εξελίξεις στην πρώιμη ανίχνευση, θεραπεία, και συνέχιση φροντίδας, ο αριθμός των επιβιωσάντων θα αυξάνεται, μια τάση η οποία θα επιταχύνεται περαιτέρω καθώς ο πληθυσμός γερνά και η προσδοκώμενη διάρκεια ζωής αυξάνεται συνολικά²³. Επίσης, οι επιβιώσαντες καρκίνου όλο και πιο τακτικά θα απευδύνονται τους Ογκολόγους τους για τις εξειδικευμένες γνώσεις τους στην διαχείριση πιθανών μεταγενέστερων παρενεργειών από τις αυξανόμενα περίπλοκες ογκολογικές παρεμβάσεις, για τις οποίες άλλοι ιατροί μπορεί να μην έχουν την γνώση ή την εμπειρία να διαχειριστούν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παρεμβάσεις σύμφωνα με το Διδακτικό Πρόγραμμα της ASCO

Δράσεις πρόληψης	Τροποποίηση συμπεριφοράς
Πρόληψη καρκίνου του δέρματος	Μείωση της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία ¹⁴
Συμβουλευτική για την παχυσαρκία	Μείωση βάρους σε άτομα κλινικά υπέρβαρα και παχύσαρκα ¹⁵
Διατροφή	Συμβουλευτική σχετικά με την συσχέτιση ορισμένων διατροφικών συστατικών και ρίσκου για καρκίνο και αντινεοπλασματικής θεραπείας ¹⁶⁻¹⁸
Σωματική άσκηση	Οδηγίες για τακτική σωματική άσκηση ¹⁹⁻²²

Οι επιβιώσαντες καρκίνου αντιμετωπίζουν διάφορα και σοβαρά θέματα υγείας. Εκτός του ρίσκου για πρόοδο ή υποτροπή της νόσου, βρίσκονται και σε ρίσκο για δεύτερο πρωτοπαθή όγκο ως αποτέλεσμα της ευαισθησίας του ξενιστή, των διαφόρων παραγόντων κινδύνου, των συχνών εκθέσεων σε καρκινογόνα, της θεραπείας του πρώτου πρωτοπαθούς όγκου, της διαγνωστικής παρακολούθησης, ενός τυχαίου γεγονότος, ή ενός συνδυασμού διαφόρων παραγόντων. Οι επιβιώσαντες καρκίνου, βρίσκονται επίσης σε υψηλό ρίσκο για διάφορες άλλες νόσους, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, καρδιοαγγειακής νόσου, οστεοπόρωσης, και μειωμένης λειτουργικής κατάστασης²⁴. Η μετάβαση ενός ογκολογικού ασθενούς σε επιβιώσαντα καρκίνου έχει αναγνωριστεί ως «μια στιγμή επιδεικτική διδαχής» όπου οι Ογκολόγοι έχουν την ευκαιρία να προωθήσουν παρεμβάσεις σε συμπεριφορές και τρόπο ζωής που μπορούν να βοηθήσουν τους επιβιώσαντες καρκίνου ν' αποτρέψουν την υποτροπή της νόσου τους, να μειώσουν το ρίσκο για άλλες νόσους, και να βελτιώσουν την ποιότητα και ποσότητα της ζωής τους²⁵. Εξαιτίας του αυξημένου ρίσκου των επιβιώσαντων καρκίνου ν' αναπτύξουν δεύτερους πρωτοπαθείς όγκους, καρδιοαγγειακή νόσο, διαβήτη και οστεοπόρωση, οι Ογκολόγοι πρέπει να είναι προετοιμασμένοι να προσφέρουν, στους επιβιώσαντες, συμβουλές για διάφορες παρεμβάσεις, αναλαμβάνοντας την κύρια υπευθυνότητα για κάποια θέματα, και για άλλα, σε συνεργασία με άλλους ιατρούς^{26,27}.

Οι Ογκολόγοι χρησιμοποιούν διάφορες στρατηγικές για μείωση του ρίσκου συμπεριλαμβανομένου της θεραπείας για διακοπή του καπνίσματος, screening για πιθανούς δεύτερους καρκίνους, παρακολούθησης για πιθανές μετάχρονες επιδράσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας, και συμβουλεύουν σχετικά με την διατροφή, άσκηση και κατανάλωση αλκοόλ - όλους τους παράγοντες κινδύνου για καρδιακές νόσους και διαβήτη. Οι συμβουλές προς τους επιβιώσαντες αναφορικά με τις στρατηγικές παρακολούθησης πρέπει να προσαρμόζονται στο άτομο και στις θεραπευτικές εκθέσεις του, να περιλαμβάνουν επισκέψεις σε κατάλληλους υποειδικούς, και να συμπεριλαμβάνουν μια περίληψη της θεραπείας και μια σύντομη περιγραφή του προτεινόμενου σχεδίου

παρακολούθησης. Χημειοθεραπευτικά σχήματα και φόρμες περιλήψεων έχουν δημιουργηθεί από την ASCO και έχουν δημοσιευτεί on line σε μια τροποποιήσιμη μορφή επιτρέποντας στους Ογκολόγους να τα προσαρμόζουν στις δικές τους πρακτικές²⁸.

Παρόλο που οι συμμετέχοντες στην έρευνα της ASCO, δεν ανέφεραν συγκεκριμένα θέματα σχετικά με την αποζημίωση της συμβουλευτικής σε επιβιώσαντες, οι ίδιοι οι επιβιώσαντες έχουν προτείνει να ενισχυθεί η αποζημίωση αυτών των υπηρεσιών. Η National Coalition for Cancer Survivorship, μία από τις κύριες οργανώσεις των επιβιώσαντων καρκίνου, υποστηρίζει την έγκριση του Comprehensive Cancer Care Improvement Act από το Κογκρέσο, ενός νομοσχεδίου το οποίο θα δημιουργήσει μια νέα υπηρεσία στο Σύστημα Υγείας για την ανάπτυξη σχεδίων αντικαρκινικής φροντίδας. Για την υποστήριξη αυτής της πρότασης, οι επιβιώσαντες καρκίνου εισηγήθηκαν κατάλληλη αποζημίωση ώστε οι Ογκολόγοι τους να μπορούν να αναλαμβάνουν την ευθύνη για τον συντονισμό της αντιμετώπισής τους, συμπεριλαμβανομένου της φροντίδας κατά την επιβίωση, και έτσι οι Ογκολόγοι τους να μπορούν να ενημερώνουν απευθείας τους ασθενείς για την θεραπευτική στρατηγική. Ο ασθενής συνηγορεί υπέρ των υπηρεσιών σχεδιασμού φροντίδας, για να διευκολύνει τον συντονισμό της αντιμετώπισης, όπως αυτός περιγράφεται και προσυπογράφεται από το Institute of Medicine National Cancer Policy Board²⁹.

Το πεδίο της συμβουλευτικής σε επιβιώσαντες καρκίνου σχετικά με τον θεραπευτικό σχεδιασμό και την μετάβαση στην επιβίωση, θα διευρυνθεί μόνο καθώς η γνώση για τις μετάχρονες και μακροχρόνιες επιδράσεις των θεραπειών αυξάνει, και καθώς οι επιβιώσαντες αυξανόμενα αναζητούν πληροφόρηση για την διατροφή, σωματική άσκηση, γενετική προδιάθεση για καρκίνο, και για άλλα θέματα που επηρεάζουν την θεραπεία και την επιβίωση. Ο στόχος για παροχή υπηρεσιών αξιολόγησης του ρίσκου για καρκίνο στους επιβιώσαντες θα αποτελέσει μια ιδιαίτερα πολύπλοκη προσπάθεια.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΡΙΣΚΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ

Μοντέλα πρόβλεψης του ρίσκου για καρκίνο έχουν χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της συνολικής επιβά-

ρυνσης του καρκίνου, στον σχεδιασμό μελετών παρέμβασης, και στρατηγικών πρόληψης για τα άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο ρίσκο. Το μοντέλο Gail, π.χ. για την πρόβλεψη του ρίσκου εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού είναι το πιο γνωστό από τα μοντέλα πρόβλεψης του ρίσκου για καρκίνο. Το μοντέλο Gail, καθώς και άλλα μοντέλα για το ρίσκο του καρκίνου του πνεύμονος, του προστάτη και του παχέος εντέρου, είναι διαθέσιμα στον διαδικτυακό τόπο του National Cancer Institute (NCI), καθώς και σε άλλους διαδικτυακούς τόπους³⁰⁻³⁵.

Η απαίτηση των ατόμων για υπηρεσίες αξιολόγησης του ρίσκου και συμβουλευτικής πρόληψης από ιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας και Ογκολόγους, μπορεί ν' αυξηθεί καθώς τα άτομα διαβάζουν διάφορες πληροφορίες για την εκτίμηση του ρίσκου, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε πολλούς διαδικτυακούς τόπους. Το NCI έχει νέο διαδικτυακό τόπο που στοχεύει να εκπαιδεύσει άτομα για το ρίσκο για καρκίνο, γενικά αλλά και ατομικά. Εκτός από το NCI, υπάρχουν και άλλοι διαδικτυακοί τόποι με γενικές πληροφορίες για το ρίσκο για καρκίνο από διάφορες ιατρικές σχολές, αντικαρκινικά κέντρα, ογκολογικές συνεργατικές ομάδες, κ.α., οι οποίοι ενθαρρύνουν τα άτομα να χρησιμοποιήσουν διάφορα εργαλεία πρόβλεψης του ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου³⁶⁻⁴⁰.

Η ASCO προβλέπει ότι οι Ογκολόγοι θα αντιμετωπίσουν μια αυξημένη απαίτηση για συμβουλευτικές υπηρεσίες από άτομα που αναλύουν το προσωπικό τους ρίσκο για καρκίνο χρησιμοποιώντας μοντέλα πρόβλεψης ρίσκου on line ή μέσω άλλων τρόπων, και στην συνέχεια αναζητούν ερμηνείες του ρίσκου. Αυτό είναι ένα ζήτημα για το οποίο οι Ογκολόγοι θεωρούν δύσκολη την αποζημίωση. Αυτό η δυσκολία θα υπάρξει στο σύστημα υγείας διότι το άτομο δεν έχει καρκίνο για να υπάρξει αποζημίωση, και στον ιδιωτικό τομέα, διότι μπορεί να αναμένεται ότι αυτή η υπηρεσία παρέχεται από ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ

Οι Ογκολόγοι είναι εξαιρετικοί στο ν' αναγνωρίζουν άτομα με καρκίνο που οφείλεται σε κληρονομική προδιάθεση. Άτομα με γαμετική προδιάθεση μετάλλαξης βρίσκονται σε αυξημένο ρίσκο ν' αναπτύξουν

συμπληρωματικές κακοήθειες, συνήθως διαφορετικής πρωτοπαθούς εστίας από τον υπάρχοντα καρκίνο. Η αναγνώριση αυτής της τάσης επιτρέπει την πρόωμη εφαρμογή ορδών στρατηγικών πρόληψης ή επιτήρησης του ασθενούς και των προσυμπτωματικών μελών της οικογένειας του⁴¹. Ένα λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό καρκίνου που λαμβάνεται κατά την πρώτη επίσκεψη στον Ογκολόγο, μπορεί να αυξήσει την υποψία για ύπαρξη κληρονομικού καρκινικού συνδρόμου και να προτρέψει σε περαιτέρω διερεύνηση. Μετά την αρχική επίσκεψη, η συνεχιζόμενη επαφή μεταξύ Ογκολόγου και ασθενούς παρέχει πολλαπλές ευκαιρίες για αξιολόγηση πιθανής γενετικής προδιάθεσης. Ο τομέας της γαμετικής προδιάθεσης μετάλλαξης αναπτύσσεται ταχέως, και η μακράς διάρκειας σχέση μεταξύ του Ογκολόγου και του επιβιώσαντα καρκίνου παρέχει συνεχείς ευκαιρίες για επανεκτίμηση και αναγνώριση νέων περιγραφόμενων συνδρόμων.

Το 1996, η ASCO, δημοσίευσε μια αναφορά για την Γενετική Εξέταση της Προδιάθεσης στον Καρκίνο, για να διευρύνει την πρόσβαση ασθενών και οικογενειών με οικογενή σύνδρομο για καρκίνο στην ιατρική περίθαλψη, και για να ενισχύσει την συνεχιζόμενη εξέλιξη στην ποιότητα αυτής της φροντίδας⁴². Η αναφορά αυτή αναβαθμίστηκε το 2003⁴³. Η ASCO έχει επίσης δημοσιεύσει δύο εκδόσεις του Διδακτικού Προγράμματος της ASCO για την Γενετική του Καρκίνου και Εξέταση της Προδιάθεσης για Καρκίνο, για να υποστηρίξει τα μέλη της στους σημαντικούς ρόλους τους, ως αυτοί με την μεγαλύτερη πιθανότητα να αναγνωρίσουν ασθενείς με κληρονομική προδιάθεση. Η ASCO υποστηρίζει ότι η διερεύνηση της γαμετικής προδιάθεσης μετάλλαξης θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο στα πλαίσια ορδής συμβουλευτικής πριν και μετά την εξέταση. Ενώ αυτή η συμβουλευτική παρέχεται συνήθως από γενετικούς συμβούλους, το Διδακτικό Πρόγραμμα της ASCO και οι εκπαιδευτικές δραστηριότητες κατά το ετήσιο συνέδριο της, είναι σχεδιασμένα να βοηθούν τους Ογκολόγους που παρέχουν τέτοιες συμβουλές.

Η διαδικασία αξιολόγησης και συμβουλευτικής για το κληρονομικό ρίσκο καρκίνου είναι χρονοβόρα, και δεν είναι σαφής ο τρόπος της βέλτιστης τεκμηρίωσης και χρέωσης αυτής της υπηρεσίας. Οι πολιτι-

κές αποζημίωσης δεν είναι πάγια καθιερωμένες, ιδιαίτερα αναφορικά με την συμβουλευτική ατόμων χωρίς προσωπικό ιστορικό καρκίνου⁴⁴. Η ASCO υποστηρίζει την διευκρίνιση αυτών των πολιτικών διότι θέματα για την επαρκή αποζημίωση προκαλούν προβλήματα στην παροχή υπηρεσιών πρόληψης, όπως είναι η συμβουλευτική για κληρονομούμενο ρίσκο⁴⁵. Επίσης, καθώς η αξιολόγηση και η μείωση του ρίσκου για καρκίνο γίνεται πιο περίπλοκη, η επιβάρυνση των Ογκολόγων σχετικά με την πλήρη επεξήγηση αυτών των θεμάτων στους ασθενείς, εντείνεται περαιτέρω.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Οι γενετικές εξετάσεις για προδιάθεση στον καρκίνο αναγνωρίζουν άτομα που μπορεί πιθανά να ωφεληθούν από προφυλακτικό χειρουργείο. Τυχαίοι μελέτες για την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού χειρουργείου δεν είναι εφικτές, αλλά υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν αποτελέσματα μεταξύ ατόμων που επιλέχθηκαν για προφυλακτικό χειρουργείο και αυτών που δεν επιλέχθηκαν. Για φορείς των μεταλλάξεων BRCA1 και BRCA2 η προφυλακτική ωοθηκτομή σχετίζεται με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών κατά 90% και με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού κατά 50%, ενώ η μαστεκτομή σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό για καρκίνο του μαστού κατά 90%⁴⁶⁻⁴⁹. Μέχρι σήμερα το screening για καρκίνο και η χημειοπροφύλαξη είναι επίσης σημαντικά γι' αυτούς τους ασθενείς^{50,51}. Το προφυλακτικό χειρουργείο επίσης έχει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των ασθενών με κληρονομούμενη προδιάθεση για καρκίνο παχέως εντέρου. Ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση αναπόφευκτα θα εμφανίσουν καρκίνο του παχέως εντέρου και θα πρέπει να προταθεί σε αυτούς πρωκτο-κολεκτομή ή ολική κολεκτομή. Οι Guillem et al⁵² αναφέρονται σε αυτά τα δεδομένα. Φορείς της μετάλλαξης για κληρονομικό μη-πολυποδιακό καρκίνο του παχέως εντέρου είναι πιθανό να αναπτύξουν καρκίνους του παχέως εντέρου κοντά στην σπληνική καμπή και μπορεί να ωφεληθούν από ημικολεκτομή ή, εναλλακτικά, να επιλεγεί το screening⁵². Ασθενείς με κληρονομικό μη-πολυποδιακό καρκίνο του παχέως εντέρου βρίσκονται επίσης σε αυξημένο ρίσκο για καρκίνους εκτός από

αυτών του παχέως εντέρου, και μπορεί να επιθυμούν να λάβουν υπόψη τους και τη ολική υστερεκτομή. Επίσης, η θυρεοειδεκτομή γίνεται αυξανόμενα αποδεκτή ως θεραπεία επιλογής για φορείς του πρωτοογκογονιδίου RET⁵³.

