

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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




Ε.Ε.Π.Ο.

- **Κλινικοί πρόοδοι κατά του καρκίνου για το 2010: Ετήσια αναφορά της American Society Of Clinical Oncology**
Β. Αλιβιζάτος, Μ. Σουλέρη, Β. Γιαννακόπουλος, Π. Γκινόπουλος
- **Μαλπιγγιακό καρκίνωμα χείλους. Εμπειρία και θεραπευτική προσέγγιση στην κλινική μας.**
Α. Μάλλης, Ν. Σ. Μαστρονικολής, Θ. Σταθός, Θ. Παπαδάς
- **Η εξέταση κατά Παπανικολάου πριν και μετά την ανακάλυψη του HPV εμβολίου**
Ι. Τσιαούση, Γ. Τρίμης, Σ. Κοκκινόπουλος
- **Χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του προστάτη**
Α. Γκέκας, Π. Καρτσάκλης, Ν. Φραγκόπουλος
- **Το ρίσκο για καρκίνο του μαστού κατά πυκνότητα μαστού, εμμηνόπαυση και χρήση μετεμμηνοπαυσιακής ορμονοθεραπείας**
Φ. Καρβελός, Β. Καλλιακμάνης, Π. Αθανασόπουλος







CAELYX[®]
(pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride)



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Αναφέρατε:

- **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα [N]
- Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

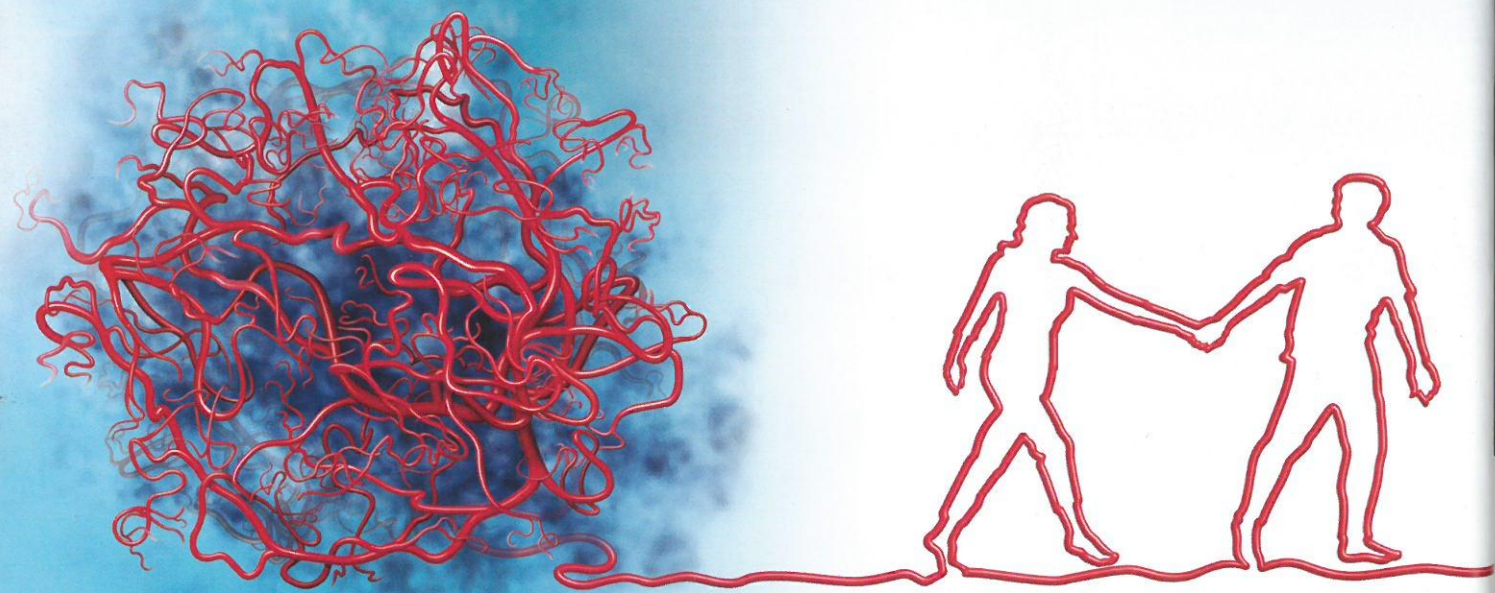
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

Janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*



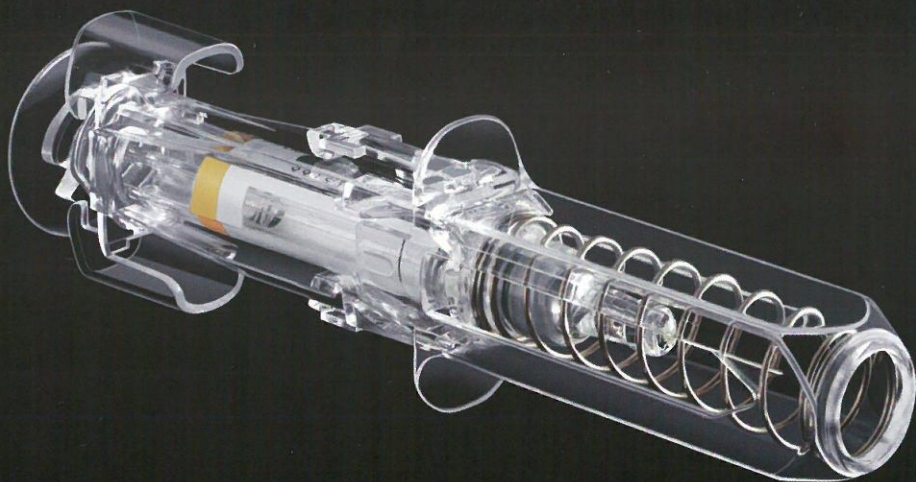
αγγειογενής Γενεογένση

AVARC_05_2011



Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών, 15125 Μαρούσι, Αττική
τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition



Προγεμισμένες σύριγγες με σύστημα προστασίας Βελόνας Protecs

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Αναφέρατε:

- **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα (N)
- Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr



EPREX[®]
epoetin alfa

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*

ΕΡΧΑΙΡΕΙΤΕΣ



TARILCO_2/2011

Roche (Hellas) A.E.
Αθαμάνος 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι,
Αττική, τηλ: 210 6166100, fax: 210 6166618

 **Tarceva**[®]
erlotinib



We Innovate Healthcare

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
Σουγλέρη Μαρία
Σταθόπουλος Γεώργιος
Teodossiu Giovanni

Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

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

Διεύθυνση για αλληλογραφία-Γραμματεία

Ορειβασιού 1 & Φλέμινγκ, Πάτρα, Τ.Κ. 26335,
Τηλ. Επικοινωνίας/φαξ: 2610 220544, 6977559518
e-mail: drginop@otenet.gr, Site: www.cancerprevention.gr

CANCER PREVENTION

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

Board of HE.SO.P.O

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

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

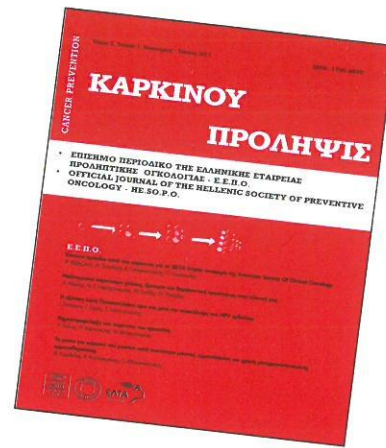
Agelakis Christos
Andreadis Charalambos
Apostolopoulos Nikolaos
Asvestopoulos Charalambos
Giannios Ioannis
Giafis Anastasios
Dimopoulos Meletios - Athanasios
Kalliakmanis Vasileios
Kamoutsis Charalambos
Lambiris Helias
Makropoulos Vasileios
Bafaloukos Dimitrios
Basiaris Charalambos
Bonas Apostolos
Xidakis 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



Περιεχόμενα

04

Editorial

Διατροφή και Καρκίνος
Π.Β. Γκινόπουλος

07

Κόσμος... Ελλάδα... Πορφυροκί

Άρθρα - Ανασκοπήσεις

21

Κλινικοί πρόοδοι κατά του καρκίνου για το 2010: Ετησία αναφορά της American Society Of Clinical Oncology
Β. Αλιβιζάτος, Μ. Σουγλέρη, Β. Γιαννακόπουλος, Π. Γκινόπουλος

39

Μαλπιγγιακό καρκίνωμα χείλους. Εμπειρία και θεραπευτική προσέγγιση στην κλινική μας.
Α. Μάλλης, Ν. Σ. Μαστρονικολής, Θ. Σταδάς, Θ. Παπαδάς

45

Η εξέταση κατά Παπανικολάου πριν και μετά την ανακάλυψη του HPV εμβολίου
Ι. Τσιαούση, Γ. Τρίμης, Σ. Κοκκινόπουλος

49

Χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του προστάτη
Α. Γκέκας, Π. Καρτσακλής, Ν. Φραγκόπουλος

57

Το ρίσκο για καρκίνο του μαστού κατά πυκνότητα μαστού, εμμηνόπαυση και χρήση μετεμμηνοπαυσιακής ορμονοθεραπείας
Φ. Καρβελάς, Β. Καλλιακμάνης, Π. Αθανασόπουλος

67

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Contents

04 Editorial

Nutrition and Cancer

P. V. Ginopoulos

07 World...Greece...Satelite

Articles - Reviews

21 Clinical cancer advances 2010: Annual report from the American Society Of Clinical Oncology

V. Alivizatos, M. Sougleri, V. Giannakopoulos,
P. Ginopoulos

39 Squamous cell carcinoma of the lip. Clinical experience and treatment plan in our clinic.

A. Mallis, N. S. Mastrinikolis, Th. Stathas,
Th. Papadas

45 PAP test before and after the develop- ment of the HPV vaccine

I. Tsiaousi, G. Trimis, S. Kokkinopoulos

49 Chemoprevention of prostate cancer

A.Gekas, P. Kartsaklis, N. Fragopoulos

57 Breast cancer risk by breast density, menopause and postmenopausal hor- mone therapy use

F. Karvelas, V. Kalliakmanis, P. Athanasopoulos

67 Instructions to authors

Editorial

Διατροφή και Καρκίνος

Nutrition and Cancer

Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD

Clinical Oncologist

Chairman of Clinical Oncology Dept.

General Hospital of St Andreas, Patras

President of the Hellenic Society of Preventive Oncology - HESoPO

Η διατροφή είναι η βασική αλλά και η μόνη ενεργειακή πηγή για τον άνθρωπο. Συγχρόνως οι κοινωνίες μαζί με την ανάγκη ενεργειακής πρόσληψης τροφής προσλαμβάνουν και χιλιάδες άλλες ουσίες, από ανόργανα στοιχεία ή άλατα έως βιταμίνες ή οργανικές και ανόργανες ενώσεις, τις οποίες αφού πρώτα τις αποδομήσουν σε απλούστερες μορφές π.χ. απλά αμινοξέα από πρωτεΐνες, μονοσακχαρίτες από πολυσακχαρίτες, απλά μόρια λιπών από κεκορεσμένες πολυσύνθετες ενώσεις. Έτσι ο οργανισμός χρησιμοποιώντας τα απλά αυτά μόρια ή στοιχεία ή αμινοξέα, ανασυνδέει βάσει του δικού του κώδικα πολλαπλές και πολυσύνθετες ενώσεις, οι οποίες του είναι άκρως απαραίτητες σαν

ενεργειακή πηγή ή σαν λειτουργικές πολυσύνθετες μονάδες που παράγουν δομικά συστατικά βάσει του οργανισμού ή άλλα διάμεσα προϊόντα που δεν μεταβολίζονται και άλλα που μεταβολίζονται.

Οι εκατομμύρια μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι πάντα υπό την καθοδήγηση, την άμεση ή την έμμεση, γονιδιακών πληροφοριών που κτίζουν έναν οργανισμό πάρα πολύ παρόμοιο με έναν άλλο οργανισμό αλλά και παράλληλα εντελώς διαφορετικό τον ένα από τον άλλο, θα λέγαμε ΜΟΝΑΔΙΚΟ.

Σε συνέχεια των παραπάνω σκέψεων, θα λέγαμε ότι η ρήση «είμαστε ότι τρώμε», είναι μια πολύ μεγάλη πραγματικότητα εφόσον ο οργανισμός μας χρησιμοποιεί για την δόμησή του αλλά και την λειτουργία του,

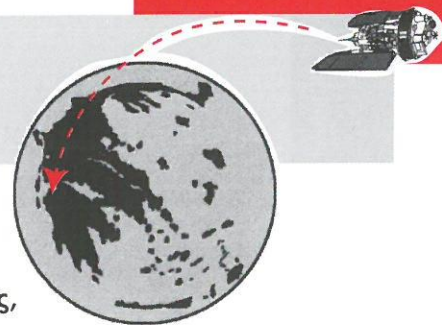
ότι λαμβάνει από το περιβάλλον αφού πρώτα το μετατρέψει στην πιο απλή μορφή (αρχική), η οποία είναι πλήρως ουδέτερη (μη αντιγονική).

Στην εξέλιξη της έρευνας, συνεχώς αναδεικνύονται σοβαρές επιρροές στην υγεία του οργανισμού από την διατροφή όπως η «σωστή διατροφή», το φυσιολογικό σωματικό βάρος, η σωματική άσκηση, οι οποίες θα μπορούσαν από μόνες τους να αποτρέψουν το 30-40% όλων των περιπτώσεων του καρκίνου του οργανισμού μας.

Η ρύθμιση της διατροφής μόνον με αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών, μπορεί από μόνη της να αποτρέψει το 20% των περιπτώσεων καρκίνου. Για τον παραπάνω λόγο της ασφάλειας, της χαμηλής τοξικότητας, του αντιοξειδωτικού δυναμικού και της

γενικής αποδοχής ως συμπληρώματα στην διατροφή, τα φρούτα, τα λαχανικά, και άλλα συστατικά όπως φυτοχημικά και μέταλλα, διερευνώνται για την πρόληψη του καρκίνου. Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών έχει αναδείξει αρκετά φυσικά διατροφικά στοιχεία που είναι ικανά και παίζουν ρόλο ως χημειοπροστατευτικά.

Αρκετές μελέτες με φρούτα και λαχανικά αναφέρονται στο παρόν περιοδικό, ακόμα και σαν είδηση. Όμως ακόμα μεγαλύτερη εμβάθυνση θα αποκτούσε κάποιος εάν παρακολουθούσε το Συνέδριο μας που θα πραγματοποιηθεί στις 9-10 Δεκεμβρίου 2011, στην Πάτρα, με το ίδιο αντικείμενο: «Διατροφή και Καρκίνος»



**Β. Σαρρής, Μ. Σουγλέρη, 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.*

Οι ογκολογικοί ασθενείς επωφελούνται από την σωματική άσκηση κατά την διάρκεια αλλά και μετά το τέλος της θεραπείας τους - Προκαταρκτικά δεδομένα



Σχολιάζοντας ο επικεφαλής της ερευνητικής ομάδας του Νοσοκομείου Henry Ford, αναφέρει ότι η χρήση της σωματικής άσκησης ως μια προσέγγιση στην αντιμετώπιση του καρκίνου, πιθανά να ωφελεί τους ασθενείς σωματικά και ψυχολογικά, καθώς και να αμβλύνει τις παρενέργειες της θεραπείας. Επίσης, η σωματική άσκηση είναι μια καλή εναλλακτική για ασθενείς με καταβολή και ναυτία που σκέφτονται να χρησιμοποιήσουν συμπληρώματα, τα οποία μπορεί να παρεμβαίνουν στα φάρμακα και την χημειοθεραπεία που λαμβάνουν κατά την αντιμετώπιση της νόσου τους. Η μελέτη παρουσιάστηκε στο συνέδριο της American Society of Clinical Oncology το 2010.

Η ομάδα για να διερευνήσει την επίδραση της σωματικής άσκησης στους ογκολογικούς ασθενείς, ανέπτυξε ένα μοναδικό πρόγραμμα που ονομάζεται EXCITE (Exercise and Cancer Integrative Therapies and Education). Το EXCITE δημιουργεί εξατομικευμένα προγράμματα σωματικής άσκησης για ογκολογικούς ασθενείς υπό θεραπεία. Κάποιοι από τους ασθενείς μετέβαιναν στα κέντρα φυσικής κατάστασης του Henry Ford για να γυμναστούν, ενώ άλλοι ασκούσαν στο σπίτι τους κατά την διάρκεια των διαφόρων σταδίων της θεραπείας τους.

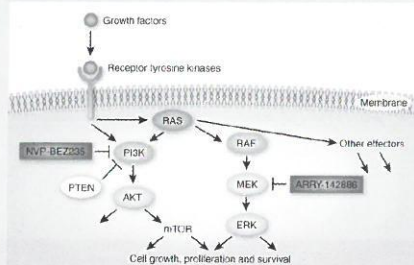
Έως τώρα η ομάδα υπό μελέτη περιλαμβάνει 30 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 20 άνδρες με καρκίνο του προστάτη, ηλικίας από 35 έως 80 ετών. Όλα τα περιστατικά ήταν νεοδιαγνωσθέντα κατά την είσοδό τους στο EXCITE. Στα πλαίσια της μελέτης, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά την διάρκεια της θεραπείας τους και για ένα έτος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους.