Αυτά τα παραδείγματα αντιπροσωπεύουν τους διευρυμένους ρόλους του προφυλακτικού χειρουργείου στην αντιμετώπιση φορέων μεταλλάξεων. Καθώς οι γενετικές εξετάσεις για προδιάθεση στον καρκίνο αυξάνουν, δι' αναγνωρίζεται μεγαλύτερος αριθμός υποψηφίων για προφυλακτικό χειρουργείο, και δι' απαιτούνται πολιτικές για διασφάλιση ευρύτερης κάλυψης από τα ασφαλιστικά ταμεία. Κάποια άτομα με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μπορεί να αρνούνται να υποβληθούν σε γενετικές εξετάσεις, αλλά να επιθυμούν να προχωρήσουν σε προφυλακτικό χειρουργείο. Επίσης, μπορεί να υπάρχουν άτομα με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ενδεικτικό ενός κληρονομικού συνδρόμου για καρκίνο αλλά με αρνητικά αποτελέσματα εξετάσεων, που επίσης να επιθυμούν προφυλακτικό χειρουργείο. Πολιτικές αναφορικά με την ασφαλιστική κάλυψη τέτοιων περιπτώσεων θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς. Οι Ογκολόγοι θα φέρουν εκτεταμένη υπευθυνότητα για την υποστήριξη ασθενών στην αξιολόγηση των επιλογών τους, συμπεριλαμβανομένου της καθοδήγησης τους για μια πιθανά αβέβαιη αποζημίωση ενός προφυλακτικού χειρουργείου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Οι Ογκολόγοι έχουν πρόσβαση σε έναν αριθμό χημειοπροφυλακτικών παραγόντων, και ο ρόλος τους στην συνταγογράφηση αυτών των θεραπειών - σε επιβίωσαντες καρκίνου και υγιή άτομα -, θα διευρυνθεί. Σε δεδομένες περιπτώσεις, η συζήτηση γι' αυτούς του παράγοντες μπορεί να ξεκινήσει από τους ογκολογικούς ασθενείς και υγιή άτομα που ανησυχούν για το ρίσκο τους για καρκίνο και επιθυμούν να γνωρίζουν τα οφέλη και τους κινδύνους της χημειοπροφύλαξης.

Ο ιδεατός χημειοπροφυλακτικός παράγοντας έχει χαμηλή τοξικότητα, νοσηρότητα, και κόστος. Όταν οι Ογκολόγοι συνταγογραφούν παράγοντες πρόληψης σε υγιή άτομα θα πρέπει να λάβουν προσεκτικά

υπόψη τους, τους κινδύνους και τα οφέλη, και να τα συζητήσουν με τον ασθενή. Το επίπεδο του ρίσκου πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πλαίσιο της συνολικής κατάστασης της υγείας του ατόμου, της αναμενόμενης διάρκειας ζωής, και της κατηγορίας του ρίσκου. Η αξιολόγηση των κατάλληλων στρατηγικών χημειοπροφύλαξης είναι μια χρονοβόρα προσπάθεια που εμπερικλείει προσεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και εξεζητημένη ανάλυση κόστους-οφέλους για να προσδιοριστεί η καταλληλότητα αυτών των παραγόντων. Η χρήση της ταμοξιφαίνης και της ραλοξιφαίνης στην μείωση του ρίσκου για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες με αυξημένο ρίσκο για τη δεδομένη νόσο, και της σελεκοξίμπης για ασθενείς με οικογενή αδеноματώδη πολυποδίαση έχει εγκριθεί από το FDA, ΗΠΑ. Άλλοι παράγοντες χημειοπροφύλαξης που μπορούν να ληφθούν υπόψη από τους Ογκολόγους αναφέρονται στον Πίνακα 2⁵⁴⁻⁷⁷.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ASCO ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ

Καθώς ο ρόλος της πρόληψης του καρκίνου στην επιστήμη και πρακτική της Ογκολογίας αυξάνει, η ASCO δίνει ιδιαίτερη σημασία στο να παράσχει στους Ογκολόγους εργαλεία και παρεμβάσεις απαραίτητες στην αναγνώριση, αξιολόγηση, και μείωση του ρίσκου για καρκίνο στα άτομα. Μέσω διαφόρων μηχανισμών, η ASCO έχει επιδείξει την δέσμευση της στην δημοσίευση δεδομένων που υποστηρίζουν αποτελεσματικές παρεμβάσεις πρόληψης στην κλινική πρακτική. Αυτές οι πρωτοβουλίες ξεκίνησαν μέσω των προσπαθειών της ASCO για εκπαίδευση στην γενετική του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου των δύο εκδόσεων του Διδακτικού Προγράμματος της

ASCO για την Γενετική του Καρκίνου και Εξέταση της Γενετικής Προδιάθεσης. Ο πρωταρχικός στόχος των προσπαθειών της ASCO, αναφορικά με την γενετική του καρκίνου, είναι η υιοθέτηση διευρυμένης πρόσβασης και συνεχιζόμενης προόδου στην ιατρική περίθαλψη που παρέχεται σε ασθενείς και οικογένειες με κληρονομούμενα καρκινικά σύνδρομα.

Η ASCO έχει διευρύνει το σκοπό της γι' ανάπτυξη πλήρους σειράς εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων στην πρόληψη του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου της ανάπτυξης ενός Cancer Prevention Track στα ετήσια συνέδρια της, καθώς και ενσωμάτωση της πρόληψης του καρκίνου σε Θεματικές Συναντήσεις κατά τύπο καρκίνου. Το Διδακτικό Πρόγραμμα της ASCO στην Πρόληψη του Καρκίνου αναπτύχθηκε σε ανταπόκριση της έλλειψης διαθέσιμων πηγών για συστηματική εκπαίδευση φοιτητών ιατρικής, ειδικευόμενων, εκπαιδευόμενων στην Ογκολογία, και επαγγελματιών ιατρών, στην πρόληψη του καρκίνου. Το Διδακτικό Πρόγραμμα περιλαμβάνει θέματα στην επιδημιολογία συνήθων τύπων καρκίνου, πρωτοβάθμιες και δευτεροβάθμιες στρατηγικές πρόληψης, χημειοπροφύλαξη, γενετική προδιάθεση και υψηλού ρίσκου ασθενείς, στρατηγικές ένταξης της πρόληψης του καρκίνου στην πρακτική, και ερμηνεία και εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών του screening για καρκίνο. Το Διδακτικό Πρόγραμμα στοχεύει ειδικούς σε όλους τους τομείς της Ογκολογίας καθώς και σε οικογενειακούς ιατρούς και παθολόγους, και σε ειδικούς στην γυναικολογία, γαστρεντερολογία, πνευμονολογία, δερματολογία, και ουρολογία. Μια σημαντική λειτουργία αυτού του διδακτικού προγράμματος είναι η εκπαίδευση των ιατρών στην αξιολόγηση της βαρύτητας των στοιχείων που παρέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παράγοντες χημειοπροφύλαξης υπό μελέτη

Τύπος καρκίνου	Στρατηγικές χημειοπροφύλαξης
Μαστού	Ταμοξιφαίνη ^{54,55} , ραλοξιφαίνη ⁵⁶
Προστάτη	Φιναστερίδη ⁵⁷⁻⁶⁰
Παχέος εντέρου	Ασβέστιο ⁶¹ , αντιοξειδωτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ^{62,63} , αναστολείς COX-2, ασπιρίνη, ορμονοθεραπεία εμμηνόπαυσης ⁶⁴
Κεφαλής και τραχήλου	Ρετινοειδή ⁶⁵⁻⁶⁹ , αναστολείς COX-2 ⁷⁰⁻⁷³
Ηπατοκυτταρικό	Εμβόλιο έναντι Ηπατίτιδας Β ⁷⁴⁻⁷⁵
Τραχήλου μήτρας	Εμβόλιο έναντι HPV ^{76,77}

χονται από τις συνεχώς αυξανόμενες μελέτες πρόληψης και πρώιμης ανίχνευσης του καρκίνου, και στην ενσωμάτωση των οριστικών ευρημάτων από αυτές τις μελέτες στην καθιερωμένη πρακτική.

Ένας άλλος τρόπος με τον οποίο οι Ογκολόγοι μπορούν να αυξήσουν την γνώση τους στις στρατηγικές πρόληψης είναι η συμμετοχή τους ως ερευνητές σε μελέτες πρόληψης. Η ASCO ενθαρρύνει την συμμετοχή των ιατρών σε κλινικές μελέτες μέσω διαφόρων πρωτοβουλιών συμπεριλαμβανομένου της διευθέτησης εμποδίων στην αποζημίωση των συμμετεχόντων ιατρών και των ενταχθέντων ασθενών σε κλινικές μελέτες, της δημιουργίας προγραμμάτων για εκπαίδευση Ογκολόγων στον σχεδιασμό και διεξαγωγή κλινικών μελετών, και επιδιώκοντας υπεύθυνες δημόσιες πολιτικές για την δημιουργία ενός περιβάλλοντος που προάγει την κλινική έρευνα. Συμπληρωματικά στα οφέλη εκπαίδευσης και επιμόρφωσης, η ευρεία εμπειρία των ιατρών στις κλινικές μελέτες μπορεί να χρησιμοποιείται στην διεύρυνση των ευκαιριών των ασθενών για ένταξη σε τέτοιες μελέτες.

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥΣ ΙΑΤΡΟΥΣ

Ο ρόλος του Ογκολόγου, στην παροχή ευρέων υπηρεσιών συμβουλευτικής αξιολόγησης του ρίσκου και πρόληψης σε ογκολογικούς ασθενείς ή σε άτομα υψηλού ρίσκου, είναι σημαντικός και συνεχώς επεκτείνεται. Πάντως, οι οικογενειακοί ιατροί θα συνεχίσουν να είναι οι πρώτοι ιατροί ή το σημείο αναφοράς για δεδομένες υπηρεσίες screening και πρόληψης. Ο ρόλος των οικογενειακών ιατρών μπορεί να είναι πιο σαφής στην περίπτωση των ατόμων με χαμηλό ή μεσαίο ρίσκο για καρκίνο. Εξαιτίας της συμπληρωματικής και αλληλεπικαλυπτόμενης εμπλοκής των Ογκολόγων και των οικογενειακών ιατρών στην πρόληψη και στην φροντίδα των επιβιωσάντων καρκίνου, η συνεργασία μεταξύ αυτών είναι σημαντική. Επίσης, οι Ογκολόγοι έχουν ένα ρόλο στην υποστήριξη των οικογενειακών ιατρών για την καλύτερη αναγνώριση του πληθυσμού υψηλού ρίσκου. Ένα από τα πιο υποσχόμενα ευρήματα της έρευνας της ASCO το 2004, ήταν η ισχυρή εμπλοκή των Ογκολόγων στις προσπάθειες εκπαίδευσης του κοινού σε θέματα screening και πρόληψης του καρκίνου. Οι συμμετέχοντες στην έρευνα ανέφεραν ότι είχαν αναλάβει

διάφορα καθήκοντα στην τοπική κοινωνία όπως πραγματοποίηση ομιλιών για την πρόληψη, συμμετοχή ως σύμβουλοι σε τοπικές επιτροπές και με συμμετοχή σε προγράμματα screening⁷⁸.

ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΑ ΤΑΜΕΙΑ

Επειδή οι συμμετέχοντες στην έρευνα της ASCO για την πρόληψη, υπέδειξαν ότι ο τρόπος με τον οποίο αποζημιώνονται οι υπηρεσίες πρόληψης μπορεί να δημιουργεί κωλύματα στην ένταξη της πρόληψης στην κλινική πρακτική, η ASCO ανέλαβε μια μελέτη για τις πολιτικές αποζημίωσης των υπηρεσιών πρόληψης Συστήματος Υγείας και άλλων ιδιωτικών ασφαλιστικών ταμείων⁷⁹. Παρόλο που οι διευθυντές ιατροί που συμμετείχαν, πιστεύουν ότι οι οικογενειακοί ιατροί έχουν κύρια υπευθυνότητα για τις περισσότερες καθιερωμένες υπηρεσίες πρόληψης, αναγνωρίζουν τον ρόλο των Ογκολόγων στην παροχή υπηρεσιών πρόληψης του καρκίνου σε άτομα με καρκίνο ή σε άτομα με υψηλό ρίσκο για καρκίνο⁸⁰. Τα ασφαλιστικά ταμεία που συμμετείχαν στην έρευνα προβλέπουν ότι οι συμβουλευτικές υπηρεσίες πρόληψης θα παρέχονται ως μέρος των υπηρεσιών εκτίμησης και διαχείρισης, αν και ένας κωδικός χρέωσης για την αξιολόγηση και διαχείριση μπορεί να δικαιολογηθεί, ανάλογα με τον χρόνο που δαπανήθηκε με τον ασθενή και την πολυπλοκότητα των υπηρεσιών που παρασχέθηκαν.

Τα καθήκοντα των Ογκολόγων στην αξιολόγηση του ρίσκου και στην συμβουλευτική της πρόληψης διευρύνονται εξαιτίας διαφόρων πολύπλοκων παραγόντων: οι Ογκολόγοι πρέπει να καλύπτουν πολλά θέματα στην συμβουλευτική πρόληψης για το κάθε άτομο, η παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών είναι μια υπευθυνότητα μακράς διάρκειας, περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά θέματα και μπορεί να απαιτεί τον συντονισμό με άλλους ειδικούς, και η συμβουλευτική πρόληψης αυξανόμενα περιλαμβάνει μέλη της οικογένειας των ογκολογικών ασθενών. Ακόμα και αν ορισμένοι Ογκολόγοι μπορούν να λαμβάνουν επαρκή αποζημίωση για τις υπηρεσίες πρόληψης μέσω κωδικών χρέωσης αξιολόγησης και διαχείρισης, δεν είναι ξεκάθαρο ότι αυτό θα είναι το

θέμα καθώς η πολυπλοκότητα και ο σκοπός των υπηρεσιών πρόληψης αυξάνει. Η ASCO θα συνεχίσει να επιδιώκει την εξασφάλιση ότι οι πρακτικές αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά ταμεία αντιπροσωπεύουν την βασική γνώση για την πρόληψη και την βαρύτητα των υπηρεσιών αξιολόγησης του ρίσκου και πρόληψης που παρέχουν οι Ογκολόγοι. Μια τέτοια προσπάθεια μπορεί να απαιτήσει ουσιαστικό διάλογο με τα ασφαλιστικά ταμεία αναφορικά με τον ρόλο των Ογκολόγων στην αξιολόγηση του ρίσκου και την πρόληψη, εξασφαλίζοντας προσόδους που θα περιλαμβάνουν την ευρεία σειρά αποδεδειγμένων υπηρεσιών παρέμβασης και συμβουλευτικής που παρέχονται από τους Ογκολόγους. Η ASCO μπορεί να έχει έναν σημαντικό ρόλο στην ενθάρρυνση των ασφαλιστικών και νοσοκομειακών συστημάτων ώστε να παρέχουν πρόσβαση και οικονομική κάλυψη για πρόληψη σε ανασφάλιστους, μερικώς ασφαλισμένους, μειονότητες, και σε πληθυσμούς με χαμηλή πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας. Άλλα θέματα αυτής της πρωτοβουλίας για την βελτίωση της αποζημίωσης, θα είναι η συνεχιζόμενη προσπάθεια βελτίωσης θεμάτων της ογκολογικής φροντίδας και του σχεδιασμού της φροντίδας των επιβιωσάντων. Η μετάδοση της επικέντρωσης του σχεδιασμού της ογκολογικής φροντίδας στην ποιοτική ογκολογική πρακτική ως μέσο εξασφάλισης της παροχής υπηρεσιών αξιολόγησης του ρίσκου και συμβουλευτικής πρόληψης, είναι υπέρτατη για την επιτυχία ενός πλήρους σχεδίου ογκολογικής φροντίδας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι Ογκολόγοι προσδίδουν υψηλή αξία στην πρόληψη του καρκίνου και επιδεικνύουν την δέσμευση τους μέσω της παροχής συμβουλευτικής για την πρόληψη, αξιολόγησης του ρίσκου και παρεμβάσεων πρόληψης στη καθημερινή πρακτική τους, και μέσω ενεργής συμμετοχής τους σε δραστηριότητες πρόληψης στη τοπική κοινωνία. Καθώς η κατανόηση της καρκινογένεσης και της προδιάθεσης για καρκίνο συνεχίζει να επεκτείνεται, οι Ογκολόγοι αναμένουν την αύξηση των δραστηριοτήτων πρόληψης στα πλαίσια της κλινικής πρακτικής τους.