Πριν την έναρξη του προγράμματος σωματικής άσκησης, οι ασθενείς εξετάζονταν για την ικανότητά τους να ασκηθούν, και την αντοχή των σκελετικών μυών. Επίσης, λαμβάνονταν γενικές αιματολογικές εξετάσεις, και εξετάσεις οστικής πυκνότητας και μεταβολισμού. Οι υποδείξεις σωματικής άσκησης και διατροφής για κάθε ασθενή βασίζονταν στην ανθεκτικότητα για σωματική άσκηση, το βάρος και τη γενικότερη κατάσταση υγείας κατά την ένταξη στη μελέτη, και τον τύπο της αντικαρκινικής θεραπείας που θα λάμβαναν. Βελονισμός χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς που παρουσίασαν πόνο, ναυτία/έμετο, αϋπνία και νευροπάθεια εξαιτίας της αντικαρκινικής θεραπείας.

Η δεδομένη μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη, με την ερευνητική ομάδα να συνεχίζει την διερεύνηση των πιθανών οφελών της σωματικής άσκησης στους ογκολογικούς ασθενείς.

Breast cancer/Prostate Cancer News, 21/5/2010

Ανεύρεση νέας προσέγγισης για την αναγνώριση καπνιστών σε μέγιστο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονος



Μια νέα προσέγγιση αναγνώρισης καπνιστών με μέγιστο ρίσκο για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονος δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Science Translational Medicine, η οποία θα υποστηρίξει τη χρήση γενωμικής προσέγγισης στην πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονος και στην εξατομικευμένη χημειοπροφύλαξη και θεραπεία του καρκίνου.

Το κάπνισμα αποτελεί την κύρια αιτία πρόκλησης καρκίνου του πνεύμονος και είναι υπεύθυνο για το 90% όλων των περιπτώσε-

ων. Ενώ μόνο το 10-20% των καπνιστών παρουσιάζουν καρκίνο του πνεύμονος, δεν υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι, οι οποίες νηααναγνωρίζουν ποιοι εκ των 90 εκατομμυρίων καπνιστών και πρώην καπνιστών βρίσκονται στο υψηλότερο ρίσκο. Δυστυχώς, η διάγνωση γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, όπου και η θεραπεία είναι ευρέως μη αποτελεσματική. Πάντως, η βλάβη που προκαλείτε από το κάπνισμα, δεν περιορίζεται στον πνεύμονα αλλά καθιστά ένα «εκτεταμένο πεδίο βλάβης» σε ολόκληρη την αναπνευστική οδό, η οποία εκτίθεται στην τοξίνη. Βάσει αυτού, οι δεδομένοι μελετητές ανέπτυξαν (παλαιότερα) έναν βιο-δείκτη βασισμένο σε γονιδιακή έκφραση, ο οποίος μετρείται κυτταρολογικά από το φυσιολογικό επιθήλιο της ανώτερης αναπνευστικής οδού, που εκπροσωπεί την φυσιολογική ανταπόκριση του ατόμου στο κάπνισμα και διακρίνει τους καπνιστές σε έχοντες και μη έχοντες καρκίνο του πνεύμονος. Παρόλο που αυτός ο βιο-δείκτης είναι αποτελεσματικός στην διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονος, δεν αναγνωρίζει τα υποκείμενα σηματοδοτούντα μονοπάτια αυτών των αλλαγών της γονιδιακής έκφρασης.

Οι ίδιοι μελετητές, με τη χρήση μιας νέας προσέγγισης βασισμένης σε γονιδιακή έκφραση για τον προσδιορισμό των ογκογενετικών υπογραφών μονοπατιού, διαπίστωσαν ότι η έκφραση γονιδίων που ανήκουν σε ένα συγκεκριμένο μονοπάτι που σχετίζεται με τον καρκίνο, το PI3K, ενεργοποιείται στα κύτταρα που καλύπτουν την αναπνευστική οδό των καπνιστών με καρκίνο του πνεύμονος. Αυτή η έκφραση γονιδίων στα φυσιολογικά κύτταρα των ανώτερων αεροφόρων οδών προηγείται πάντοτε της ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονος και έτσι μπορεί να αντιστραφεί με έναν συγκεκριμένο χημειοπροφυλακτικό παράγοντα που στοχεύει αυτό το μονοπάτι.

Η επικύρωση των ευρημάτων πραγματοποιήθηκε με την μέτρηση της βιοχημικής δράσης αυτού του μονοπατιού στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού από ανεξάρτητες ομάδες καπνιστών με ή χωρίς καρκίνο του πνεύμονος. Βρέθηκε ότι αυτή η δράση της γονιδιακής έκφρασης στο μονοπάτι PI3K μειώνεται στην αναπνευστική οδό των καπνιστών υψηλού ρίσκου που είχαν ανταπόκριση των προκαρκινικών βλαβών μετά την θεραπεία με πιθανό χημειοπροστατευτικό παράγοντα για τον καρκίνο του πνεύμονος γνωστός ως myo-inositol, και υποδείχθηκε ότι το myo-inositol, αναστέλλει το μονοπάτι PI3K σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του πνεύμονος.

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μέτρηση αυτής της δράσης γονιδιακής έκφρασης του αναπνευστικής οδού μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό των δεδομένων μονοπατιών καρκίνου που έχουν απορυθμιστεί σε έναν καπνιστή, επιτρέποντας την χορήγηση δεδομένου φαρμάκου που θα στοχεύει το μονοπάτι για να μειώσει το ρίσκο του ατόμου για καρκίνο του πνεύμονος. Τα δεδομένα ευρήματα αποτελούν βασική πρόοδο στο τομέα της πρόληψης του καρκίνου του πνεύμονος καθώς δεν υπάρχουν αποτελεσματικές στρατηγικές για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονος σε καπνιστές υψηλού ρίσκου.

Lung cancer/Genetics News, 8/4/2010

Το ρίσκο για καρκίνο του προστάτη αυξάνει ανάλογα με τον αριθμό των συγγενών που έχουν νοσήσει από καρκίνο του προστάτη



Ενώ είναι γνωστό ότι άτομα με συγγενείς που έχουν νοσήσει από καρκίνο του προστάτη έχουν αυξημένο ρίσκο για τη δεδομένη νόσο, δεν ήταν γνωστό πόσο αύξανε το ρίσκο και σε ποια άτομα και ποια ηλικία θα πρέπει να προτείνεται άμεσος προληπτικός έλεγχος. Αυτά τα ερωτήματα τέθηκαν και διερευνήθηκαν στην μεγαλύτερη μελέτη που έχει δημοσιευτεί αναφορικά με τον οικογενή καρκίνο προστάτου. Η μελέτη περιελάμβανε 26.651 άτομα με καρκίνο του

προστάτη, εκ των οποίων οι 5.623 προέρχονταν από οικογένειες με νοσούντα άτομα.

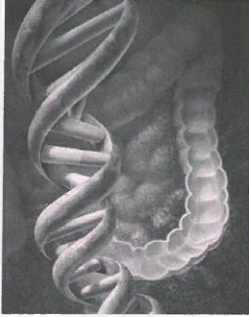
Όσους περισσότερους συγγενείς, α' βαθμού (αδέλφια, πατέρας) με καρκίνο του προστάτη, έχει ένα άτομο, τόσο υψηλότερο είναι το προσωπικό του ρίσκο να αναπτύξει καρκίνο του προστάτη. Έτσι, οι ερευνητές υπολόγισαν ότι άνδρες έως 65 ετών με τρεις αδελφούς με καρκίνο του προστάτη, έχουν ρίσκο υψηλότερο κατά 23 φορές από αυτό της ομάδας ελέγχου (άνδρες χωρίς νοσούντες συγγενείς). Άνδρες ηλικίας μεταξύ 65 και 74 ετών των οποίων ο πατέρας ήταν ή είναι ο μοναδικός συγγενής με καρκίνο του προστάτη, έχουν ρίσκο αυξημένο κατά 1.8 φορές, το οποίο είναι και το χαμηλότερο στην ομάδα του οικογενή καρκίνου. Επίσης, όσο νεότεροι ήταν οι συγγενείς κατά την διάγνωσή τους, τόσο υψηλότερο ήταν και το ρίσκο του ατόμου να αναπτύξει καρκίνο του προστάτη. Συχνά αμφισβητείται το αυξημένο ρίσκο του οικογενούς καρκίνου. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι τα αποτελέσματα παραποιούνται διότι οι συγγενείς των ατόμων με καρκίνο ανησυχούν και υποβάλλονται πιο συχνά σε εξετάσεις πρώιμης ανίχνευσης συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Γι' αυτό και ανευρίσκονται περισσότερα άτομα με όγκους, οι οποίοι όμως πιθανά να μη δημιουργούσαν συμπτώματα σε όλη τη ζωή τους. Για να αντικρούσουν αυτή την άποψη οι δεδομένοι μελετητές, διερεύνησαν την θνητότητα από καρκίνο του προστάτη σε σχέση με τους νοσούντες συγγενείς, και παρατήρησαν την ίδια κατανομή ρίσκου όπως τις νέες περιπτώσεις, δηλαδή, όσο περισσότεροι οι νοσούντες συγγενείς α' βαθμού, τόσο υψηλότερο το ρίσκο θανάτου από καρκίνο του προστάτη. Κατ' επέκταση, οι μελετητές απέδειξαν ότι η αύξηση του ρίσκου είναι πραγματική και δεν οφείλεται στις πιο συχνές εξετάσεις πρώιμης ανίχνευσης.

Σχολιάζοντας οι ερευνητές αναφέρουν ότι τα αποτελέσματά τους παρέχουν μια καλή καθοδήγηση για τους ιατρούς. Εάν ένας άνδρας έχει αρκετούς συγγενείς με καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι πιθανά να έχουν διαγνωστεί σε νεαρή ηλικία, τότε το προσωπικό ρίσκο του ατόμου αυξάνει σημαντικά. Σε αυτή τη περίπτωση, ένας οικογενειακός ιατρός θα πρέπει άμεσα να προτείνει εξετάσεις πρώιμης ανίχνευσης.

Η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα της Swedish National Family Cancer Database, η οποία εμπεριέχει δεδομένα για 11.8 εκατομμύρια άτομα και για κάθε ένα από τα άνω του ενός εκατομμυρίου περιστατικά καρκίνου που καταγράφησαν μεταξύ των ετών 1958 έως 2006. Αυτή η βάση δεδομένων καρκίνου συνδέεται με μια καταγραφή πολλαπλών γενεών και καθιστά δυνατή την εύρεση περιπτώσεων καρκίνου μεταξύ γονέων και συγγενών των ασθενών.

Prostate cancer News, 26/4/2010

Σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και φτωχής πρόγνωσης στον καρκίνο του παχέως εντέρου



Παχύσαρκοι ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου βρίσκονται σε υψηλότερο ρίσκο για υποτροπή της νόσου ή να αποβιώσουν από αυτή, σε σύγκριση με αυτούς που διατηρούν ένα φυσιολογικό βάρος, σύμφωνα με αναφορά που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό της American Association for Cancer Research.

Σχολιάζοντας οι ερευνητές αναφέρουν ότι η παχυσαρκία έχει προ πολλού αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για καρκίνο, αλλά η μελέτη τους σε ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου δείχνει ότι η παχυσαρκία προβλέπει φτωχότερη πρόγνωση μετά την χειρουργική αφαίρεση. Περίπου 150.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέως εντέρου διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις

ΗΠΑ, και ο δεδομένος καρκίνος τείνει να εμφανίζεται ισοδύναμα σε άνδρες και γυναίκες. Όλο και περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία κατέχει έναν ρόλο ως ανεξάρτητος παράγοντας ρίσκου για φτωχότερη πρόγνωση. Αξιοσημείωτο είναι ότι πολλοί ασθενείς δεν γνωρίζουν το ρίσκο μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου. Αποτελέσματα μιας πρόσφατης επισκόπησης του American Institute for Cancer Research έδειξε ότι μόνο το 51% των συμμετεχόντων γνώριζαν για τον σύνδεσμο μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου, σε σύγκριση με το 94% που ήταν ενημερωμένο για το αυξημένο ρίσκο το οποίο σχετίζεται με το τσιγάρο, και το 87% που γνώριζε για το αυξημένο ρίσκο που σχετίζεται με την έκθεση στον ήλιο.

Στη δεδομένη μελέτη αξιολογήθηκαν 4.381 ασθενείς με στάδιο II ή III καρκίνο του παχέως εντέρου, οι οποίοι είχαν λάβει επικουρική χημειοθεραπεία στα πλαίσια κλινικών μελετών. Από αυτούς τους ασθενείς το 20% ήταν παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερη συνολική επιβίωση και ήταν ανεξάρτητη από τις άλλες μεταβλητές που αναλύθηκαν. Η προγνωστική επίδραση ήταν ισχυρότερη σε άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, και οι άνδρες στην υψηλότερη κατηγορία παχυσαρκίας του Δείκτη Μάζας Σώματος είχαν ένα αυξημένο ρίσκο θανάτου κατά 35% σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος. Η χαμηλότερη επίδραση σε γυναίκες είναι συμβατή με μελέτες που έχουν δείξει ένα χαμηλότερο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου παχέως εντέρου σε παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με τους παχύσαρκους άνδρες.

Οι ερευνητές δεν γνωρίζουν αν αυτά τα αποτελέσματα είναι απότοκα της βιολογίας ή του τρόπου που μετρήθηκε η παχυσαρκία. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος είναι ένα περιορισμένο μέτρο και υπάρχουν στοιχεία ότι το κοιλιακό πάχος μπορεί να είναι ένας καλύτερος προγνωστικός δείκτης για καρκίνο του παχέως εντέρου, και πιθανά περισσότερο σε άνδρες παρά σε γυναίκες. Υπάρχει επίσης μια πιθανή επίδραση της εμμηνοπαυσιακής κατάστασης και της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στις γυναίκες.

Colorectal cancer/Oncology News 10/3/2010

Μείωση του ρίσκου καρκινογένεσης στο παχύ έντερο με κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων



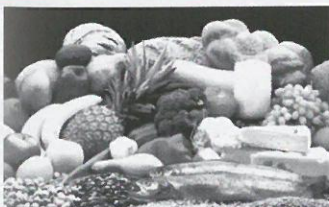
Τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να κατέχουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης που παρουσιάστηκε στο συνέδριο *Frontiers in Cancer Prevention Research*, στο Χιούστον, ΗΠΑ. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει οφέλη των ω-3 λιπαρών οξέων στην καρκινογένεση στο παχύ έντερο, αναφορικά με μειωμένη αύξηση του όγκου και καταστολή της αγγειογένεσης και μετάστασης. Τα ευρήματα της αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω διατροφής και καρκίνου του παχέος εντέρου στη δεδομένη μελέτη, που παρατηρήθηκαν στους λευκούς συμμετέχοντες, ενισχύουν αυτή την υπόθεση.

Παρόλο που πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα κατέχουν αντινεοπλασματικές ιδιότητες για το παχύ έντερο, τα επιδημιολογικά δεδομένα έως σήμερα δεν είναι πειστικά. Η ερευνητική ομάδα της παρούσας μελέτης διερεύνησε την συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του καρκίνου του παχέος εντέρου χρησιμοποιώντας δεδομένα από μια πληθυσμιακή μελέτη. Στη μελέτη συμμετείχαν 1.509 άτομα λευκής φυλής (716 ογκολογικά περιστατικά και 787 μάρτυρες) και 369 άτομα μαύρης φυλής (213 ογκολογικά περιστατικά και 156 μάρτυρες) μέσω χρήσης καταγραφών από το *State Cancer Registry* και το *Division of Motor Vehicles*. Επίσης, αξιολογήθηκαν δέκα εννέα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μέσω χρήσης ενός τεκμηριωμένου ερωτηματολογίου για την συχνότητα διατροφής, το οποίο περιελάμβανε 124 ερωτήσεις για φαγητά. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο για να συλλέξουν πληροφορίες σχετικά με την συχνότητα και ποσότητα των φαγητών που κατανάλωναν συνήθως τους τελευταίους 12 μήνες.

Ασθενείς που κατανάλωναν περισσότερα ω-3 λιπαρά οξέα είχαν μειωμένο ρίσκο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Συγκριτικά με το χαμηλότερο τεταρτημόριο, η κατανάλωση λιπαρών στο υψηλότερο τεταρτημόριο συσχετίστηκε με μείωση του ρίσκου για καρκίνο του παχέος εντέρου κατά 39%. Αυτές οι συσχετίσεις παρατηρήθηκαν στους λευκούς συμμετέχοντες και όχι στους μαύρους συμμετέχοντες. Αυτό μπορεί να έχει αρκετές πιθανές ερμηνείες αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα δεν ήταν ικανοποιητικά για ασφαλή συμπεράσματα.

Colorectal cancer/Preventive Medicine News, 8/12/2009

Η διατροφή μπορεί να προστατεύει τους καπνιστές ενάντια στον καρκίνο του πνεύμονος



Φυλλοειδή πράσινα λαχανικά, φυλλικό οξύ, και κάποιες πολυβιταμίνες μπορούν να δρουν ως προστατευτικοί παράγοντες ενάντια στο καρκίνο του πνεύμονος σε τρέχοντες και πρώην καπνιστές σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε on line στο περιοδικό *Cancer Research*.

Οι ερευνητές διερεύνησαν κύτταρα τα οποία αποκτήθηκαν μέσω απόχρεψης από τρέχοντες και πρώην καπνιστές για γονιδιακή μεθυλίωση

(χημική τροποποίηση που χρησιμοποιείται από το κύτταρο για τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης) Η μελέτη αυτών των κυττάρων και η σύγκρισή τους με το προφίλ της διατροφικής κατανάλωσης των καπνιστών σε πράσινα λαχανικά, φυλλικό οξύ και κάποιες πολυβιταμίνες, οδήγησαν σε μια συσχέτιση μεταξύ αυτών των δεδομένων συστατικών και μιας μειωμένης επίπτωσης κυτταρικής μεθυλίωσης των γονιδίων

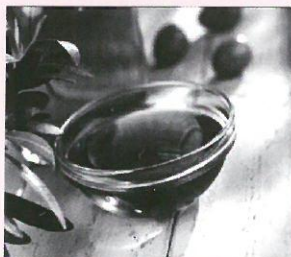
ΚΟΣΜΟΣ...ΕΛΛΑΔΑ...ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η γονιδιακή μεθυλίωση είναι πιθανό να αποτελεί ένα βασικό μηχανισμό στην ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του πνεύμονα καθώς και ένα πιθανό δείκτη για την πρώιμη ανίχνευση του. Η μελέτη υποδεικνύει ότι η διατροφή και τα διατροφικά συμπληρώματα, μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονος.