Η ASCO προτείνει διάφορες στρατηγικές για να υποστηρίξει τους Ογκολόγους στην πλήρη ένταξη των κατάλληλων υπηρεσιών πρόληψης και αξιολόγησης του ρίσκου στην πρακτική τους. Επίσης, η ASCO δεσμεύεται για την παροχή εκπαίδευσης στους Ογκολόγους αναφορικά με την αξιολόγηση και μείωση του ρίσκου για καρκίνο, την προώθηση της συμμετοχής σε δράσεις της τοπικής κοινωνίας για υιοθέτηση υγιεινότερων μοντέλων ζωής από τα άτομα, και την προώθηση της συνεργασίας με άλλους ιατρούς για την παροχή προληπτικών υπηρεσιών σε ασθενείς. Επίσης, η ASCO, προτείνει την παροχή επαρκούς, ενιαίας αποζημίωσης από τα ασφαλιστικά ταμεία για συμβουλευτική πρόληψη, και για παρεμβάσεις και θεραπείες, και την επίλυση των οικονομικών κωλυμάτων για την παροχή αυτών των υπηρεσιών. Η επιπρόσθετη αποζημίωση των υπηρεσιών πρόληψης θα πρέπει να συνεχίσει για να εξασφαλιστεί ότι συμβαδίζει με την ανάπτυξη αποδεδειγμένων προληπτικών παρεμβάσεων.

REFERENCES

1. ASCO: 2004-2007 ASCO Strategic Plan to Improve Cancer Care and Prevention. http://www.asco.org/asco/downloads/ASCO_Strategic_Plan_2004-2007.pdf
2. Ganz PA, Kwan L, Somerfield M, et al: The role of prevention in oncology practice: Results from a 2004 survey of American Society of Clinical Oncology members. *J Clin Oncol* 24: 2948-2957, 2006
3. Chlebowski RT, Sayre J, Frank-Stromborg M, et al: Current attitudes and practice of American Society of Clinical Oncology-member clinical oncologists regarding cancer prevention and control. *J Clin Oncol* 10: 164-168, 1992
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2005. www.cancer.org
5. Centers for Disease Control and Prevention: Tobacco-Related Mortality. www.cdc.gov/tobacco/factsheets/Tobacco_Related_Mortality_factsheet.htm
6. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute: Smoking Cessation and Continued Risk in Cancer Patients. January 23, 2003, <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/supportivecare/smokingcessation/healthprofessional>
7. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al: Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 328: 159-163, 1993
8. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, et al: Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: Joint effects of smoking and alcohol. *Cancer*

- Causes Control 14: 131-138, 2003
9. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2005): Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health. Office of Applied Studies NSDUH Series H-27, DHHS Publication No SMA 05-4061) Rockville, MD. <http://oas.samhsa.gov/nsduh/2k5nsduh/2k5results.pdf>
 10. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DF, et al: Successes and failures of the teachable moment: Smoking cessation in cancer patients. *Cancer* 106: 17-27, 2006
 11. Ore MC, Bailey W, Cohen SJ, et al: US Department of Health and Human Services: Treating tobacco use and dependence: Clinical practice guideline. Rockville, MD, Public Health Service, 2000
 12. Centers for Medicare and Medicaid Services: National Coverage Determination for Smoking and Tobacco Use Cessation Counselling. <http://www.cms.hhs.gov/mcd>
 13. Claims data from CMS, 2006. Centers for Medicare and Medicaid Services: 2006 Physician/Supplier Procedure Summary Master File. http://www.cms.hhs.gov/NonidentifiableDataFiles/06_PhysicianSupplierProcedureSummaryMasterFile.asp
 14. Pfister D, Halpern AC: Skin squamous cell cancer: The time is right for greater involvement of the medical oncologist. *J Clin Oncol* 25: 1953-1954, 2007
 15. Vainio H, Bianchini F (eds): Weight Control and Physical Activity: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2002
 16. Chlebowski RT, Blackburn G, Thomson CA, et al: Dietary fat reduction and breast cancer outcome: Interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *J Natl Cancer Inst* 98: 1767-1776, 2006
 17. Prentice RL, Cann B, Chlebowski RT, et al: Women's Health Initiative trial of a low-fat dietary pattern and breast cancer. *JAMA* 295: 629642, 2006
 18. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al: Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 25: 2345-2351, 2007
 19. McTiernan A (ed): Cancer Prevention and Management Through Exercise and Weight Control. New York, NY, Taylor and Francis CRC Press, 2005
 20. Friedenreich CM, Orenstein MR: Physical activity and cancer prevention: Etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 132: 3456-3464, 2002 (suppl 11)
 21. Courneya KS: Exercise in cancer survivors: An overview of research. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1846-1852, 2003
 22. Galvao DA, Newton RU: Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 23: 899-909, 2005
 23. Demark-Wehnefried W, Azi NM, Rowland JH, et al: Riding the crest of the teachable moment: Promoting long term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 23:5814-5830, 2005
 24. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355: 1572-1582, 2006
 25. Ganz PA: A teachable moment for oncologists: Cancer survivors, 10 million strong and growing! *J Clin Oncol* 23: 5458-5460, 2005
 26. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al: Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 23: 3830-3842, 2005
 27. Demark-Wahnefried W, Pinto BM, Gritz ER: Promoting health and physical function among cancer survivors: Potential for prevention and questions that remain. *J Clin Oncol* 24: 5125-5131, 2006
 28. ASCO: Chemotherapy Treatment. <http://www.asco.org/treatmentsummary>
 29. Hewitt ME, Simone JV: Ensuring Quality Cancer Care. Washington DC, Institute of Medicine Committee, National Cancer Policy Board, 1999
 30. Gail MH, Brinton LA, Bryar DP, et al: Protecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81: 1879-1886, 1989
 31. Bondy ML, Newman LA: Assessing breast cancer risk: Evolution of the Gail Model. *J Natl Cancer Inst* 98: 1172-1173, 2006
 32. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al: Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 98: 1125-1226, 2006
 33. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al: Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 98: 1204-1214, 2006
 34. Elmore JG, Fletcher SW: The risk of cancer risk prediction: "What is my risk of getting breast cancer?" *J Natl Cancer Inst* 98: 1686-1693, 2006
 35. Decarli A, Calza S, Masala G, et al: Gail Model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: Independent evolution in the Florence-European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *J Natl Cancer Inst* 98: 1686-1693, 2006
 36. New NCI Risk Website Aims at Consumers. *J Natl Cancer Inst* 98: 1596-1598, 2006
 37. Harvard School of Public Health: Your disease risk. <http://www.yourdiseaserisk.harvard.edu>
 38. Central Pennsylvania Medical Oncology Group:

- Cancer risk assessment. <http://www.hmc.psu.edu/cpog/risk/index.htm>
39. Fox Chase Cancer Center: What are your cancer risks? www.fccc.edu/cancer/risk-quiz.html
 40. Mayo Clinic <http://mayoclinic.com/healthy/cancer-prevention/CA00024>
 41. Garber JE, Offit K: Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 23: 276-292, 2005
 42. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 14: 1730-1736, 1996
 43. American Society of Clinical Oncology: Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 21: 2397-2406, 2003
 44. Zon R, Ndoping M, Colbeert A, et al: Reimbursement for preventive counselling services. *J Oncol Pract* 2: 214-218, 2006
 45. Ganz P, Kwan L, Somerfield M, et al: The Role of prevention in oncology practice: Results from the 2004 survey of American Society of Clinical Oncology members. *J Clin Oncol* 24: 2498-2957, 2006
 46. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 340: 77-84, 1999
 47. Meijers-Jeiiboer H, van Geel B, van Puttern WL, et al: Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 345: 159-164, 2001
 48. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al: Bilateral prophylactic mastectomy reduced breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22: 1055-1062, 2004
 49. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346: 1616-1622, 2002
 50. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al: Efficacy of MRI, and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351: 427-437, 2004
 51. Narod SA, Brunet JS, Chadrian P, et al: Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: A case control study. *Lancet* 356: 1876-1881, 2000
 52. Geuillem JG, Wood WC, Moley JF, et al: ASCO/SSO Review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 24: 4642-4660, 2006
 53. Lkhani VT, You YN, Wells SA: The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med* 58: 253-265, 2007
 54. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, et al: Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91: 1829-1846, 1999
 55. Fisher B, Constantino JP, Wicherham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 90: 1371-1388, 1988
 56. Vogel VG, Constantino JP, Wicherham DL, et al: Effects of tamoxifen: Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifene and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295: 2727-2741, 2006
 57. Lucia MS: Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 1375-1383, 2007
 58. Cohen YC: Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: A modelling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 1366-1374, 2007
 59. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349: 211-220, 2003
 60. Thompson IM, Klein EA, Lippman SM, et al: Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective. *Eur Urol* 44: 650-655, 2003
 61. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson G, et al: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 354: 684-696, 2006
 62. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL: Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 82: 684-696, 2006
 63. Grau MV, Rees JR, Baron JA: Chemoprevention in gastrointestinal cancers: Current status. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 98: 281-287, 2006
 64. Chlebowski RT, Wactawski-Wende JM, Hubbell A, et al: Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350: 991-1004, 2004
 65. Chiesa F, Tradati N, Marazza M, et al: Fenretinide (4-HPR) in chemoprevention of oral leukoplakia. *J Cell Biochem* 17F: 255-261, 1993 (suppl)
 66. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323: 795-801, 1990
 67. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al: Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 328: 15-20, 1994
 68. Papadimitrakopoulou VA, Clayman GL, Shin DM, et al: Biochemoprevention for dysplastic lesions of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 1083-1089, 1999
 69. Seixas-Silva JA Jr, Richards TA, Khuri FR, et al: Phase II bioadjuvant study of interferon-alpha, 13-cis-retinoic acid, and alpha-tocopherol in locally advanced head

- and neck squamous cell carcinoma: Long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 131: 304-307, 2005
70. Koehne CH, Dubois RN: COX inhibition and colorectal cancer. *Semin Oncol* 31: 304-307, 2005
71. Rechamp KL, Dubinett SM, Krysan K, et al: A phase I trial of targeted COX-2 and EGFR TK inhibition in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 41, 2005 (abstr 7112)
72. Wirth LJ, Haddad RI, Lindeman NI, et al: Phase I study of gefitinib plus celecoxib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 23: 6976-6981, 2005
73. Zhang X, Chen Z, Choe MS, et al: Tumor growth inhibition by simultaneously blocking EGFR and cyclooxygenase-2 in a xenograft model. *Clin Cancer Res* 11: 6261-6269, 2005
74. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 336: 1855-1859, 1997
75. Wands JR: Prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 351: 1567-1570, 2004
76. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347: 1645-1651, 2002
77. Villa LL, Cost RL, Petta C, et al: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6: 271-278, 2005
78. Ganz PA, Kwan L, Somerfield MR, et al: The role of prevention in oncology practice: Results from a 2004 survey of American Society of Clinical Oncology members. *J Clin Oncol* 24: 2948-2957, 2006
79. Insurer Policies on Preventive Counselling by Medical Oncologists, Prepared by Avalere Health LLC for American Society of Clinical Oncology, February 6, 2006
80. Zon R, Twole E, Ndoping M, et al: Reimbursement of prevention counselling services. *J Oncol Pract* 2: 214-218, 2006

ΤΟ ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

THE RATIONALE AND POTENTIALITY OF BREAST CANCER CHEMOPREVENTION

¹Μ. Σουγλέρη, ²Β. Αλιβιζάτος, ³Στ. Κοκκινόπουλος, ⁴Θ. Κουρέλης

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

²Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

³Ακτινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Άργους

⁴Ογκολογική Κλινική, Ιδ. Κλινική Πατρών «Ολύμπιο»

¹M. Sougleri, ²V. Alivizatos, ³St. Kokkinopoulos, ⁴Th. Kourelis

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

²Surgery Clinic, General Hospital of Patras, "St Andreas"

³Radiology Dept. General Hospital of Argos

⁴Dept of Clinical Oncology, Patras Clinic "Olympio"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σημαντικά προκλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο καρκίνος μπορεί να προληφθεί ή τουλάχιστον να επιβραδυνθεί σημαντικά. Η βασική θεωρία της χημειοπροφύλαξης είναι ότι η καρκινογένεση είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων. Η πλειοψηφία του καρκίνων μαστού είναι σποραδικοί και οι παράγοντες ρίσκου σχετίζονται κυρίως με έκθεση σε οιστρογόνα. Επιλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων έχουν βασικό ρόλο στην θεραπεία και χημειοπροφύλαξη του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού όπως η ταμοξιφαίνη, η τορεμιφαίνη, και η ραλοξιφαίνη, οι οποίοι ανταγωνίζονται ή μιμούνται την δράση των οιστρογόνων. Μια άλλη μέθοδος για την μείωση ή εξάλειψη των διαδικασιών της οιστρογονικής εξάρτησης, είναι η μείωση του επιπέδου των οιστρογόνων μέσω αφαίρεσης των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυ-

ABSTRACT

Substantial preclinical and epidemiological data indicate that cancer can be prevented or at least significantly delayed. The key concept underlying chemoprevention is that carcinogenesis is a multistep process.

The majority of breast cancers are sporadic and risk factors are primarily related to estrogen exposure. Selective estrogen receptor modulators have a major role in the treatment and chemoprevention of hormone related breast cancer such as tamoxifen, toremifene, raloxifene which antagonize or mimic estrogens.

Another method to reduce or eliminate estrogen dependent processes is to reduce the amount of estrogen via ovarian ablation in premenopausal women and use of aromatase inhibitors in postmenopausal women.

The present article is a review of most clinical

σιακές γυναίκες και χρήσης αναστολέων αρωματάσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στο παρόν, γίνεται μια ανασκόπηση των περισσότερων κλινικών μελετών φάσεως III που υποδεικνύουν μια συσχέτιση μεταξύ της χρήσης παραγόντων χημειοπροφύλαξης και μείωσης του ρίσκου για καρκίνο του μαστού.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, χημειοπροφύλαξη, ταμοξιφαίνη.

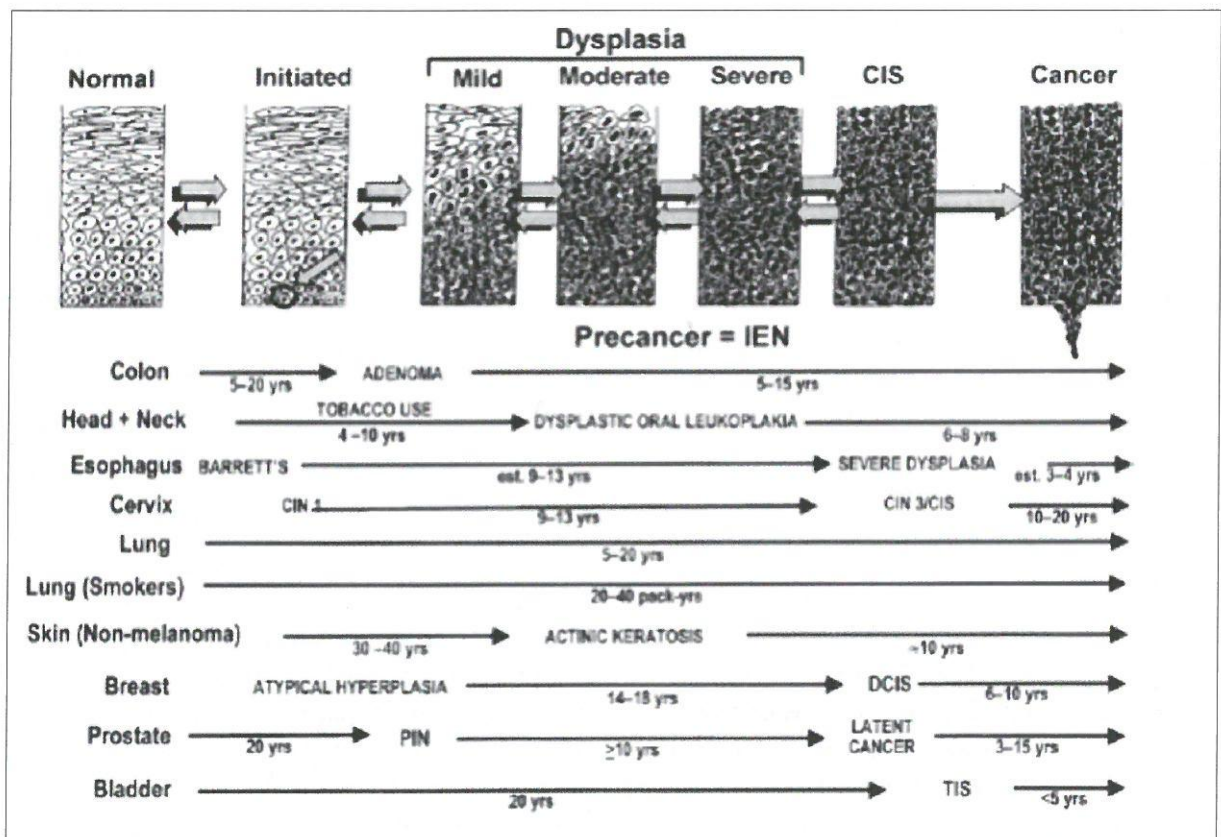
trials phase III that indicates a relation between chemoprevention factors and breast cancer risk reduction.