Στη μελέτη συμμετείχαν περίπου 1.100 τρέχοντες και πρώην καπνιστές από το Lovelace Smokers Cohort, οι οποίοι έδωσαν δείγματα πτυέλων και συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια σχετικά με την διατροφή τους. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες (75%) οι οποίες είχαν εισέλθει στην μελέτη από το 2001. Άνδρες δεν συμμετείχαν έως το 2004. Προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλής κατανάλωσης φυλλικού οξέος και αυξημένου ρίσκου για καρκίνο του πνεύμονος σε τρέχοντες και πρώην καπνιστές. Επίσης, υψηλότερη κατανάλωση φυλλικού οξέος έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη μεθυλίωση των γονιδίων σε καρκίνο του παχέος εντέρου.

Lung cancer/Oncology News 20/1/2010

Το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο βοηθά στον αγώνα ενάντια στον καρκίνο του μαστού σύμφωνα με Ισπανούς επιστήμονες



Ερευνητές από το UGR News Researchers of the Catalanian Institute of Oncology και το University of Granada, Ισπανία, αναφέρουν ότι το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο μπορεί να βοηθά στον αγώνα ενάντια στον καρκίνο του μαστού. Η εργασία τους δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *MBC Cancer* με την οποία επιβεβαίωσαν την βιοδράση των πολυφαινόλων (φυσικά αντιοξειδωτικά), τα οποία υπάρχουν στο ελαιόλαδο, σε κυτταρικές σειρές του καρκίνου του μαστού.

Η μελέτη απέδειξε την αντι-HER2 επίδραση κλασμάτων φαινολικών συστατικών που έχουν εξαχθεί απευθείας από εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού. Χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές απόσπασης συμπαγούς φάσης, ημιπροπαρασκευασμένης υγρής χρωματογραφίας για απομόνωση κλασμάτων εμπορικών λαδιών, και τεχνικών διαχωρισμού για έλεγχο καθαρότητας και σύνδεσης των κλασμάτων.

Τα κλάσματα δοκιμάστηκαν για την αντικαρκινική τους ικανότητα σε καρκίνους του μαστού θετικούς και αρνητικούς στο HER2, με χρήση *in vitro* μοντέλων και αξιολογήθηκε η επίδραση των πολυφαινολικών κλασμάτων στην έκφραση και ενεργοποίηση της ογκο-πρωτεΐνης HER2 μέσω ειδικών μεθόδων Elisa για το HER2. Κλάσματα που περιείχαν πολυφαινόλες (π.χ. hydrohitiosol, tirosol, elenolic acid, lignans, pinoresinol, acetopinoresinol) και τα secoiridoids, diacetox oleuropein aglycone, ligustrosid aglycone and oleuropein aglycone, ήταν ικανά να παράγουν σημαντικές καρκινογενείς επιδράσεις σε μια σειρά μικρομορίων και με επιλεκτικό τρόπο ενάντια στο ογκογονίδιο HER2.

Γι' αυτό αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει τη δυνατότητα των πολυφαινόλων να αναστέλλουν την δράση του HER2 και να προωθούν την υποβάθμισή του. Τέτοια αποτελέσματα, μαζί με το γεγονός ότι άτομα έχουν καταναλώσει secoiridoids and lignans με ασφάλεια για μακρύ χρονικό διάστημα μέσω κατανάλωσης λαδιού και ελαιολάδου, επιβεβαιώνει τα γεγονότα ότι τέτοια φυτοχημικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια εξαιρετική και ασφαλή βάση για τον σχεδιασμό νέων συστατικών αντι-HER2.

Breast Cancer/Nutrition/Biology News, 6/2/2009

Ένας βιοδεικτής μπορεί να αποτελέσει το πρώτο αξιόπιστο τεστ παγκοσμίως για τον καρκίνο του ήπατος



Ο καρκίνος του ήπατος είναι ο 5ος πιο συνήθης καρκίνος παγκοσμίως και ένας από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους αφού συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Η έλλειψη αξιόπιστων screening τεστ για τον καρκίνο του ήπατος συνεισφέρουν στα υψηλά ποσοστά θνητότητάς του αφού ο δεδομένος καρκίνος δεν παρουσιάζει συμπτώματα παρά στα τελικά στάδια όταν οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και η πρόγνωση φτωχότερη. Ο θάνατος συνήθως επισυμβαίνει σε μικρό χρονικό

διάστημα μετά την διάγνωση.

Αλλά αυτό μπορεί να αλλάξει, σύμφωνα με τον Δρ. Claus Fimmel, Ηπατολόγο, ο οποίος εμπλέκεται σε μια παγκόσμια μελέτη μιας πρωτεΐνης, η οποία διαμορφώνεται ως μια υποσχόμενη βάση για την ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού screening τεστ του καρκίνου του ήπατος για υψηλού ρίσκου ασθενείς.

«Η πρωτεΐνη εμφανίζεται, αρκετά αξιόπιστα, στο αίμα ασθενών με καρκίνο του ήπατος σε αρκετές μελέτες από την Ευρώπη, Κίνα και τις ΗΠΑ», αναφέρουν οι ερευνητές. «Είμαστε πολύ ενθουσιασμένοι για τις προοπτικές του. Η εξέταση αίματος που χρησιμοποιείται σήμερα για την ανίχνευση πρώιμων όγκων σε άτομα υψηλού ρίσκου για καρκίνο του ήπατος, εμπλέκει μια πρωτεΐνη η οποία ονομάζεται α-φетоπρωτεΐνη (AFP).. Ασθενείς με ρίσκο για καρκίνο του ήπατος τυπικά έχουν χρόνια νόσο του ήπατος όπως κίρρωση λόγω λοίμωξης με Ηπατίτιδα Β ή C ή αλκοολισμού. Δυστυχώς το τεστ AFP δεν είναι αρκετά ικανό να ανιχνεύει τον καρκίνο του ήπατος εγκαίρως, και συχνά δίδει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που τελικά δεν έχουν καρκίνο».

Η πρωτεΐνη υπό διερεύνηση είναι γνωστή ως Golgi Protein-73 (GP73), η οποία πρωτοανακαλύφθηκε στο εργαστήριο του Δρ. Fimmel το 1998. Ακόλουδες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα αίματος της GP73 είναι σταθερά υψηλά σε ασθενείς με καρκίνο του ήπατος σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επίσης, τα επίπεδα δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με άλλες νόσους.

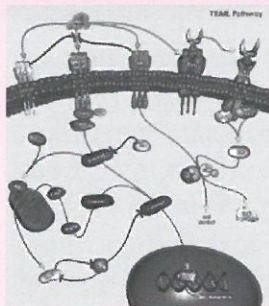
«Εάν σκοντάψεις σε κάτι που είναι ενδιαφέρον από άποψη βασικής επιστήμης αλλά έχει δυνητική πρακτική αξία για πρώιμη διάγνωση, αυτό είναι πολύ ικανοποιητικό. Βρισκόμαστε στο μεταίχμιο του να κατανοήσουμε τι θέτει σε λειτουργία την GP73 και πως μπορούμε να την χρησιμοποιήσουμε για διαγνωστικούς σκοπούς».

Έως τώρα, τα δείγματα αίματος άνω των 1.000 ασθενών με διάφορα στάδια ηπατικών και μη ηπατικών νόσων έχουν διερευνηθεί για την παρουσία της GP73 σε αρκετές μελέτες ανά τον κόσμο. Αρκετές εταιρείες με ιατρικά διαγνωστικά βρίσκονται στη διαδικασία ανάπτυξης αυτόματων τεστ ορού για την πρωτεΐνη, τα οποία θα μπορούν να πραγματοποιηθούν σε συνήδη νοσοκομειακά εργαστήρια. Η GP73 βρίσκεται υπό διερεύνηση σε κλινικές μελέτες σε δύο περιοχές. Η μεγαλύτερη μελέτη πραγματοποιείται στη Κίνα όπου ο καρκίνος του ήπατος είναι πολύ συνήθης εξαιτίας του μεγάλου αριθμού ατόμων που προσβάλλονται από Ηπατίτιδα Β. Με τους υψηλούς αριθμούς των Αμερικανών να έχουν προσβληθεί με Ηπατίτιδα C, ο αριθμός των ανθρώπων που αναπτύσσουν κίρρωση στις ΗΠΑ αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα 20 έτη.