Key words: breast cancer, chemoprevention, tamoxifen.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Λημαντικά προκλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο καρκίνος μπορεί να προληφθεί ή τουλάχιστον να επιβραδυνθεί σημαντικά. Η βασική θεωρία της χημειοπροφύλαξης είναι ότι η καρκινογένεση έχει πολλαπλά βήματα (π.χ. είναι αποτέλεσμα συσσωρευμένων γενετικών και επιγενετικών αλλαγών), πολλαπλά μονοπά-

τια (π.χ. εμπλέκονται πολλαπλά λειτουργικά μονοπάτια όπως αυτάρκεια σε αυξητικά σήματα, μη ευαισθησία σε αντιαυξητικά σήματα, αποφυγή απόπτωσης, άνευ ορίου δυνατότητα αντιγραφής, διήθηση ιστού και μετάσταση, και συντήρηση αγγειογένεσης), και είναι πολυεστιακή (όχι μόνο πολύ-κλωνική, αλλά και κλωνική, δηλαδή επέκταση των κλώνων που οδηγεί σε ενδοπιθηλιακή εξάπλωση)¹ (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Η καρκινογένεση στους ανθρώπους είναι μια πολυετής διαδικασία (O' Shaughnessy et al)

Το σκεπτικό βασίζεται στην υπόθεση, όπως αρχικά προτάθηκε από τον Sornn και συν το 1976, ότι η χρήση φυσικών, συνθετικών ή βιολογικών χημικών παραγόντων μπορεί να αντιστρέψει, να καταστείλει ή να εμποδίσει είτε την αρχική φάση της καρκινογένεσης ή την εξέλιξη νεοπλασματικών κυττάρων σε καρκίνο².

Η χημειοπροφύλαξη μπορεί να διακριθεί σε πρωτογενή (για την αποτροπή της έναρξης της νόσου σε υγιή άτομα με ρίσκο), δευτερογενή (για την αντιμετώπιση πληθυσμού με προκακοήθη κατάσταση ώστε να ανασταλεί η εξέλιξη του καρκίνου), ή τριτογενή (για την προστασία ατόμων που έχουν αντιμετωπιστεί για κάποιο καρκίνο ώστε να μην αναπτύξουν δεύτερους καρκίνους).

Αυτός ο ορισμός εμπεριέχει ένα βασικό θεώρημα της κλινικής χημειοπροφύλαξης του καρκίνου: τη χρήση φαρμακολογικών παρεμβάσεων για τη μείωση του ρίσκου διηθητικού καρκίνου μετά την έναρξη ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (IEN)^{3,4}.

Η IEN είναι μια προκακοήθης βλάβη, η οποία επισυμβαίνει στους περισσότερους επιθηλιακούς ιστούς ως μέτρια έως δριμύς δυσπλασία. Συσσωρευμένες μεταλλάξεις (π.χ. γενετική πρόοδος) και απώλεια του ελέγχου των κυτταρικών λειτουργιών παρατηρούνται καθώς ο φαινότυπος αλλάζει από φυσιολογική ιστολογία σε πρώιμη δυσπλασία, και στη συνέχεια σε σοβαρή IEN, επιφανειακούς καρκίνους, και τελικά σε διηθητική νόσο⁵. (σχήμα 1). Παρότι η εξέλιξη από δριμύ δυσπλασία σε καρκίνο μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα σε κάποιους μήνες έως κάποια χρόνια, σε περιπτώσεις όπου η διαδικασία είναι σχετικά επιδεδιτική (π.χ. παρουσία ενός γονότυπου DNA με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης ή ένας ιϊκός μεταμορφωτής όπως ο HPV), αυτές οι αλλαγές γενικά φαίνεται να παρουσιάζονται με τη πάροδο μεγάλου χρονικού διαστήματος. Για παράδειγμα, στο μαστό υπολογίζεται ότι η εξέλιξη από την άτυπη υπερπλασία σε πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS) και σε αδενοκαρκίνωμα χρειάζεται 10-20 χρόνια ή περισσότερο^{6,7}. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η IEN είναι ένας πρόδρομος του διηθητικού καρκίνου και επισυμβαίνει σε ένα σχετικά τελευταίο στάδιο του μονοπατιού που οδηγεί από τον φυσιολογικό ιστό στο καρκίνο. Κατά

Το σκεπτικό βασίζεται στην υπόθεση, όπως αρχικά προτάθηκε από τον Sornn και συν το 1976, ότι η χρήση φυσικών, συνθετικών ή βιολογικών χημικών παραγόντων μπορεί να αντιστρέψει, να καταστείλει ή να εμποδίσει είτε την αρχική φάση της καρκινογένεσης ή την εξέλιξη νεοπλασματικών κυττάρων σε καρκίνο².

συνέπεια, άτομα με IEN, ιδιαίτερα αυτά με δριμύ IEN, βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο ρίσκο σε σύγκριση με υγιείς πληθυσμούς, για ν' αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο στους ίδιους ιστούς.

Στην πραγματικότητα, το ρίσκο αυτό υπερβαίνει άλλους μετρητούς παράγοντες ρίσκου με εξαίρεση τις μεταλλάξεις γαμετικών σειρών που επισυμβαίνουν σε γενετικά σύνδρομα. Το ρίσκο διηθητικού καρκίνου που σχετίζεται με IEN μπορεί να επεξηγηθεί με δύο αξιολογούμενα παραδείγματα, αυτά του παχέως εντέρου (αδενώματα) και του προστάτη (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία προστάτου-PIN). Τα αδενώματα του εντέρου μπορεί να σχηματιστούν κατά την διάρκεια μιας περιόδου των 5-20 ετών, και η εξέλιξη από αδένωμα σε καρκίνωμα παχέως εντέρου συνήθως χρειάζεται άλλα 5-15 χρόνια⁸⁻¹¹. Η PIN μπορεί να εξελιχθεί κατά την διάρκεια περίπου των 20 ετών. Η εξέλιξη από τη PIN σε πρώιμο λανθάνων καρκίνο μπορεί να χρειάζεται 10 ή περισσότερα έτη, και κλινικά σημαντικά καρκινώματα μπορεί να μην παρουσιαστούν έως και 3-15 έτη αργότερα¹².

Επίσης, πολλά IEN (π.χ. IEN τραχήλου μήτρας grade 2 και 3, in situ πορογενή και λοβιδιακά καρκινώματα μαστού, και αδενώματα εντέρου σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση) αναγνωρίζονται ως νόσοι που χρήζουν θεραπείας ανεξάρτητα από τους αντικειμενικούς σκοπούς της πρόληψης του καρκίνου. Τα φάρμακα χημειοπροφύλαξης πρέπει συνήθως να μειώνουν την επίπτωση του καρκίνου στα πλαίσια κλινικής μελέτης προτού να θεωρηθούν ως στάνταρντ θεραπεία, αλλά αυτός ο στόχος καθιστά τις μελέτες μακροχρόνιες, μεγάλες και πολυδάπανες. Γι' αυτό, ένα σημαντικό θέμα στην έρευνα ανάπτυξης χημειοπροφυλακτικών παραγόντων τα τελευταία χρόνια, αποτελεί η αναγνώριση δεικτών οι οποίοι προβλέπουν επακριβώς το κλινικό όφελος ενός παράγοντα ή την επίδραση του στη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου.

Η καθιέρωση της IEN ως αναπληρωματικό στόχο σε μελέτες χημειοπροφύλαξης του καρκίνου μειώνει τον αριθμό των ατόμων (κατά χιλιάδες), το χρόνο (κατά δεκαετία ή περισσότερο) και τα αμέτρητα κόστη από την οργάνωση και εφαρμογή των μελετών χημειο-

προφύλαξης. Το 2002, η American Association for Cancer Research, πρότεινε την ανάπτυξη χημειοπροφυλακτικών στρατηγικών που εστιάζουν στην καρκινογένεση, όχι απαραίτητα του διηθητικού καρκίνου, ως ένα μέτρο μέτρησης του κλινικού οφέλους. Αυτή η πρόταση προσδιόρισε την πρόληψη και υποχώρηση της IEN κλινικοπαθολογοανατομικά³. Η αναβάθμιση αυτών των προτάσεων το 2006 υπογράμμισε την σημασία της μοριακής IEN (δηλαδή μοριακές αλλαγές που ανιχνεύονται πρώιμα στο στοχευμένα παθολογοανατομικά IEN) ως ένα πιθανό αναπληρωματικό δείκτη για διηθητικό καρκίνο και έναν στόχο για μελέτες χημειοπροφύλαξης¹³ (Πίνακας 1).

Επιδημιολογία καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες με εξαίρεση το βασικοκυτταρικό και ακανθοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος, και η δεύτερη πιο συνήθης αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Παγκοσμίως, τα ποσοστά επίπτωσης και θνητότητας του καρκίνου του μαστού είναι 1.151.298 και 410.712 αντιστοίχως, και μόνο στις ΗΠΑ αναμένονταν για το 2008 να επισυμβούν 182.460 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού σε γυναίκες, και 40.480 γυναίκες να αποβιώσουν από τη νόσο⁴. Τα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες σταμάτησαν να αυξάνουν από το 2001 έως το 2003 μετά από συνεχή αύξηση από το 1980, εκφράζοντας την εμπέδωση της χρησιμότητας της μαστογραφίας και της μείωσης της χρήσης θεραπειών ορμονικής υποκατάστασης (HRT)¹⁵. Η θνητότητα

του καρκίνου του μαστού έχει μειωθεί από το 1990, γεγονός που αποδίδεται εν μέρει στην πρώιμη ανίχνευση¹⁶ και στην αυξημένη χρήση ορμονικών και επικουρικών χημειοθεραπειών¹⁷, επιφέροντας μια αύξηση στην επιβίωση κατά 13% από τα μισά της δεκαετίας του '70¹⁵. Παρά τις βελτιώσεις, ο καρκίνος του μαστού παραμένει μια κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, και η IEN στο μαστό, η οποία αυξάνει την αλληλουχία εξέλιξης από απλή υπερπλασία χωρίς ατυπία σε DCIS, είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για διηθητικό καρκίνο^{18,19}.

Η πλειοψηφία του καρκίνων μαστού είναι σποραδικοί και οι παράγοντες ρίσκου σχετίζονται κυρίως με έκθεση σε οιστρογόνα. Επιλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs) κατέχουν ένα καθιερωμένο ρόλο στην θεραπεία και χημειοπροφύλαξη του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού. Αυτοί οι παράγοντες ανταγωνίζονται τα οιστρογόνα σε κάποιους ιστούς και μιμούνται την δράση τους σε άλλους. Ο μηχανισμός της επιλεκτικότητας του ιστού φαίνεται να σχετίζεται με διαφορές στις μοριακές και τρισδιάστατες δομές τους, που επηρεάζουν την μεταγραφική δράση των ενεργοποιημένων υποδοχέων οιστρογόνων. Για παράδειγμα, η ταμοξιφαίνη και η τορεμιφαίνη ενεργούν ως ανταγωνιστές οιστρογόνων σε μαστικό ιστό και ως αγωνιστές οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Αντίθετα, η ραλοξιφαίνη συμπεριφέρεται ως ανταγωνιστής οιστρογόνων στο μαστό και στο ενδομήτριο.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΤΑΜΟΞΙΦΑΙΝΗ

Το σκεπτικό για τη χρήση ταμοξιφαίνης στην πρόληψη

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά νεοπλασιών και σχετιζόμενοι μοριακοί δείκτες

Χαρακτηριστικά νεοπλασίας	Πιθανοί μοριακοί στόχοι
Αυτοεπάρκεια στην κυτταρική αύξηση	Epidermal group factor, platelets-derived growth factor, MAPK, P13K
Μη ανταπόκριση σε αντιαυξητικά σήματα	SMADs, pRb, cyclin-dependent kinase, MYC
Άνευ ορίου δυνατότητα πολλαπλασιασμού	hTERT, pRb, p53
Αποφυγή απόπτωσης	BCL-2, BAX, caspases, FAS, TNF receptor, DR5, IGF/P13K, mTOR, p53, PTEN, ras, interleukin-3, NF-kB
Διατήρηση αγγειογένεσης	VEGF, basic fibroblast growth factor, ανβ, thrombospondin-1, hypoxia-inducible factor -1α
Διήθηση και μετάσταση	Matrix metalloproteinases, MAPK, E-cadherin

(δεδομένα από Hanahan and Weinberg)

του καρκίνου του μαστού βασίζεται σε αρκετές διαφορετικές βιολογικές γραμμές ενδείξεων, λαμβάνοντας επίσης υπόψη ότι είναι φθινό, καλά ανεκτό, και με γνωστό προφίλ παρενεργειών. Μελέτες με ταμοξιφαίνη έχουν δείξει ότι η χημειοπροφύλαξη μπορεί επιτυχώς να καλύψει και τις τρεις κατηγορίες πρόληψης: α) πρωτογενής χημειοπροφύλαξη, όπως υποδείχθηκε στη μελέτη NSABP P-1 σε υγιείς γυναίκες με αυξημένο ρίσκο κατά Gail model²⁰ (<http://bcra.nci.nih.gov/brc/>), β) δευτερογενής χημειοπροφύλαξη όπως περιγράφεται στην μελέτη NSABP B-24, στην οποία ασθενείς με DCIS ωφελήθηκαν από την ταμοξιφαίνη στην πρόληψη ομόπλευρου ή ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού²¹, και γ) τριτογενής χημειοπροφύλαξη, όπως υποδείχθηκε σε μετα-ανάλυση του Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) όπου η ταμοξιφαίνη συσχετίστηκε με την πρόληψη ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού σε θεραπευμένους ασθενείς για καρκίνο του μαστού²². Η ακόλουθη επισκόπηση εστιάζεται σε μελέτες πρωτογενούς χημειοπροφύλαξης. (Πίνακας 2).

Η μελέτη NSABP P-1

Στη μελέτη αυτή²⁰ συμμετείχαν 13.388 γυναίκες με πενταετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού $\geq 6\%$, βάσει του μοντέλου Gail, το οποίο κατά μέσο όρο είναι ίσο με το ρίσκο μιας 60χρονης γυναίκας ή με το ρίσκο γυναίκας με ιστορικό λοβιδιακού καρκίνου in situ. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ταμοξιφαίνη 20mg/ημέρα ή placebo. Αυτή η μελέτη έδωσε τέτοια θετικά αποτελέσματα ώστε μια προκαταρκτική ανάλυση οδήγησε σε πρώιμη ολοκλήρωση της

μελέτης. Η προκαταρκτική ανάλυση έδειξε ότι η ταμοξιφαίνη μειώνει το ρίσκο διηθητικού και μη διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 49% και 50% αντίστοιχα ($P < 0.00001$ & $P < 0.002$) και μειώνει την επίπτωση των όγκων με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων κατά 69% χωρίς καμία επίδραση στους όγκους με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων. Η προστατευτική επίδραση της ταμοξιφαίνης παρατηρήθηκε σε γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων. Το ρίσκο επίσης μειώθηκε σε γυναίκες με ιστορικό λοβιδιακού καρκίνου in situ κατά 56%, και κατά 86% σε αυτές με άτυπη υπερπλασία. Όλες οι γυναίκες, σε όλες τις κατηγορίες με προβλεπόμενο πενταετές ρίσκο είχαν μια μείωση του ρίσκου με την ταμοξιφαίνη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ταμοξιφαίνη επέφερε μια συνολική μείωση του 20% στην επίπτωση των οστικών καταγμάτων. Πάντως, οι γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω είχαν μια τετραπλάσια αύξηση του ρίσκου για καρκίνο του ενδομητρίου πρώιμου σταδίου, μια τριπλάσια αύξηση του ρίσκου για πνευμονικό εμβολισμό και μια σημαντική αύξηση καταρράκτη²⁰. Το FDA, βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, ενέκρινε τη χημειοπροφυλακτική χρήση της ταμοξιφαίνης σε άτομα υψηλού ρίσκου. Αυτή η μελέτη αποτελεί το πρώτο παράδειγμα φαρμάκου που εγκρίθηκε και προωδήθηκε ως προληπτικός παράγων του καρκίνου. Πάντως, τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης NSABP P-1 επιβεβαιώθηκαν εν μέρει σε ευρωπαϊκές μελέτες²³⁻²⁶.

Η μελέτη Royal Marsden Chemoprevention

Σε αυτή τη μελέτη²³ 2.494 υγιείς γυναίκες ηλικίας μεταξύ 30 και 70 ετών, με αυξημένο ρίσκο για καρ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μελέτες φάσεως III με ταμιξιφαίνη έναντι placebo με κύριο στόχο την μείωση του καρκίνου του μαστού

Μελέτη	Έτος έναρξης	Αριθμός συμμετεχόντων	Επίδραση (ταμοξιφαίνη έναντι placebo)	Βιβλ.
NSABP P-1	1992	13.388	RR = 0.51 (95%CI: 0.4-0.7)	20
Royal Marsden Chemoprevention Trial	1986	2.494	RR = 1.06 (95%CI: 0.7-1.7)	23,24
Italian Tamoxifen Prevention Study	1992	5.408	HR = NS	25,26
IBIS-I	1992	7.152	RR = 0.67 (95%CI: 0.5-0.9)	27

NSABP-1: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-1; IBIS-I: International Breast Cancer Interventional; RR: relative risk; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; NS: non-significant;

κίνο του μαστού εξαιτίας οικογενειακού ιστορικού, εισήλθαν και τυχαιοποιήθηκαν με διπλή τυφλή μέθοδο για να λάβουν ταμοξιφαίνη 20mg/ημέρα ή placebo για οκτώ έτη. Η αρχική ανάλυση, μετά από μια μέση παρακολούθηση των 70 μηνών, όταν μπορούσε να ανιχνευθεί μια μείωση του καρκίνου του μαστού κατά 50% στην ομάδα με την ταμοξιφαίνη, ανέφερε την ίδια συνολική συχνότητα καρκίνου του μαστού και στις δύο ομάδες ($P=0.8$). Ενδιαφέρον είναι ότι γυναίκες που ήδη λάμβαναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT), κυρίως από το στόμα, κατά την είσοδο στη μελέτη, έδειξαν ένα αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με αυτές που δεν λάμβαναν HRT, ενώ εκείνες που ξεκινούσαν HRT ενώ ήταν στην μελέτη, είχαν ένα σημαντικό μειωμένο ρίσκο. Παρατηρήθηκαν τέσσερις περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου στην ομάδα της ταμοξιφαίνης έναντι μίας στην ομάδα placebo, και επτά περιπτώσεις έναντι τεσσάρων περιπτώσεων με αγγειακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (VTE) και πνευμονικό εμβολισμό. Σε μια ανάλυση μετά από μια μέση παρακολούθηση των 123 μηνών, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του καρκίνου του μαστού στην ομάδα με την ταμοξιφαίνη (69 στην ομάδα ταμοξιφαίνης έναντι 82 στην ομάδα placebo) παρά την τάση για μείωση του ρίσκου σε γυναίκες σε HRT που έλαβαν ταμοξιφαίνη (hazard ratio 21% $p=0.12$)²⁴.

Η μελέτη Italian Tamoxifen Prevention

Στη μελέτη αυτή εισήλθαν 5.408 υγιείς γυναίκες ηλικίας 35-70 ετών που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή για μη κακοήθεις καταστάσεις²⁵. Σε μια μέση παρακολούθηση των 81.2 μηνών, δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική τάση για λιγότερες περιπτώσεις στην ομάδα ταμοξιφαίνης (34 περιπτώσεις έναντι 45). Η ταμοξιφαίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση καρκίνου του μαστού στην ομάδα υψηλού ρίσκου (3 περιπτώσεις έναντι 15, $P=0.003$), προσδιοριζόμενη με βάση τα βασικά χαρακτηριστικά καθώς και τα αναπαραγωγικά και ορμονικά χαρακτηριστικά, ενώ δεν παρατηρήθηκε τέτοια επίδραση στην ομάδα χαμηλού ρίσκου ($P=0.89$). Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην υπο-ομάδα των γυναικών που δεν είχαν λάβει ποτέ HRT. Αντίθετα, γυναίκες που είχαν λάβει κάποια στιγμή HRT πριν ή κατά την διάρκεια της μελέτης

($n=1.584$) είχαν λιγότερους καρκίνους του μαστού στην ομάδα της ταμοξιφαίνης (6 στην ομάδα ταμοξιφαίνης έναντι 17 στην ομάδα placebo, HR 0.35, 95% CI 0.14-0.89). Παρατηρήθηκαν 28 VTE στην ομάδα placebo και 44 στην ομάδα ταμοξιφαίνης (HR 1.63, 95%CI, 1.02-2.63), το 80% των οποίων ήταν επιδερμική φλεβίτιδα εξαιτίας της ταμοξιφαίνης μέσα σε 18 μήνες από την τυχαιοποίηση. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία ≥ 60 ετών, το ύψος ≥ 165 εκ και η διαστολική πίεση ≥ 90 mmHg είχαν ανεξάρτητη επιβλαβή επίδραση στο ρίσκο για VTE κατά το διάστημα λήψης της ταμοξιφαίνης, ενώ η διαδερμική οιστρογονική θεραπεία κατά το διάστημα λήψης της ταμοξιφαίνης δεν συσχετίστηκε με όποια αύξηση των περιστατικών VTE (HR 0.64, 95%CI, 0.23-1.82)²⁶.

Η μελέτη IBIS-I

Σε αυτή τη διπλή τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη²⁷ για τη ταμοξιφαίνη, εισήλθαν 7.152 γυναίκες ηλικίας 35-70 ετών με αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού. Σχεδόν όλες οι συμμετέχουσες (97%) είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Σε μια μέση παρακολούθηση των 50 μηνών, η λήψη ταμοξιφαίνης επέφερε μια μείωση του 33% στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με την ομάδα placebo ($P=0.01$). Παρατηρήθηκε μια μη σημαντική, διπλάσια, σχετική αύξηση (11 έναντι 5) του καρκίνου του ενδομητρίου ($P=0.20$) στην ομάδα με την ταμοξιφαίνη. Τα VTE αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα ταμοξιφαίνης ($P=0.001$). Κύρια VTE αυξήθηκαν σημαντικά στη ομάδα της ταμοξιφαίνης μέσα σε 3 μήνες μετά από κύριο χειρουργείο, ακινητοποίηση ή κάταγμα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε οστικά κατάγματα και καταρράκτη.

Σε μια σύνοψη όλων των τυχαιοποιημένων μελετών πρόληψης με ταμοξιφαίνη, συμπεριλαμβανομένων αρκετών ευρωπαϊκών μελετών και της NSABP P-1 μελέτης, ο Cuzick και συν²⁸ επιβεβαίωσε μια συνολική μείωση του καρκίνου του μαστού κατά 38%, με μια μείωση του 48% σε καρκίνου τους μαστού με δετικούς υποδοχείς οιστρογόνων, αλλά καμία επίδραση σε καρκίνους με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων, όπως ο μηχανισμός δράσης θα προέβλεπε.

Ταμοξιφαίνη σε χαμηλότερες δοσολογίες

Μια απλή και οικονομική προσέγγιση διατήρησης της

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σκεπτικό για μείωση της δόσης της ταμοξιφαίνης στην χημειοπροφύλαξη

Η πρόσδεση στον υποδοχέα οιστρογόνων ακολουθεί την κινητική κορεσμού
 20mg ημερησίως είναι το ίδιο αποτελεσματικά με 30-40mg ημερησίως σε μια παγκόσμια μετα-ανάλυση
 Η επίδραση στο ενδομήτριο είναι δοσοεξαρτώμενη
 Δεδομένα από πειράματα σε ζώα δείχνουν πλήρη καταστολή του σχηματισμού όγκου σε μια δόση που ισοδυναμεί με 1mg ημερησίως στους ανθρώπους
 Προεγχειρητικές κλινικές μελέτες δείχνουν παρόμοιες αντιπλλασιαστικές επιδράσεις της δοσολογίας των 1mg και 5mg ημερησίως σε σύγκριση με τα 20mg ημερησίως

αποτελεσματικότητας της ταμοξιφαίνης, μειώνοντας ταυτόχρονα τα ρίσκα, μπορεί να είναι αυτή της μείωσης της δοσολογίας. Το σκεπτικό αυτής της προσέγγισης συνοψίζεται στον Πίνακα 3 και υποστηρίζεται από διάφορες παρατηρήσεις.

Σε μία μελέτη, χορηγήθηκε η στάνταρντ δοσολογία ταμοξιφαίνης (20mg/ημέρα) και δύο διαφορετικές χαμηλότερες δοσολογίες (10mg/ ημέρα και 10mg ανά δεύτερη ημέρα) για δύο μήνες σε μια ομάδα 127 υγιών γυναικών²⁹. Στη μελέτη αξιολογήθηκαν αλλαγές σε δείκτες ορού που ρυθμίζονταν από τους υποδοχείς οιστρογόνων, καθώς και προφίλ λιπιδίων, γενική αίματος, ινογόνα, αντιθρομβίνη III, οστεοκάλσινίνη και ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης-I (IGF-I). Δεν παρατηρήθηκε κανένα στοιχείο συσχέτισης μεταξύ συγκέντρωσης-ανταπόκρισης για τους περισσότερους δείκτες. Η θεωρία της μείωσης της δοσολογίας, υποστηρίχθηκε περαιτέρω από την παρατήρηση ότι η ταμοξιφαίνη έχει πολύ υψηλή κατανομή στους ιστούς, που κυμαίνονται από 5 έως 60 φορές των συγκεντρώσεων αίματος τους^{30,31}, και μια παρατεταμένη ημίσεια ζωή (9 και 13 ημέρες για την ταμοξιφαίνη και το μεταβολίτη Χ, αντίστοιχα)^{30,32}. Επίσης, το επίπεδο του μαστικού ιστού πραγματοποιήσιμο με 10mg ανά δεύτερη ημέρα συνεχίζει να υπερβαίνει την *in vitro* αύξηση της ανασταλκτικής συγκέντρωσης της ταμοξιφαίνης σε κυτταρικές γραμμές καρκίνου του μαστού. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πρόσφατη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους τρόφιμους θεραπευτρίων της πολιτείας της Νέας Υόρκης και έδειξε μια σημαντική μείωση στο ποσοστό οστικών καταγμάτων σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν ταμοξιφαίνη 10mg/ημέρα³³. Το θεώρημα της μείωσης δοσολογίας έχει αξιολογηθεί περαιτέρω σε μια μελέτη³⁴ κατά την οποία 120 γυναίκες με καρκίνο του μαστού

έλαβαν 20mg ή 5mg ή 1mg ταμοξιφαίνης ανά ημέρα για τέσσερις εβδομάδες πριν το χειρουργείο. Τα αποτελέσματα των διαφορετικών δοσολογιών ταμοξιφαίνης στον πολλαπλασιασμό του καρκίνου του μαστού μελετήθηκε με την χρήση της έκφρασης του Ki-67 ως τον κύριο αναπληρωματικό δείκτη. Οι αλλαγές στην έκφραση του Ki-67 προκαλούμενη από χαμηλότερες δοσολογίες ταμοξιφαίνης ήταν συγκρίσιμες με αυτές της στάνταρντ δοσολογίας, υπονοώντας ότι η ταμοξιφαίνη σε χαμηλές δόσεις διατηρεί αντι-πολλαπλασιαστική δράση. Διάφοροι αιματολογικοί δείκτες της οιστρογονικότητας της ταμοξιφαίνης έδειξαν μια δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση, υποδεικνύοντας ότι χαμηλές δόσεις ταμοξιφαίνης μπορεί να σχετίζονται με μειωμένες, ευμενείς ή δυσμενείς, οιστρογονικές επιδράσεις της ταμοξιφαίνης.

Συνολικά, όλα αυτά τα ευρήματα παρέχουν ένα ισχυρό σκεπτικό για την επίσημη αξιολόγηση της ταμοξιφαίνης σε χαμηλή δοσολογία στα πλαίσια της πρόληψης. Γι' αυτό τον λόγο, δύο τυχαίοποιημένες μελέτες φάσεως III βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ταμοξιφαίνης (5mg ημερησίως) σε γυναίκες υπό HRT (HOT μελέτη) και σε γυναίκες με IEN μαστού.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ

Η μελέτη Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)

Στη μελέτη τυχαίοποιήθηκαν 7.704 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και μέσο όρο ηλικίας 66.5 ετών για να λάβουν ραλοξιφαίνη έναντι placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ραλοξιφαίνη για οκτώ έτη μείωσε την επίπτωση των νέων περιπτώσεων καρκίνου του μαστού κατά 66% με μια αξιοσημείωτη επίδραση στους όγκους με δετικούς υποδοχείς οιστρογόνων (το ρίσκο μειώθηκε κατά

76%), ενώ δεν έδειξε καμία επίδραση στους όγκους με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και στους μη διηθητικούς καρκίνους^{35,37}. Δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου ενώ οι επιδράσεις για VTE είναι παρόμοιες με αυτές της ταμοξιφαίνης²⁸.

Συνολικά, όλα αυτά τα ευρήματα παρέχουν ένα ισχυρό σκεπτικό για την επίσημη αξιολόγηση της ταμοξιφαίνης σε χαμηλή δοσολογία στα πλαίσια της πρόληψης. Γι' αυτό τον λόγο, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως III βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ταμοξιφαίνης (5mg ημερησίως) σε γυναίκες υπό HRT (HOT μελέτη) και σε γυναίκες με IEN μαστού.

Η μελέτη Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)

Η μελέτη CORE³⁸ διερεύνησε το αποτέλεσμα της παρατεταμένης θεραπείας με ραλοξιφαίνη (60mg ημερησίως από το στόμα) κατά τέσσερα έτη, στην επίπτωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη MORE και δέχτηκαν να συνεχίσουν την θεραπεία. Με το πέρας της τετραετούς συμμετοχής σε αυτή τη μελέτη, το ρίσκο του διηθητικού καρκίνου μειώθηκε κατά 69%. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση του ρίσκου για καρκίνο του ενδομητρίου με την χρήση ραλοξιφαίνης σε καμία από τις δύο μελέτες (MORE, CORE), αλλά και στις δύο παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση του ρίσκου για VTE, όμοιο με αυτό της μελέτης NSABP P-1.

Η μελέτη Raloxifene Use for The Heart (RUTH)

Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 10.101 μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες (μέση ηλικία 67.5 έτη) με στεφανιαία νόσο (CHD) ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για CHD, για να λάβουν ραλοξιφαίνη 60mg ημερησίως από το στόμα έναντι placebo. Οι συμμετέχουσες παρακολούθηθηκαν για μια μέση περίοδο των 5.6 ετών³⁹. Η μελέτη δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με την στεφανιαία νόσο τους. Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε μια μείωση του ρίσκου για διηθητικό καρκίνο του μαστού κατά 46% στην ομάδα με την ραλοξιφαίνη. Αντίθετα παρατηρήθηκε μια αύξηση της τάξεως του 49% σε θανατηφόρα εγκεφαλικά επεισόδια, και μια αύξηση του 44% στα VTE. Αυτά τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι οι προστατευτικές επιδράσεις της ραλοξιφαίνης, όπως η μείωση του καρκίνου του μαστού, δεν ήταν αρκετά ισχυρές ώστε να ισορροπήσουν την επίδραση των σοβαρών φλεβι-

κών και αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η μελέτη RUTH πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένες γυναίκες με αυξημένο ρίσκο για στεφανιαία νοσήματα, και γι' αυτό τα αποτελέσματά της δεν θα

πρέπει αυτομάτως να γενικευθούν για όλο τον μετεμμηνοπauσιακό πληθυσμό⁴⁰.