«Εάν έχεις κίρρωση, κάθε χρόνο έχεις 1-2% υψηλότερη πιθανότητα να αναπτύξεις καρκίνο του ήπατος. Κάθε χρόνο ανεβαίνει μια βαθμίδα. Επομένως, ένα άτομο έχει 20% ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος αφού έχει νοσήσει με κίρρωση για μια 20ετία».

Cancer/Oncology News, 11/4/2010

Νεότερα στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του παχέως εντέρου σε άτομα υψηλού κινδύνου



Νέους δρόμους στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του παχέως εντέρου φαίνεται να ανοίγει ένας συνδυασμός δύο φαρμάκων, ο οποίος εξουδετερώνει τους προκαρκινικούς πολύποδες του παχέως εντέρου χωρίς καμία επίδραση στον φυσιολογικό ιστό, σύμφωνα με μελέτη του Πανεπιστημίου του Τέξας, MD Anderson Cancer Center, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature.

Το σχήμα, το οποίο έχει δοκιμαστεί έως σήμερα εργαστηριακά, σε μοντέλα ποντικών και σε ανθρώπινο ιστό καρκίνου παχέως εντέρου, φαίνεται να επιλύει το πρόβλημα με τα χημειοπροφυλακτικά φάρμακα, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται συνεχόμενα για μακρύ χρονικό διάστημα ώστε να είναι αποτε-

λεσματικά, εκθέτοντας τους ασθενείς σε πιθανές παρενέργειες. Ο δεδομένος συνδυασμός μπορεί να χορηγηθεί για μικρό χρονικό διάστημα και περιοδικά, και να παρέχει αποτελέσματα για μεγάλο χρονικό διάστημα, κάτι το οποίο συνιστά μια νέα προσέγγιση στην χημειοπροφύλαξη.

Η ομάδα παρατήρησε ότι ο συνδυασμός Βιταμίνης Α (RAC) και TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) εξουδετερώνει προκαρκινικούς πολύποδες και αναστέλλει την αύξηση του όγκου σε ποντίκια με ανεπάρκεια σε ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Αυτό το γονίδιο, το οποίο ονομάζεται adenomatous polyposis coli (APC), και οι καταρράκτες των σηματοδοτούντων μορίων του, είναι μεταλλαγμένοι ή ατελείς στο 80% όλων των ανθρώπινων καρκίνων του παχέως εντέρου.

Πρώιμα αποτελέσματα σε ποντίκια με ανεπάρκεια του APC-γονιδίου, έδειξαν ότι τα δύο αυτά φάρμακα, σε συνδυασμό ή ξεχωριστά, δεν προκαλούσαν κάποια βλάβη στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του παχέως εντέρου. Επίσης, χορηγούμενα ξεχωριστά, δεν έδειξαν καμία επίδραση στους προκαρκινικούς πολύποδες (αδενώματα). Τα RAC και TRAIL μαζί, εξουδετέρωναν τα αδενώματα προκαλώντας προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Παρατηρήθηκε επίσης, ότι το RAC ευαισθητοποιεί τα κύτταρα των πολυπόδων στο TRAIL. Η ερευνητική ομάδα εντόπισε τον μοριακό καταρράκτη που προκαλούσε η ανεπάρκεια στο APC, και παρατήρησε ότι το ατελές APC ευαισθητοποιεί τα κύτταρα στο TRAIL και RAC μέσω καταστολής μιας πρωτεΐνης, η οποία μπλοκάρει το TRAIL.

Στα ποντίκια με ανεπάρκεια του APC-γονιδίου χορηγήθηκαν 15 κύκλοι του συνδυασμού RAC/TRAIL για έξι εβδομάδες. Σε άλλα χορηγήθηκε είτε RAC ή TRAIL ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν χορηγήθηκε κάτι. Ένα μήνα αργότερα, τα ποντίκια από την ομάδα ελέγχου και αυτά που τους χορηγήθηκε ένα από τα δύο φάρμακα παρουσίασαν κατά μέσο όρο 35 - 42 πολύποδες, ενώ όσα έλαβαν τον συνδυασμό παρουσίασαν κατά μέσο όρο 10 πολύποδες. Επίσης, για να διερευνηθεί η δυνατότητα του συνδυασμού ως θεραπεία μικρής χρονικής διάρκειας, χορηγήθηκαν στα ποντίκια με ανεπάρκεια του APC-γονιδίου, δύο κύκλοι του συνδυασμού για μία εβδομάδα, προκαλώντας μια μείωση στους πολύποδες κατά 69% δύο εβδομάδες αργότερα. Μια αύξηση της δοσολογίας κατά 10 φορές άφησε στα ποντίκια μόνο το 10% των πολυπόδων που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Μια δοκιμή μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας για την σχετική επιβίωση μέσω χρήσης πέντε θεραπειών σε διάστημα τεσσάρων μηνών, βελτίωσε την επιβίωση από 186 ημέρες για την ομάδα ελέγχου σε άνω των 213 ημερών στα θεραπευμένα ποντίκια, με πέντε από τα επτά θεραπευμένα ποντίκια να επιβιώνουν άνω των οκτώ μηνών.

Στη συνέχεια, οι ερευνητές εφάρμοσαν τα παραπάνω σε δείγματα βιοψίας από φυσιολογικό ιστό και από περιοχές καρκινικού ιστού από ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, μια κληρονομική νόσο η οποία αναπόφευκτα οδηγεί σε καρκίνο του παχέως εντέρου εάν δεν αντιμετωπιστεί. Η θεραπεία του φυσιολογικού ιστού προκάλεσε ελάχιστο κυτταρικό θάνατο, ενώ των 57% των κυττάρων των πολυπόδων εξουδετερώθηκαν μέσω απόπτωσης.

Colorectal Cancer/Cancer/Oncology News 29/3/2010

Η εικονική βιοψία κατά την κολonosκόπηση μπορεί να αποκαλύψει καρκινικούς πολύποδες



Καθετήρες κολonosκόπησης της τελευταίας γενιάς «εικονικής βιοψίας», οι οποίοι δοκιμάζονται στη Mayo Clinic, Florida, επιδεικνύουν ότι σύντομα μπορεί να είναι δυνατή η χρήση τέτοιας συσκευής, η οποία θα προσδιορίζει εάν ένας πολύποδας εντέρου είναι καλοήθης, οπότε και δεν θα χρειάζεται να αφαιρεθεί για βιοψία. Έως τώρα, όλοι οι πολύποδες εντέρου αφαιρούνται κατά την κολonosκόπηση και αποστέλλονται στο παθολογοανατομικό

για εξέταση, κάτι το οποίο προσθέτει χρόνο, κόστος και κάποιο χειρουργικό ρίσκο, στην διαδικασία.

Στο τεύχος Μαρτίου του περιοδικού Gastroenterology, αναφέρεται ότι οι πιο προηγμένες από αυτές τις δύο συσκευές, η Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE), η οποία βασίζεται σε καθετήρες, είναι πολύ περισσότερο ακριβής από την εικονική χρωμοενδοσκόπηση, γνωστή και ως narrow-band imaging. Η pCLE, ένα απεικονιστικό εργαλείο με διάμετρο, μόνο, το 1/16 της ίντσας, μπορεί να μεγενθύνει ένα πολύποδα κατά 1000 φορές ώστε να ανιχνεύσει πιθανές επικίνδυνες αλλαγές ακόμα και σε μεμονωμένα κύτταρα, όπως μεγέθυνση του πυρήνα. Η Narrow band imaging χρησιμοποιεί μπλε φως για να ενισχύσει μια εικόνα.

Το pCLE δείχνει 91% ακρίβεια στην ανίχνευση προκαρκινικών πολυπόδων και το narrow band imaging 77% όταν συγκρίθηκαν με τα ευρήματα βιοψίας.

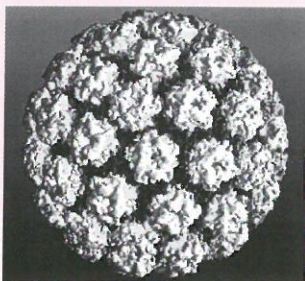
Και οι δύο μέθοδοι, οι οποίες δοκιμάζονται από τη δεδομένη ομάδα επιστημόνων, χρησιμοποιούνται, σε κάποια ινστιτούτα όπως την Mayo Clinic, για να διερευνούν την περιοχή όπου ο πολύποδας αφαιρέθηκε ώστε να επιβεβαιώσουν ότι δεν υπάρχουν υπολειπόμενα προκαρκινικά κύτταρα στα χειρουργικά όρια. Αυτό μπορεί να προσδιοριστεί διερευνώντας αλλαγές στο χρώμα και μέγεθος του κυττάρου, στην εμφάνιση του πυρήνα και εάν τα κύτταρα είναι συνωστισμένα εξαιτίας μη φυσιολογικής αύξησης. Στη μελέτη, 75 ασθενείς υποβλήθηκαν σε στάνταρντ κολonosκόπηση και κατά την διαδικασία χρησιμοποιήθηκαν οι δύο μέθοδοι, η pCLE και η narrow band imaging για να προσδιοριστεί το ρίσκο των πολυπόδων για καρκίνο. Συνολικά, αφαιρέθηκαν 119 πολύποδες και εστάλησαν στο παθολογοανατομικό για ανάλυση. 81 πολύποδες ήταν προκαρκινικοί και 38 ήσαν καλοήθης. Και οι δύο μέθοδοι ήταν ισοδύναμες στην εξειδίκευση, δηλαδή είχαν την ίδια ικανότητα να ανιχνεύουν καλοήθης πολύποδες, αλλά το pCLE ήταν πολύ περισσότερο ευαίσθητο στην ανίχνευση προκαρκινικών πολυπόδων.

Η ομάδα συνεχίζει να δοκιμάζει το σύστημα pCLE στην κολonosκόπηση, και επίσης διερευνά τη χρήση του στην φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και στον οισοφάγο του Barrett. Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου απαιτούν συχνές βιοψίες του εντέρου για διερεύνηση όποιας ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου, και ο καθετήρας μπορεί να εξαλείψει πολλές από αυτές τις βιοψίες. Σε έναν ασθενή με αυτή τη νόσο συνήθως απαιτούνται 42 βιοψίες εντέρου κατά την διάρκεια μιας εξέτασης, όμως 1 στις 1000 βιοψίες παρουσιάζουν προκαρκινικές αλλαγές. Η δεδομένη ομάδα διεξάγει μια μελέτη με χρήση του pCLE, η οποία υποδεικνύει έως τώρα ότι μπορεί να μειωθεί σημαντικά η ανάγκη για πραγματοποίηση αυτών των βιοψιών.

Αντίστοιχα, δεδομένα της ίδιας ομάδας δείχνουν ότι το σύστημα καθετήρων μπορεί να μειώσει τις βιοψίες στον οισοφάγο του Barrett. Για να αποκλείσουν την διάγνωση καρκίνου, οι ιατροί συνήθως κάνουν βιοψία ανά τέσσερις ίντσες του οισοφάγου σε ασθενείς με οισοφάγο του Barrett.

Cancer/Oncology/Gastrointestinal News, 24/3/2010

Μια νέα μελέτη δείχνει ότι η εξέταση για του γονότυπους 16 και 18 του HPV ανιχνεύει προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου μήτρας που δεν ανιχνεύθηκαν μέσω του ΠΑΠ τεστ



Η Roche ανακοίνωσε ότι δεδομένα από τη μελέτη ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) - μια αμερικανική μελέτη καταγραφής άνω των 47.000 γυναικών-, υποδεικνύουν ότι οι δύο γονότυποι 16 και 18 του HPV μπορούν να αναγνωρίσουν τις γυναίκες εκείνες με προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου μήτρας που δεν ανιχνεύθηκαν μέσω του ΠΑΠ τεστ. Στη μελέτη, 1 στις 10 γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω, που είχαν θετικά αποτελέσματα για τους γονότυπους 16 και 18 HPV μέσω του cobas® 4800 HPV Test, είχαν προκαρκινικές

βλάβες τραχήλου της μήτρας παρόλο που το τεστ ΠΑΠ τους ήταν φυσιολογικό. Τα δεδομένα υποδεικνύουν τη σημασία της γονοτύπωσης του HPV στην ενίσχυση της ακρίβειας της αξιολόγησης του ρίσκου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ιδιαίτερα μέσω του screening των δύο υψηλότερων σε ρίσκο, γονοτύπων HPV (16 και 18), και υπογραμμίζουν τους περιορισμούς της στήριξης μόνο στο ΠΑΠ τεστ για την αναγνώριση γυναικών με προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας.

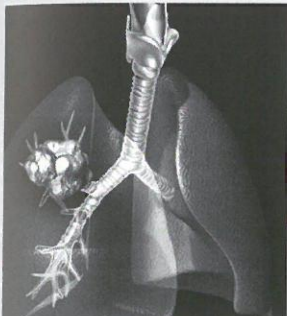
«Τα δεδομένα της ATHENA δείχνουν ότι γυναίκες θετικές για HPV 16 και 18 θα πρέπει απευθείας να προχωρούν σε πιο προσεκτική εξέταση του τραχήλου της μήτρας μέσω κολποσκόπησης. Το screening για υψηλού ρίσκου γονοτύπων HPV (16 και 18) παρέχει σημαντική πρόσθετη πληροφόρηση στο ΠΑΠ τεστ, και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ώστε να παρέχει προγνωστικές πληροφορίες για το ρίσκο μιας γυναίκας να αναπτύξει προκαρκινικές βλάβες ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας». Νεότερα δεδομένα από τη κλινική μελέτη ATHENA δείχνουν ότι γυναίκες θετικές σε HPV 16 και/ή 18 έσω του cobas® 4800 HPV Test, οι οποίες είχαν φυσιολογικό ΠΑΠ τεστ, είχαν το ίδιο ρίσκο ν' αναπτύξουν προκαρκινικές βλάβες τραχήλου της μήτρας όπως οι γυναίκες που ήταν θετικές για όποιο από τους 14 τύπους HPV υψηλού ρίσκου, με ένα απροσδιόριστο ΠΑΠ τεστ. Η τελευταία αναφερόμενη κλινική κατάσταση είναι ευρέως αποδεκτή ότι έχει ένα ρίσκο για προκαρκινικές βλάβες που δικαιολογεί άμεση διερεύνηση, υπογραμμίζοντας τη σημασία της εξέτασης για τους γονότυπους HPV 16 και 18 σε γυναίκες με φυσιολογικά ΠΑΠ τεστ.

«Η ATHENA είναι μια μελέτη ορόσημο επιδεικνύοντας πως η state of the art ιατρική διαγνωστική μπορεί να αντιμετωπίσει τους περιορισμούς του screening του τραχήλου της μήτρας μέσω ΠΑΠ τεστ μόνο. Αν περισσότερες γυναίκες εξετάζονταν για υψηλού ρίσκου γονοτύπων HPV, ειδικά των γονοτύπων 16 και 18, περισσότερες προκαρκινικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας θα ανιχνεύονταν και θα αντιμετωπίζονταν νωρίτερα. Αυτό θα απέτρεπε την εξέλιξη σε καρκίνο και τελικά θα έσωζε ζωές»

Σχετικά με την μελέτη ATHENA: Η μελέτη της Roche για το cobas® 4800 HPV Test είναι η μεγαλύτερη μελέτη καταγραφής στις ΗΠΑ, περισσότερων από 47.000 γυναικών. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να δώσει απαντήσεις σε τρέχοντα ιατρικά και επιστημονικά ερωτήματα σχετικά με τη σημασία της εξέτασης για γονότυπους HPV υψηλού ρίσκου στα πλαίσια του screening για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και για να παράσχει κλινικές πληροφορίες για τους δεδομένους γονότυπους HPV οι οποίοι θέτουν τις γυναίκες σε υψηλότερο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Cervical Cancer/HPV vaccines News 9/7/2010

Υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης Β6 (συνήθη αμινοξέα) συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος



Σύμφωνα με μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό JAMA, και η οποία περιλάμβανε 400.000 συμμετέχοντες, άτομα με υψηλότερα επίπεδα αίματος της βιταμίνης Β6 και του βασικού αμινοξέος μεθειονίνης, είχαν ένα χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος, συμπεριλαμβανομένου των ατόμων που ήταν καπνιστές ή πρώην καπνιστές.

Προηγούμενη έρευνα έχει υποδείξει ότι η έλλειψη βιταμινών Β μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα για βλάβες του DNA και για ακόλουθες γονιδιακές μεταλλάξεις. Δεδομένης της εμπλοκής τους στην διατήρηση της ακεραιότητας του DNA και στην γονιδιακή έκφραση, αυτά τα θρεπτικά συστατικά κα-

τέχουν δυνητικά ένα σημαντικό ρόλο στην αναστολή της ανάπτυξης του καρκίνου, και προσφέρουν την δυνατότητα τροποποίησης του ρίσκου για καρκίνο μέσω διατροφικών αλλαγών. Επίσης, έλλειψη των βιταμινών Β σε διατροφικό επίπεδο είναι υψηλή σε πολλούς δυτικούς πληθυσμούς.

Στη δεδομένη μελέτη διερευνήθηκαν τα επίπεδα των βιταμινών Β και της μεθειονίνης σε δείγματα ορού προερχόμενα από τη μελέτη European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), εις την οποία εισήλθαν κατά το διάστημα 1992 έως 2000 519.978 άτομα από 10 Ευρωπαϊκές χώρες, και από τους οποίους οι 385.747 έδωσαν αίμα. Έως το 2006, καταγράφησαν 899 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονος, και 1.770 συμμετέχοντες από την ομάδα ελέγχου αντιστοιχήθηκαν σε ατομική βάση κατά χώρα, φύλλο, χρονολογία γεννήσεως, και ημερομηνία συλλογής αίματος.