Η μελέτη Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR)

Στη μελέτη STAR, μια μεγάλη μελέτη προληπτικού χαρακτήρα, αξιολογείται η ραλοξιφαίνη (60mg/ημέρα) σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (20mg/ημέρα) για πέντε έτη. Η μελέτη αξιολόγησε 19.747 μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες άνω των 35 ετών, με ένα ρίσκο για καρκίνο του μαστού $\geq 1.66\%$ βάσει του μοντέλου Gail και γυναίκες με λοβιδικό καρκίνωμα in situ⁴¹. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ταμοξιφαίνη 20mg ή ραλοξιφαίνη 60mg ημερησίως. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 3.9 ετών, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού και στις δύο ομάδες, στις οποίες η επίπτωση μειώθηκε κατά 50%. Πάντως, παρά το γεγονός ότι η ραλοξιφαίνη δεν παρέχει προστασία έναντι του μη διηθητικού καρκίνου ενώ η ταμοξιφαίνη μείωσε την επίπτωση κατά το ήμισυ, το ποσοστό του καρκίνου του ενδομητρίου ήταν 38% χαμηλότερο στην ομάδα με την ραλοξιφαίνη και η επίπτωση των VTE ήταν επίσης χαμηλότερη στην ομάδα της ραλοξιφαίνης, δείχνοντας ένα καλύτερο προφίλ παρενεργειών για την ραλοξιφαίνη⁴².

Παρά την εντυπωσιακή της επίδραση, και την έγκρισή της από το FDA για μείωση του ρίσκου για καρκίνο του μαστού, η ταμοξιφαίνη δεν απέκτησε ποτέ ευρεία αποδοχή στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού λόγω του αυξημένου ρίσκου στην επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου, εγκεφαλικών, πνευμονικού εμβολισμού και θρομβώσεων, ακόμα και αν δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε σοβαρές παρενέργειες μεταξύ της ταμοξιφαίνης και την ομάδας placebo σε γυναίκες κάτω των 50 ετών.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ

Μια άλλη μέθοδος για την μείωση ή εξάλειψη των

διαδικασιών οιστρογονικής εξάρτησης, σημαντικών για την ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του μαστού, είναι απλά η μείωση του επιπέδου των οιστρογόνων παρεμβαίνοντας στην παραγωγή τους,

μέσω αφαίρεσης των ωοθηκών σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και χρήσης αναστολέων ή απενεργοποιητών αρωματάσης σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Οι αναστολείς αρωματάσης, λόγω της αποτελεσματικότητάς τους, καθίστανται ως η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αντι-ορμονική θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Επίσης, οι αναστολείς αρωματάσης διερευνούνται και σε μελέτες πρόληψης του καρκίνου του μαστού.

Η μεγαλύτερη επιβίωση ελεύθερη νόσου που έχουν δείξει οι αναστολείς αρωματάσης σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη σε επικουρικό επίπεδο, συμπεριλαμβανομένου ενός χαμηλότερου ρίσκου για ετερόπλευρο καρκίνο του μαστού⁴³⁻⁴⁵, καθώς και η έλλειψη αύξησης θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή καρκίνου της μήτρας, οδήγησε στην έναρξη πολλαπλών μελετών πρωτογενούς πρόληψης σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες υψηλού ρίσκου, στις οποίες κάποιος αναστολέας αρωματάσης συγκρίνεται με placebo (International Breast Cancer Intervention Study II, Aromasin Prevention Study, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 Breast Cancer Prevention Trial). Ένα σοβαρό θέμα είναι η αύξηση του ρίσκου οστικών καταγμάτων και καρδιαγγειακών νόσων που σχετίζονται με την εξασθένιση των οιστρογόνων μακράς διάρκειας με τους αναστολείς αρωματάσης ακόμα και αν αρθραλγίες, κόπωση, δυσουουσία, μειωμένο λίμπιντο και εξάψεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη λήψη και γενικά μη συμμόρφωση των ασθενών⁴³⁻⁴⁵. Ο καθορισμός της επίπτωσης αυτών των παρενεργειών αναφορικά με το placebo σε υγιή πληθυσμό και πιθανές λύσεις για την αποφυγή κάποιων από αυτών των προβλημάτων στο επίπεδο της πρόληψης διερευνώνται σε μελέτες πρόληψης φάσεως III.

ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ

Τα ρετινοειδή και φυσικά ή συνθετικά ανάλογα βιτα-

μελέτη Nurses' Health Study έδειξε ότι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που κατανάλωναν πέντε ή περισσότερα φρούτα, λαχανικά ή συμπληρώματα β-καροτένης ή βιταμίνες Α, C, Ε σε σύγκριση με τις γυναίκες που κατανάλωναν δύο ή λιγότερα, είχαν μια μείωση του σχετικού ρίσκου για καρκίνο του μαστού της τάξεως του 0.77 (95% CI 0.58-1.02)⁶⁰.

μίνης Α, μπορούν να ρυθμίσουν την κυτταρική αύξηση, διαφοροποίηση και απόπτωση σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Η ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης από τα ρετινοειδή θεωρείται ότι προέρχεται

από άμεσες και έμμεσες επιδράσεις στην γονιδιακή έκφραση⁴⁶. Φυσικά και συνθετικά ρετινοειδή έχουν υποδείξει ότι αναστέλλουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων μαστού. Τα ρετινοειδή έχουν διερευνηθεί επί μακρόν για τις χημειοθεραπευτικές τους επιδράσεις, καθώς και για τις χημειοπροφυλακτικές τους δυνατότητες στον καρκίνο του μαστού. Δυστυχώς, οι παρενέργειες τους, συμπεριλαμβανομένου της υπερλιπιδαιμίας και της ηπατικής και βλεννο-δερματικής τοξικότητας, έχουν περιορίσει την εκτεταμένη χρήση τους στους ανθρώπους⁴⁷. Μια μελέτη φάσεως III που ξεκίνησε το 1987 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της 5ετούς θεραπείας με φενρετινίδη, στη μείωση ετερόπλευρων ή δεύτερων ομόπλευρων καρκίνων του μαστού σε ασθενείς ηλικίας 30-70 ετών με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν λάβει συστηματική θεραπεία μετά την αρχική αντιμετώπιση⁴⁸. Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης μετά από οκτώ έτη δεν έδειξαν καμία διαφορά σε ετερόπλευρους ή ομόπλευρους καρκίνους του μαστού, αλλά μια μετα-ανάλυση υπέδειξε μια σημαντική θεραπευτική αλληλεπίδραση με τη μετεμμηνόπαυσιακή κατάσταση (ή ηλικία), με μια μείωση του 35% σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (ή γυναίκες <50 ετών) και μια αντίθετη τάση σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (ή γυναίκες ηλικίας >50 ετών)¹⁸. Η 15ετής παρακολούθηση 1.739 γυναικών, που αντιπροσώπευαν το 60% της αρχικής ομάδας των 2.867 γυναικών⁴⁹, δείχνει μια οριακή σημαντική μείωση του 17% στην εμφάνιση δεύτερων καρκίνων του μαστού, που σχετίζονται με τα ρετινοειδή. Πιο σημαντικό, η μείωση του ρίσκου σε γυναίκες ηλικίας 40 ετών ή μικρότερο, ήταν της τάξεως του 50% και διατηρήθηκε για 10 έτη μετά την διακοπή των ρετινοειδών. Τα αποτελέσματα 83.234 γυναικών (ηλικίας 33-60 έτη) που συμμετείχαν στη μελέτη Nurses' Health Study έδειξε ότι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που κατανάλωναν πέντε ή περισσότερα φρούτα, λαχανικά ή συμπληρώ-

ματα β-καροτένης ή βιταμίνες A, C, E σε σύγκριση με τις γυναίκες που καταλάωναν δύο ή λιγότερα, είχαν μια μείωση του σχετικού ρίσκου για καρκίνο του μαστού της τάξεως του 0.77 (95% CI 0.58-1.02)⁵⁰. Νεότερα επιλεκτικά συνδυαστικά ρετινοειδή προσφέρουν το πλεονέκτημα της μειωμένης τοξικότητας λόγω των συγκεκριμένων δράσεων τους σε υποδοχείς X ρετινοειδών (bexarotene, targetrom). Μέλος αυτής της κατηγορίας βρίσκεται υπό αξιολόγηση σε μια μελέτη, για να προσδιοριστεί εάν μπορεί να τροποποιήσει ανοσοφαινοτυπικούς δείκτες σχετικούς με την πρόοδο του καρκίνου του μαστού σε μαστικό ιστό που προέρχεται από ασθενείς υψηλού ρίσκου, γενετικά επιβεβαιωμένο⁵¹.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (NSAIDs)

Δεν έχει υποδειχθεί ακόμα μια άμεση συσχέτιση μεταξύ του ρίσκου για καρκίνο του μαστού και της χρήσης NSAIDs λόγω των ποικίλων αποτελεσμάτων διαφόρων επιδημιολογικών μελετών για τα NSAIDs και τον καρκίνο του μαστού. Στη μελέτη Multi-ethnic Cohort, αναγνωρίστηκαν 98.920 περιστατικά διηθητικών καρκίνων του μαστού από το 1993 έως το 2002.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του ρίσκου για καρκίνο του μαστού και διάρκειας κρήσης ασπιρίνης, για τρέχοντες ή παρελθόντες κρήστες σε σύγκριση με μη κρήστες, με την μέθοδο Cox Multivariate model (HR 1.05, 95%CI 0.88-1.25 & HR 1.04, 95%CI 0.84-1.27 για 6 έτη κρήσης, αντίστοιχα).

Δεδομένα για χρήση ασπιρίνης, ακεταμινοφαίνης, και άλλων NSAIDs (ιμπουπροφαίνη, ναπροξαίνη, ιντομεθακίνη) βασίστηκαν σε ένα ερωτηματολόγιο κατά την ένταξη των ασθενών (1993-1996). Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του ρίσκου για καρκίνο του μαστού και διάρκεια χρήσης ασπιρίνης, για τρέχοντες ή παρελθόντες κρήστες σε σύγκριση με μη κρήστες, με την μέθοδο Cox Multivariate model (HR 1.05, 95%CI 0.88-1.25 & HR 1.04, 95%CI 0.84-1.27 για ≥6 έτη χρήσης, αντίστοιχα). Πάντως η διάρκεια τρέχουσας χρήσης άλλων NSAIDs ήταν προστατευτική έναντι του ρίσκου για καρκίνο του μαστού (HR 0.70, 95%CI 0.51-0.95 για ≥6 έτη χρήσης, $p=0.01$), ενώ η παρελθούσα χρήση δεν ήταν (HR 0.90, 95%CI 0.62-1.30 για ≥6 έτη χρήσης). Η ανάλυση της εθνικότητας και της κατάστασης των ορμονικών υποδοχέων έδειξε ότι η προστατευτική επίδραση της τρέχουσας χρήσης άλλων NSAIDs ήταν περιορισμένη στους Καυ-

κάσιους και τους Αφρο-Αμερικανούς και σε γυναίκες με τουλάχιστον έναν θετικό ορμονικό υποδοχέα⁵².

Η μελέτη Iowa Women's Health Study⁵³ δεν παρατήρησε καμία συσχέτιση μεταξύ ρίσκου για καρκίνο του μαστού και διάρκειας χρήσης ασπιρινούχων και μη ασπιρινούχων NSAIDs για τρέχοντες ή παρελθόντες κρήστες σε μια ομάδα γυναικών της τάξεως των 22.507 σε σύγκριση με τους μη κρήστες (HR 1.05, 95%CI 0.88-1.25 & HR 1.04, 95%CI 0.84-1.27 για ≥6 έτη χρήσης, αντίστοιχα).

Μια προοπτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2.292 γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, υπέδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ τρέχουσας, τακτικής χρήσης ιμπουπροφαίνης και υποτροπής καρκίνου του μαστού (σχετικό ρίσκο (RR) 0.56, 95%CI 0.32-0.98), αλλά όχι με την ασπιρίνη (RR 1.09, 95%CI 0.74-1.61)⁵⁴.

Στοιχεία για μια αλληλεπίδραση ενός γενετικού πολυμορφισμού του COX2 (allele8473) με τα NSAIDs για τη μείωση του ρίσκου καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, έχουν παρατηρηθεί σε μια πληθυσμιακή μελέτη περιστατικών-μαρτύρων, στην οποία γονοτυπήθηκαν 1.067 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 1.110 μάρτυρες⁵⁵.

Στον πληθυσμό αυτόν παρατηρήθηκαν οκτώ διαφορετικοί απλότυποι και δέκα οκτώ διπλότυποι. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των απλοτύπων/διπλοτύπων του COX2 και του ρίσκου για καρκίνο του μαστού. Μεταξύ των γυναικών που έκαναν χρήση ασπιρίνης ή άλλου NSAID παρατηρήθηκαν λίγα δεδομένα που να υποστηρίζουν μια αλληλεπίδραση με τους γονότυπους COX2 σε ρίσκο, με μια εξαίρεση. Μεταξύ των γυναικών με καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, το μειωμένο ρίσκο από χρήση όποιου NSAIDs παρατηρήθηκε μόνο μεταξύ αυτών που είχαν τουλάχιστον μια μεταβλητή της αλληλουχίας C του COX2 8473 (odds ratio (OR) 0.7, 95%CI 0.5-1.0; P for the interaction = 0.02).

Η συσχέτιση της χρήσης NSAIDs με το ρίσκο για καρκίνο του μαστού έχει διερευνηθεί περαιτέρω στη μελέτη California Teachers Study Cohort, με ιδιαίτερη έμφαση στο ρίσκο ενός συγκεκριμένου υπότυπου καρκίνου

του μαστού και του τύπου NSAIDs που χρησιμοποιήθηκε. Η μακράς διάρκειας ημερήσια χρήση NSAIDs δεν συσχετίστηκε με ρίσκο για καρκίνο του μαστού συνολικά. Η χρήση της μπουπροφαίνης σχετίστηκε με ένα αυξημένο ρίσκο καρκίνου του μαστού, και η μακράς διάρκειας καθημερινή χρήση ασπιρίνης συσχετίστηκε με ένα αυξημένο ρίσκο καρκίνου του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης⁵⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Θέματα τοξικότητας επηρεάζουν σθεναρά την αποδοχή των χημειοπροφυλακτικών παραγόντων και την ικανότητά τους να χρησιμοποιηθούν στη κλινική πρακτική. Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει υποδειχθεί σε αρκετές μελέτες πρόληψης καρκίνου του μαστού αλλά πιθανά να χρειαστεί μια συνεχής προσέγγιση βελτίωσης του προφίλ της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας μέσω διαδικασιών που εκτείνονται από προκλινικές έως φάσεως I-III κλινικές δοκιμές ώστε στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου να καταστούν ασφαλείς και να χρησιμοποιηθούν ευρέως.

REFERENCES

- Lippman SM, Hong WK. Cancer prevention science and practice. *Cancer Res* 2002;62:5119-25
- Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976;35:1332-38
- O' Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, et al. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8:314-346
- Kelloff GJ, Lippman SM, Dannenberg AJ, et al. AACR Task Force on Cancer Prevention. Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer - a plan to move forward. *Clin Cancer Res* 2006;12:3661-97
- Kelloff GJ, Sigman CC, Johnson KM, et al. Perspectives on surrogate endpoints in the development of drugs that reduce the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000;9:127-37
- Frykberg ER, Bland KI. In situ breast carcinoma. *Adv Surg* 1993;26:29-72
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55:2698-708
- The Multicentric Study of Colorectal Adenomas (SMAC) Workgroup. A multicenter study of colorectal adenomas. Rationale, objectives methods and characteristics of the study cohort. *Tumori* 1995;81:157-63
- Day DW, Morson BC. The adenoma-carcinoma sequence. In J.L. Bennington (ed), *The pathogenesis of Colorectal Cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1978; pp.58-71
- Hamilton SR, The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme. *J Cell Biochem Suppl* 1992; 16G: 41-6
- Hamilton SR. Pathology and biology of colorectal neoplasia. In G. P. Young, B. Levin, and P. Rozen (Eds), *Prevention and Early detection of colorectal cancer: Principles and Practice*. London: W.B. Saunders, 1996, pp. 3-21
- Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem Suppl* 1992; 16H: 10-19
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58: 71-96
- Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27
- Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-99
- Harlan LC, Abrams J, Warren JL, et al. Adjuvant therapy for breast cancer: practice patterns of community physicians. *J Clin Oncol* 2002;20:1809-17
- Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990;66:1326-35
- Tavassoli FA. Mammary intraepithelial neoplasia: a translational classification system for the intraductal epithelial proliferations. *Brest J* 1997;3: 48-58
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project p-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000

22. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67
23. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101
24. Powles TJ, Eeles R, Salmon A, et al. Update of the Royal Marsden Hospital tamoxifen breast cancer chemoprevention trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: abstract 375
25. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95: 160-5
26. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005;111:650-6
27. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24
28. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300
29. Decensi A, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Biologic activity of tamoxifen at low doses in healthy women. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1461-7
30. Johnston CCJ, Bjarnaso NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160: 3444-50
31. Johnston SR, Haynes BP, Sacks NP, et al. Effect of oestrogen receptor status and time on the intratumoural accumulation of tamoxifen and N-desmethyl-tamoxifen following short-term therapy in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:241-50
32. Guerrieri-Gonzaga A, Bagletto L, Johansson H, et al. Correlation between tamoxifen elimination and biomarker recovery in a primary prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preve* 2001;10:967-70
33. Breuer B, Wallenstein S, Anderson R. Effect of tamoxifen on bone fractures in older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:968-72
34. Decensi A, Robertson C, Viale G, et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:779-90
35. Cummings SR, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *J Am Med Assoc* 1999;281:2189-97
36. Cauley JA, Nortn L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34
37. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61
38. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61
39. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37
40. Pines A, Levo Y. Why is the RUTH trial so important? *Maturitas* 2007;56:111-2
41. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet* 1998;352:93-7
42. Vogel V, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006;295:2727-41
43. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53
44. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92
45. Coombes RC, Kilbrun LS, Snowdon CF, Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70. Erratum in : *Lancet* 2007;369:906
46. Simeone AM, Tari AM. How retinoids regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:1475-84
47. Lee JS, Newman RA, Lippman SM, et al. Phase I evaluation of all-transretinoic acid in adults with solid tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:959-66
48. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignan-

- cy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1847-56
49. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, et al. Fifteen - year results of a randomized Phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1065-71
50. Zhang S, Hunter DJ, Forman MF, et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:547-56
51. A multicenter randomized double-blind trial of targeting for modifying immunophenotypic markers related to breast cancer progression in breast tissue from genetically identified high-risk patients [website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00055991?term=Targretin%2C+chemoprevention&rank=>]
52. Gill JK, Maskarinec G, Wilkens LR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007;166:1150-8
53. Bardia A, Ebbert JO, Vierkant RA, et al. Association of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs with cancer incidence and mortality. *M Natl Cancer Inst* 2007;99:881-9
54. Wattenberg LW, Wiedmann TS, Estensen RD, et al. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by brief exposures to aerosolized budesonide or beclomethasone dipropionate and by the combination of aerosolized budesonide and dietary myo-inositol. *Carcinogenesis* 2000;21:179-82
55. Shen J, Gammon MD, Terry MB, et al. Genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-2 gene, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2006;8:R71
56. Marshall SF, Bernstein L, Anton-Culver H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk by stage and hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:805-12

Τα Νέα της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας - ΕΕΠΟ

Συμμετοχή - Ένταξη της Ε.Ε.Π.Ο. στην Δράση e-services του Προγράμματος «Κοινωνία της Πληροφορίας»

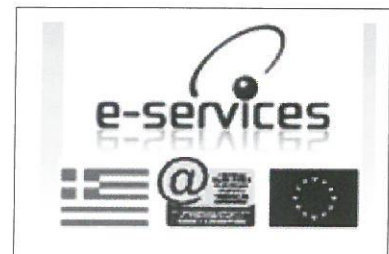
Με την συμμετοχή της Ε.Ε.Π.Ο. στην δράση e-services υλοποιείται ένας από τους στόχους της Εταιρείας για την δημιουργία ενός διαδικτυακού τόπου για την παροχή ηλεκτρονικών υπηρεσιών με στόχο την ενημέρωση - εκπαίδευση των πολιτών σε θέματα πρόληψης του καρκίνου και στους παράγοντες κινδύνου πρόκλησης της νόσου, και την συνεχιζόμενη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στην πρόληψη του καρκίνου, αλλά και στην διάγνωση - πρόληψη, αντιμετώπιση και υποστήριξη του ογκολογικού ασθενούς στην καθ' ημέρα πράξη.

Η δεδομένη δράση με τίτλο «Ενίσχυση επιχειρήσεων για την υλοποίηση ηλεκτρονικών υπηρεσιών - e-services» προκηρύχθηκε στο πλαίσιο του Μέτρου 3.2 του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Κοινωνία της Πληροφορίας» του Κ.Π.Σ.

2000-2006, και συγχρηματοδοτήθηκε από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης και το Ελληνικό Δημόσιο.

Οι τομείς που απευδύνονται στους επαγγελματίες υγείας αποτελούνται από διάφορες ενότητες που καλύπτουν το state of the art των δεδομένων σήμερα και τις επιμέρους πηγές για περαιτέρω και συνεχιζόμενη εκπαίδευση. Στόχος μας είναι η κάλυψη, σε όσο το δυνατόν υψηλότερο επίπεδο, όλου του φάσματος που εμπερικλείει η Ογκολογία σήμερα καθώς και τα νεότερα δεδομένα που διαμορφώνουν το μέλλον της.

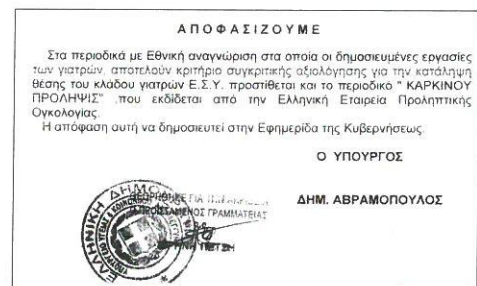
Οι πληροφορίες για το κοινό αφορούν εκπαιδευτικό υλικό για την ενημέρωση και εκπαίδευση των ατόμων σε θέματα πρόληψης του καρκίνου. Ενημερώνουν για τους γενικότερους παράγοντες κινδύνου πρόκλησης καρκίνου, τις διάφορες μορφές καρκίνου και τους ειδικότερους παράγοντες κινδύνου προς αποφυγής τους, τις ιδιότητες των νεοπλασιών, την συσχέτιση του καρκίνου και περιβάλλοντος, το γενετικό έλεγχο, κ.ά.



Προσθήκη του Περιοδικού «Καρκίνου Πρόληψης» στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση

Αποτελεί ιδιαίτερη χαρά και τιμή να ενημερώσουμε ότι το περιοδικό «Καρκίνου Πρόληψης», το οποίο αποτελεί την επίσημη έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας, αναγνωρίστηκε και συμπεριελήφθη 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.

Η Υπουργική απόφαση με την οποία αναγνωρίστηκε το περιοδικό έχει αρ. πρωτ. ΔΥ2α/Γ.Π.οικ. 37483, 16/3/2009 και δημοσιεύθηκε στο ΦΕΚ Β' 590/1-4-2009.



Δημιουργία ραδιοτηλεοπτικών μηνυμάτων ενημέρωσης για την πρόληψη του καρκίνου από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας - Ε.Ε.Π.Ο

Στα πλαίσια των σκοπών της εταιρείας μας για την ενημέρωση του κοινού σε θέματα πρόληψης του καρκίνου, υλοποιήθηκε ενημερωτική εκστρατεία στα πλαίσια της οποίας δημιουργήθηκαν 5 τηλεοπτικά και 5 ραδιοφωνικά ενημερωτικά μηνύματα για την πρόληψη βασικών τύπων καρκίνου, και συγκεκριμένα για τον καρκίνο του μαστού, του παχέως εντέρου, του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη, και ένα γενικού περιεχομένου. Τα μηνύματα αφορούσαν την διενέργεια προληπτικών εξετάσεων για τους παραπάνω τύπους καρκίνου.

Το αίτημά μας προς το Εθνικό Συμβούλιο Ραδιοτηλεόρασης, για δωρεάν μετάδοση των μηνυμάτων από τους τηλεοπτικούς και ραδιοφωνικούς σταθμούς της χώρας, εγκρίθηκε, και στην συνέχεια τα ενημερωτικά μηνύματα εστάλισαν σε 90 τηλεοπτικούς και 300 ραδιοφωνικούς σταθμούς σε όλη την Ελλάδα.

Η ενημερωτική αυτή εκστρατεία μας, έτυχε θερμής υποδοχής και από τους ραδιοτηλεοπτικούς σταθμούς για την μετάδοση ενός τόσο ζωτικού κοινωνικού μηνύματος, αλλά και από το κοινό που επικοινωνούσε μαζί μας απ' όλη την χώρα για να ενημερωθεί περαιτέρω.

Το Δ.Σ. της Εταιρείας θα ήθελε να ευχαριστήσει θερμά τους πολίτες και τους ραδιοτηλεοπτικούς σταθμούς για την ανταπόκρισή τους στην προσπάθειά μας αυτή.

Εκστρατεία ενημέρωσης του κοινού μέσω έντυπου τύπου

Παράλληλα με την δημιουργία και αποστολή ραδιοτηλεοπτικών μηνυμάτων ενημέρωσης, δημιουργήθηκαν έντυπες καταχωρήσεις, οι οποίες δημοσιεύονταν στην Εφημερίδα Σημερινή σε συνεχή βάση.

Τα ενημερωτικά μηνύματα αφορούσαν την πρόληψη και την διενέργεια προληπτικών εξετάσεων για τον καρκίνο του μαστού, του παχέως εντέρου, του τραχήλου της μήτρας και του προστάτη, καθώς και ένα συνολικό για όλους τους παραπάνω καρκίνους. Και αυτή η εκστρατεία μας, έτυχε θερμής υποδοχής από τους πολίτες, που μας το επιβεβαίωναν μέσω επικοινωνίας με την Εταιρεία μας.

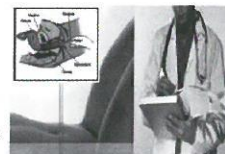


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ - Ε.Ε.Π.Ο

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΜΗΝΥΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Σήμερα, τίποτα δεν είναι όπως παλιά. Σήμερα μπορείς να προλάβεις.
Η έγκαιρη διάγνωση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας επιτυγχάνεται με το τεστ ΠΑΠ.
Μετά την ενηλικίωση και το αργότερο μέχρι το 25^ο έτος της ηλικίας σας επισκεφτείτε
μια φορά το χρόνο τον γυναικολόγο σας κάνοντας το τεστ ΠΑΠ, αλλά και ανάδυνα.
Η πρόληψη σώζει ζωές. Μάθε, Πράξε, Πρόλαβε.

Τηλ : 2613 220544



Πραγματοποίηση ενημερωτικής εκστρατείας για την πρόληψη του καρκίνου σε συνεργασία με τον τηλεοπτικό σταθμό Super - B

Η εταιρεία μας σε συνεργασία με τον τηλεοπτικό σταθμό Δυτικής Ελλάδος Super - B στα πλαίσια της ενημερωτικής εκπομπής «Παρέα με την Ρένα», πραγματοποίησε ενημερωτικές παρουσιάσεις για την πρόληψη βασικών τύπων νεοπλασμάτων όπως καρκίνο μαστού, πνεύμονος, παχέος εντέρου, ουροποιητικού, κεφαλής - τραχήλου, γυναικολογικού καρκίνου.

Κατά τις παρουσιάσεις συζητούνταν οι παράγοντες κινδύνου για τον κάθε τύπο καρκίνου, τους τρόπους αποφυγής τους, τους προστατευτικούς παράγοντες και screening των διαφόρων νεοπλασμάτων. Υπήρχε, επίσης, η δυνατότητα συμμετοχής των πολιτών μέσω ερωτήσεων που αποστέλλονταν στον σταθμό.

Και αυτή την προσπάθειά μας υποδέχτηκαν θερμά οι πολίτες με την υποβολή ερωτήσεων προς τον σταθμό και προς το γραφείο μας, τους οποίους και ευχαριστούμε.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον τηλεοπτικό σταθμό Δυτικής Ελλάδας Super - B για την άμεση ανταπόκρισή του και την αμέριστη υποστήριξή του στο έργο μας για την ενημέρωση των συμπολιτών μας σε θέματα πρόληψης του καρκίνου.



Αποτελέσματα του 15ου Πανελληνίου Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας

Το 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας - Διεπιστημονική Προσέγγιση στην Ογκολογία στο οποίο η εταιρεία μας συμμετείχε στην Διεπιστημονική Οργανωτική Επιτροπή, πραγματοποιήθηκε επιτυχώς στις 26-28 Μαρτίου 2009.

Το συνέδριο πραγματοποιήθηκε από την Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος σε συνεργασία με άλλες 24 επιστημονικές εταιρείες. Θεματολογία του αποτέλεσε η αντιμετώπιση - υποστήριξη των περισσότερων τύπων καρκίνου, πρόληψη του καρκίνου, πρόοδοι που επιτεύχθηκαν στην χειρουργική, ακτινοθεραπευτική, μοριακή και νοσηλευτική ογκολογία, στις στοχευμένες θεραπείες, τα νέα φάρμακα, καθώς και τα οικονομικά της υγείας. Παράλληλα διεξήχθη και το 2ο Σεμινάριο αρρώστων και εδελοντικών οργάνωσεων με συμμετοχή απ' όλη την Ελλάδα, δίγοντας θέματα προς ενημέρωση των ασθενών, ο καρκίνος στην Ευρώπη.

Στο συνέδριο για πρώτη φορά συμπεριλήφθηκε δραστηριότητα «Συνάντηση με τον Ειδικό», δίγοντας θέματα του καρκίνου του πνεύμονος, του παχέως εντέρου και του καρκίνου αγνώστου πρωτοπαδούς. Επίσης, συγκεντρώθηκαν όλες οι διαφάνειες των ομιλητών και καταγράφησαν οι παρουσιάσεις τους με σκοπό να κυκλοφορήσουν σε CD. Υποβλήθηκαν 120 εργασίες περίπου από τις οποίες βραβεύτηκαν οι τρεις καλύτερες.

Την κήρυξη της έναρξης των εργασιών πραγματοποίησε ο Υπουργός Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης, ο οποίος δεσμεύτηκε ότι έως το τέλος του 2010 δεν θα υπάρχει ούτε ένα νοσοκομείο στην Ελλάδα που δεν διαθέτει έναν Σύμβουλο Ογκολόγο, καθώς και ότι μόνο ειδικοί Ογκολόγοι θα είναι αυτοί που θα παρέχουν τις αντίστοιχες υπηρεσίες. Η εταιρεία μας είχε αναλάβει την ενότητα της πρόληψης του καρκίνου δίγοντας τα θέματα παραγόντων κινδύνου καρκινογένεσης αναφορικά με την διατροφή, το κάπνισμα και το αλκοόλ, και με το περιβάλλον.



Πραγματοποίηση ενημερωτικών ομιλιών

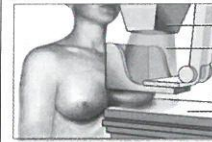
Ο Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ο. κ. Γκινόπουλος πραγματοποίησε ομιλίες επί θεμάτων πρόληψης του καρκίνου σε συνεργασία με διάφορους φορείς. Ομιλίες με κεντρικό θέμα την πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου, πραγματοποιήθηκαν στις 22 Μαρτίου 2009 στο Δήμο Παραλίας Πατρών, στο Δήμο Αντιρρίου στις 10 Μαΐου 2009, και στο Δήμο Λασιώνος στις 17 Μαΐου 2009. Στις 4 Απριλίου 2009, στον Πύργο Ηλείας, πραγματοποιήθηκε ομιλία με θέμα «Πρόληψη των νεοπλασιών σε σχέση με την απασχόληση» στα πλαίσια της Ημερίδας για την Ασφάλεια & Υγεία στην Εργασία, που διοργανώθηκε από το Υπουργείο Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας. Στις 14 Μαΐου 2009 πραγματοποιήθηκε ομιλία για την πρόληψη βασικών τύπων καρκίνου στο Δήμο Βαρδολομιού.

Επίσης, ομιλίες με κεντρικό θέμα την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, πραγματοποιήθηκαν στις 9 Σεπτεμβρίου 2009 στη Πάτρα και στη Δάφνη Καλαβρύτων στις 31 Οκτωβρίου 2009 σε συνεργασία με διάφορους φορείς.

Σε συνδιοργάνωση με το Δήμο Πηνείας, πραγματοποιήθηκε ομιλία στις 27 Νοεμβρίου, στην έδρα του Δήμου, με θέμα την ενημέρωση των πολιτών για τους γνωστούς και βασικούς παράγοντες ρίσκου για καρκίνο όπως κάπνισμα, αλκοόλ, μη σωματική άσκηση, μη υγιεινή διατροφή, κτλ. και για την πρόληψη και πρώιμη ανίχνευση βασικών τύπων καρκίνου όπως καρκίνος μαστού, πνεύμονος και παχέως εντέρου.

SCREENING ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

- Μαστογραφία
- Κλινική εξέταση του μαστού
- Αυτοεξέταση του μαστού



Διοκλής ο Καρύστιος

Μ. Παναγιωτοπούλου

Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

Diocles of Carystus

M. Panagiotopoulou

Hellenic Society of Preventive Oncology

Θεωρείται ο σημαντικότερος εκπρόσωπος της Δογματικής Σχολής. Γεννήθηκε στη Κάρυστο (340-260 π.Χ.) και ήταν γιός του ιατρού Αρχιδάμου. Άσκησε το επάγγελμά του στην Αθήνα όπου και απέκτησε μεγάλη φήμη. Έχει χαρακτηριστεί από τον Πλίνιο ως δεύτερος Ιπποκράτης όσο αφορά τη φήμη του, και ο Κέλσος τον αναφέρει ως διαπρεπή ιατρό μαζί με τον Πραξαγόρα, τον Χρυσίππο, τον Ηρόφιλο, και τον Ερασίστρατο. Θεωρείται ότι ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη συγκριτική ανατομική και ότι διόρθωσε αρκετά λάθη των προγενέστερών του. Αν και ο Γαληνός τον επεκρίνε για άγνοια περί ανατομίας, μας πληροφορεί ότι ο Διοκλής ήταν ο πρώτος που έγραψε για νεκροψίες ανθρώπων.

Ο Διοκλής επινόησε ένα χειρουργικό εργαλείο για την εξαγωγή των βελών από το ανθρώπινο σώμα με μεγαλύτερη ευκολία και μειωμένο πόνο για τον ασθενή γνωστό ως «Κυαθίσκος του Διοκλέους».

Από τα συγγράμματά του έχουν διασωθεί μόνο αποσπάσματα στα έργα άλλων συγγραφέων. Έγραψε σε Αττική διάλεκτο. Στα συγγράμματά του ασχολήθηκε με διάφορους τομείς όπως ανατομία, φυσιολογία, παθολογία, θεραπείες, εμβρυολογία, γυναικολογία, διαιτητική, κ.ά. Τίτλοι συγγραμμάτων του είναι: «Περί θεραπειών», «Περί πυρός και αέρος», «Περί πυρετών», «Προγνωστικόν», «Περί εκκενώσεων», «Υγιεινά προς Πλείσταρχον», «Ριζοτομικά», «Περί θανάσιμων φαρμάκων», «Γυναικεία», «Κατ' ιατρείον», «Περί επιδέσμων», «Ανατομή», «Επιστολή προφυλακτική προς Αντίγονον βασιλέα», κ.ά. Αναφορές και αποσπάσματα συναντούμε στον Ορειβάσιο, στον Σωρανό, και στον Παύλο τον Αιγινήτη. Οι θεωρίες του φαίνεται να έχουν επηρεαστεί από τον Εμπεδοκλή και τον Φιλιστίωνα.



REFERENCES

1. The History of Medicine, Surgery, and Anatomy, Vol 1, London, H. Colburn, R. Bentley, MDCCCXXXI
2. A History of Medicine, Vol. II-Greek Medicine, 1st Ed. 1994, 2nd Ed. 1996, Horatius Press
3. Κ. Γεωργακόπουλος, Αρχαίοι Έλληνες Ιατροί. Αθήνα, 1998

ΕΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΠΟ...

ARTISTIC INTERVENTIONS BY...

την Μαύρη Ήπειρο

The Black Continent

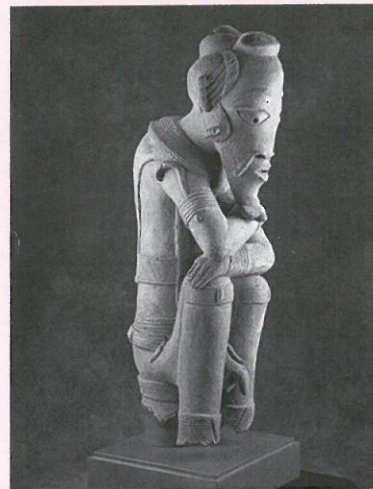
Το παρόν αποτελεί την αρχή μιας σειράς «εικαστικών παρεμβάσεων» από πολιτισμούς του μη δυτικού κόσμου όπως οι Ινδίες, η Κίνα, η Πολυνησία. Το πρώτο θέμα αφορά την Αφρική και συγκεκριμένα τις περιοχές κάτω από τη Σαχάρα (δεν περιλαμβάνεται δηλαδή η Β. Αφρική). Η διαφοροποίηση αυτή γίνεται λόγω της επαφής της Β. Αφρικής με την Ευρώπη για πάνω από 2.000 χρόνια.

Μέχρι και πρόσφατα οποιαδήποτε μορφή τέχνης προερχόμενη από τους διάφορους λαούς της Αφρικής θεωρούνταν πρωτόγονη και μη πραγματική τέχνη. Κατά τον 20ο αιώνα (με την απόκτηση της ανεξαρτησίας τους) η αναζήτηση μιας θέσης στον παγκόσμιο πολιτισμό αλλά και μια αλλαγή στις αισθητικές προτιμήσεις ανέτρεψαν αυτή την άποψη. Στην Αφρική ζουν 2.000 ομάδες με διαφορετικά εθνικά, πολιτισμικά και γλωσσικά στοιχεία. Παρά τις διαφορές αυτές, οι Αφρικανοί έχουν κοινές πεποιθήσεις και πρακτικές όπως η προγονολατρεία, η λατρεία θεοτήτων της φύσης, και η απόδοση δεικής υπόστασης στους άρχοντες. Οι «μορφές με εξαιρετικές ικανότητες» στις οποίες αποδίδονται υπερφυσικές δυνάμεις ίασης, γονιμότητας ή προστατευτικές δυνάμεις επίσης αποτελούν κοινό στοιχείο. Η αφαιρετική έκφραση είναι το βασικό χαρακτηριστικό της αφρικανικής τέχνης. Παρόλο που γίνεται χρήση και του νατουραλισμού, στις περισσότερες περιπτώσεις ο νατουραλισμός δεν χαρακτηρίζει το συνολικό έργο.

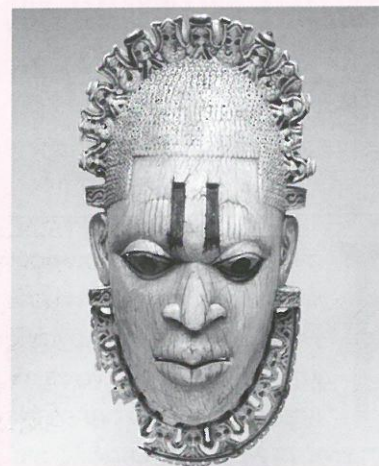
Την πιο πρώιμη γνωστή αφρικανική τέχνη συνιστούν χιλιάδες βραχογραφίες με εγχάρακτες ή ζωγραφισμένες παραστάσεις οι οποίες συναντώνται σε όλη την ήπειρο (κάποιες χρονολογούνται 25.000 ετών). Οι βραχογραφίες συνήθως απεικονίζουν σκηνές από το περιβάλλον, ανθρώπους και ζώα σε διάφορες δραστηριότητες, σταθερούς ή σε κίνηση. Η ερμηνεία των περισσότερων βραχογραφιών δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Από τις πιο πρώιμες και περίφημες βραχογραφίες είναι αυτές που βρίσκονται στο Tassili n' Ajjer στην Αλγερία. Τα παλαιότερα γλυπτά συναντώνται σε διάφορες περιοχές της κεντρικής Νιγηρίας και συλλογικά ονομάζονται «Πολιτισμός των Νοκ», ο οποίος χρονολογείται μεταξύ 500 π.Χ. και 200 μ.Χ. Τα ευρήματα από τον πολιτισμό των Νοκ αφορούν κυρίως πήλινες κεφαλές και αγάλματα με βασικά χαρακτηριστικά τα μεγάλα μάτια, στόμα και αυτιά και δυσανάλογα μεγαλύτερη κεφαλή σε σχέση με το σώμα. Περί τα 500 μ.Χ. συναντούμε στο Λύντεμπουργκ, Ν. Αφρική, επτά πήλινες κεφαλές σε φυσικό μέγεθος.



Βραχογραφίες στο Tassili n' Ajjer

«Καθήμενος αξιωματούχος»,
Νοκ, 250 π.Χ. Αν. Νιγηρία

Οι κεφαλές, λιγότερο νατουραλιστικές από αυτές των Νοκ, πιθανά να χρησιμοποιούνταν στα πλαίσια τελετουργιών. Κατά τον 9ο-10ο αιώνα μ.Χ. αναπτύχθηκε η τεχνική δημιουργίας ορειχάλκινων ειδωλίων. Στην περιοχή Ίγκμπο (Igbo Ukwu), ανατολικά του ποταμού Νίγηρα, αποκαλύφθηκαν σε τάφους, πολλά και διάφορα αντικείμενα, περίπλοκα και στιλιστικά ιδιαίτερα, τα οποία παρέχουν πληροφορίες για την τεχνοτροπία τους. Τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για τα αντικείμενα είναι χαλκός, ορείχαλκος, σίδηρος, πηλός, και περιλαμβάνουν κύπελα, σπαδιά, δηκάρια, μαχαίρια, κυάδους, βακτηρίες, κοσμήματα, και βάσεις βωμών. Σε έναν από τους τάφους τα ευρήματα είναι εντυπωσιακά: χάλκινα περισφύρια, περιβραχιόνια, ελικοειδή κοσμήματα, μια χειρολαβή βεντάλιας, και πάνω από 100.000 χάντρες, που πιθανά να χρησιμοποιούνταν ως νομίσματα. Επίσης, βρέθηκαν ελεφαντόδοντες,



Κόσμημα, αναπαράσταση
Βασιλομήτωρ, Μπενίν, Νιγηρία, 1520

ένα στέμμα, και ένα χάλκινο κρανίο λεοπάρδαλης, τα οποία συνιστούν βασιλικά εμβλήματα. Η αφρικανική βασιλική τέχνη χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες αρχές. Τα εμβλήματα των ηγετών κατασκευάζονταν από ακριβά και πολυτελή υλικά ενώ κάποια αντικείμενα δημιουργούνταν μόνο γι' αυτούς (περίτεχνα ρούχα, ειδικός οπλισμός) και εξέφραζαν δεδομένο συμβολισμό.

Οι καλύτερες ενδείξεις βασιλικής τέχνης χρονολογούνται από τον 11ο έως τον 19ο αιώνα μ.Χ. και προέρχονται από τη περιοχή Ιλε-Ιφε που θεωρείται το λίκνο του πολιτισμού των Γιορούμπα. Οι ηγέτες απεικονίζονταν κυρίως σε γλυπτά με ένα πολύ νατουραλιστικό τρόπο ιδίως στα χαρακτηριστικά του προσώπου με δυσανάλογη όμως κατανομή του σώματος δίνοντας έμφαση στη κεφαλή. Αυτή η έμφαση συναντάτε και σε άλλους πολιτισμούς της Αφρικής και οφείλεται στην πεποίθηση ότι η κεφαλή είναι η δέση της σοφίας, του πεπρωμένου, και η ουσία της ύπαρξης.

Εκατοντάδες πήλινα αγάλματα έχουν βρεθεί στη Τζενέ (σημερινό Μάλι), με τα περισσότερα να χρονολογούνται περί τα 1100-1500 μ.Χ. Στη Τζενέ βρίσκεται και το Μέγα Τέμενος κατασκευασμένο από πλίθα και ξύλο και είναι το μεγαλύτερο πλίδινο κτίριο στο κόσμο. Αρχικά κτισμένο τον 13ο αιώνα ανακατασκευάστηκε το 1906-1907 λόγω καταστροφών από φωτιά. Στη Μεγάλη Ζιμπάμπουε (11ος-15ος αι. μ.Χ., σημερινή Ζιμπάμπουε) συναντούμε το Μέγα Τείχος που πιθανά να εμπεριέκλειε βασιλική κατοικία. Τα απομεινάρια του τείχους είναι ασυνήθιστα σε μέγεθος και αποτελούν εξαιρετικό δείγμα λιθοδομής. Εκεί έχουν βρεθεί και οκτώ σαπωνόλιθοι οι οποίοι αποτελούσαν τμήμα λάρνακας. Η αυτοκρατορία της Μεγάλης Ζιμπάμπουε είχε δημιουργήσει εμπορικό δίκτυο με την Εγγύς Ανατολή και τη Κίνα. Το Βασίλειο του Μπενίν (σημερινή Νιγηρία) δημιουργήθηκε τον 13ο αι. μ.Χ.. Το βασίλειο έφτασε στο ζενίθ γεωγραφικής επέκτασης και δύναμης τον 16ο αιώνα και παρήκμασε περί τα 1897, όταν οι Βρετανοί έκαψαν και λεηλάτησαν το παλάτι και την πόλη του Μπενίν. Εκεί συναντούμε πολλά περίτεχνα γλυπτά με χρήση εκμαγείων κραμάτων χαλκού, καθώς και άλλα έργα από ελεφαντοστό, ξύλο, πηλό, και σφυρήλατο σίδηρο. Ο λαός των Σάπι (σημερινή Σιέρρα Λεόνε), δημιουργούσε όχι μόνο για τους εαυτούς τους αλλά και για τους Πορτογάλους. Για το εμπόριο συνήθως δημιουργούσαν κουτάλια, πιρούνια και αλατιέρες, όλα από ελεφαντόδοντο. Ειδικά για τις αλατιέρες δημιουργήθηκε μια υβριδική μορφή τέχνης που συνδύαζε αφρικάνικα και πορτογαλικά στοιχεία.

Στη Γκαμπόν νομαδικοί λαοί όπως οι Φανγκ και Κότα τιμούν τους προγόνους τους όπως όλοι οι Αφρικανοί, για τη συνεχή βοήθειά τους προς τους ζωντανούς, και γι' αυτό δημιουργούν συγκεκριμένες φιγούρες που χρησιμοποιούνται σε λάρνακες με σκοπό την προστασία των νεκρών από κάθε κακό. Τέτοιες «μορφές με εξαιρετικές ικανότητες» συναντούμε έντονα στο Κονγκό αλλά με διαφορετική χρήση. Στο Κονγκό αυτές οι φιγούρες θεωρούνταν ενσαρκωμένα πνεύματα που μπορούσαν να γιατρέψουν ή να προκαλέσουν βλάβες, αρρώστιες ακόμα και θάνατο. Έργα τέχνης έχουμε και από την φυλή των Ντόγκον στο σημερινό Μάλι, με κυρίαρχο στυλ την αφαιρετική γεωμετρική, και από τους Μπαουλέ, Ακτή του Ελεφαντοστού, με νατουραλιστικές αποδόσεις.

Τέλος, η δημιουργία μασκών αποτελεί επί μακρόν ένα βασικό μέσο εννοιολογικής και πολιτισμικής έκφρασης των αφρικανών, υψηλής βαρύτητας. Οι μάσκες έχουν δρησκευτική και εκπαιδευτική χρήση καθώς και ψυχαγωγική. Οι μεταμφιεσμένοι χορευτές αναπαριστούν προγόνους ή διάφορα πνεύματα της φύσης που επικαλούνται για χρήση των δυνάμεών τους. Επίσης, οι μάσκες κατέχουν ενεργό ρόλο στην κοινωνικοποίηση των ατόμων και βοηθούν στη μετατροπή σημαντικών αποβιωσάντων προσώπων σε παραγωγικούς προγόνους που θα βοηθούν τον λαό τους.



Καθήμενο ζευγάρι»,
Ντόγκον, Μάλι, 1800-1850

REFERENCES

1. Tassili n' Ajjjer, The most beautiful desert of all. <http://www.fjexpeditions.com/tassili.html>
2. The Metropolitan Museum of Art. <http://www.metmuseum.org/home.asp>
3. Fred S. Kleiner. Gardner's Art through the Ages, Non-western perspectives, 13th Ed.

Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

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 τραπεζών και κλινικοπαθολογο-ανατομικών συζητήσεων, κατά την κρίση της Σύσταξης.

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 δημοσιευόμενη 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 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 Σύσταξη 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 Ορειβαίου 1 & Φλέμιν-

γκ, ΤΚ 26335, Πάτρα ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@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, τηλέφωνα, 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 σύντομησης 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 αυτοκόλλητο 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 καμμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.