Μετά από ανάλυση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονος σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης και με την μετατροπή διαφόρων παραγόντων, οι υπεύθυνοι παρατήρησαν ένα χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος μεταξύ των συμμετεχόντων με αυξανόμενα επίπεδα Β6. Ένα χαμηλότερο ρίσκο παρατηρήθηκε επίσης στα άτομα με αυξανόμενα επίπεδα μεθειονίνης. Παρόμοιες και συμβατές μειώσεις του ρίσκου παρατηρήθηκαν σε άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, σε πρώην καπνιστές και τρέχοντες καπνιστές, υποδεικνύοντας ότι τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονταν από τον παράγοντα του καπνίσματος. Η έκταση του ρίσκου ήταν, επίσης, σταθερή κατά την, συνεχώς αυξανόμενη, διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων, υποδεικνύοντας ότι οι συσχετισμοί δεν αιτιολογούνταν από προκλινική νόσο.

Όταν οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν βάσει των μέσων επιπέδων ορού μεθειονίνης και Β6, η ύπαρξη επιπέδων και των δύο, πάνω από το μέσο, συσχετίστηκε με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος, συνολικά. Ένα μέτρια χαμηλότερο ρίσκο παρατηρήθηκε για αυξανόμενα επίπεδα φυλλικού οξέος, παρόλο που αυτή η συσχέτιση περιορίστηκε σε πρώην και τρέχοντες καπνιστές, και δεν παρατηρήθηκε σε άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ τους.

Σχολιάζοντας οι μελετητές αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τιμές ορού των Β6 και της μεθειονίνης άνω του μέσου, οι οποίες αξιολογήθηκαν κατά μέσο όρο μια 5ετία πριν την έναρξη της νόσου, σχετίζονται με μια μείωση του ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονος, τουλάχιστον της τάξεως του 50%. Μια επιπλέον συσχέτιση, επίσης παρατηρήθηκε για τα επίπεδα ορού του φυλλικού οξέος, τα οποία όταν συνδυάστηκαν με αυτά της Β6 και της μεθειονίνης, συσχετίστηκαν με μείωση του ρίσκου για καρκίνο του πνεύμονος κατά δύο τρίτα.

Lung cancer/Nutrition/Diet News, 18/6/2010

Συσχέτιση του συνολικού όγκου και της επιθετικότητας του καρκινώματος με το βάρος των ασθενών με καρκίνο του προστάτη

Αναλύοντας δεδομένα από 3.327 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ρομποτική αφαίρεση καρκίνου του προστάτη, ερευνητές από το νοσοκομείο Henry Ford του Ντιτρόιτ, παρατήρησαν ότι ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος ή με τον υψηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος, είχαν μεγαλύτερους όγκους. Η μελέτη διήρκεσε έξι έτη και παρουσιάστηκε στο συνέδριο της American Urology Association το 2010.

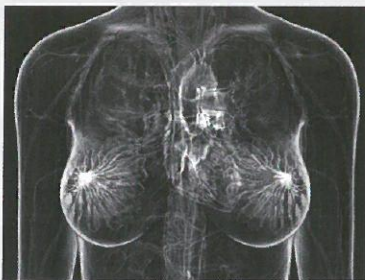
Ο υπεύθυνος της μελέτης αναφέρει ότι καθώς αυξανόταν ο Δείκτης Μάζας Σώματος, αυξανόταν ταυτόχρονα και το μέγεθος του όγκου. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, η ύπαρξη μεγαλύτερου μεγέθους όγκου μπορεί να συμβάλει στην επιθετική φύση της νόσου σε άνδρες με υψηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος.

Η ερευνητική ομάδα με βάση τη καταδεικνυόμενη συσχέτιση μεταξύ επιθετικής νόσου και υψηλότερου Δείκτη Μάζας Σώματος, διερεύνησε το εάν συγκεκριμένα το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία επηρεάζει το μέγεθος του όγκου στον καρκίνο του προστάτη. Η μελέτη διήρκεσε από τον Οκτώβριο του 2001 έως τον Οκτώβριο του 2007. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις εξής κατηγορίες σύμφωνα με τον Δείκτη μάζας Σώματος: 24.9 ή λιγότερο (φυσιολογικοί ή ελλιποβαρείς), 25-29.9 (υπέρβαροι), 30-34.9 (παχύσαρκοι) και 40 και άνω (νοσηρά παχύσαρκοι). Σε κάθε κατηγορία η μέση ηλικία ήταν 60 ετών.

Μετά την αφαίρεση του όγκου τους, κάθε άτομο ζυγίζόταν και συγκρινόταν με μια κατηγοριοποιημένη βάση δεδομένων για το βάρος του προστάτη. Για κάθε κατηγορία ατόμων με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος, παρατήρησαν ότι το σωματικό βάρος του ασθενούς συσχετιζόταν άμεσα με το μέγεθος του όγκου (όσο χαμηλότερο το βάρος του ασθενούς, τόσο μικρότερο το μέγεθος του όγκου, κτλ).

Prostate cancer/Obesity News, 3/6/2010

Συσχέτιση της ασπιρίνης με αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού



Μια νέα μελέτη υποδεικνύει ότι η τακτική κατανάλωση ασπιρίνης συνδέεται με αυξημένη επιβίωση μετά από διάγνωση καρκίνου του μαστού και με ένα χαμηλότερο ρίσκο για υποτροπή της νόσου. Εν τούτοις, καθώς αυτή είναι μια μελέτη επιτήρησης και όχι κλινική μελέτη, οι ερευνητές προτείνουν να μην χρησιμοποιούνται αυτά τα δεδομένα για λήψη ασπιρίνης ως μέσου αύξησης της επιβίωσης και πρόληψης της υποτροπής στον καρκίνο του μαστού. Η δεδομένη μελέτη δημοσιεύτηκε on line στο περιοδικό Journal of Clinical Oncology.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναφέρει ότι η ασπιρίνη μπορεί σημαντικά να μειώσει το ρίσκο εξάπλωσης του καρκίνου και του θανάτου από αυτόν σε γυναίκες που έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά για καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Προηγούμενες μελέτες σε ζώα και εργαστηριακές καλλιέργειες έχουν υποδείξει ότι η ασπιρίνη μπορεί να μειώνει το ρίσκο της εξάπλωσης του καρκίνου του μαστού.

Στην παρούσα μελέτη οι υπεύθυνοι ήθελαν να διερευνήσουν εάν η χρήση της ασπιρίνης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού μπορούσε να μειώσει το ρίσκο θανάτου από τον καρκίνο. Γι' αυτή την προοπτική μελέτη επιτήρησης, διερεύνησαν δεδομένα από 4.164 γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη Nurses'

Health Study. Οι συμμετέχουσες, οι οποίες προέρχονταν από όλες τις πολιτείες των ΗΠΑ, είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού σταδίου I, II ή III μεταξύ του 1976 και 2002 και παρακολουθήθηκαν έως τον Ιούνιο του 2006 ή μέχρι το θάνατό τους. Ανέλυσαν τα δεδομένα προς εύρεση οποιασδήποτε συσχέτισης μεταξύ ρίσκου θνητότητας από καρκίνο του μαστού και ημερών χρήσης ασπιρίνης ανά εβδομάδα (μέτρηση ως 0, 1, 2-5, ή 6-7 ημέρες ανά εβδομάδα). Τα δεδομένα αξιολογήθηκαν τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη διάγνωση και ενημερώθηκαν.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

- 341 από τις συμμετέχουσες απεβίωσαν από καρκίνο του μαστού
- Η χρήση της ασπιρίνης συσχετίστηκε με ένα μειωμένο ρίσκο για θάνατο από καρκίνο του μαστού επιδεικνύοντας μια σημαντική γραμμική τάση (όσες περισσότερες ημέρες με χρήση ασπιρίνης την εβδομάδα, τόσο χαμηλότερο το ρίσκο θανάτου)
- Μετά την προσαρμογή για δυνητικούς συνεπιδρώντες παράγοντες (συμπεριλαμβανομένου των δημογραφικών και της διατροφής) σε σύγκριση με μη χρήση, το σχετικό ρίσκο θανάτου από καρκίνο του μαστού μετά λήψης ασπιρίνης την 1η ημέρα ανά εβδομάδα ήταν 1.07 (95% CI, 0.70-1.63), για 2-5 ημέρες ανά εβδομάδα 0.29 (95% CI, 0.06-0.52), και για 6-7 ημέρες την εβδομάδα 0.36 (95% CI, 0.24-0.54) με το τεστ για γραμμική τάση, $p < .001$.
- Αυτή η συσχέτιση δεν διέφερε κατά το στάδιο καρκίνου του μαστού, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, δείκτη μάζας σώματος, ή κατάσταση υποδοχέων οιστρογόνων.
- Υπήρχαν παρόμοια ευρήματα για το ρίσκο μακρινής υποτροπής του καρκίνου του μαστού.
- Για μακρινή υποτροπή, τα προσαρμοσμένα σχετικά ρίσκα για 1, 2-5, και 6-7 ημέρες την εβδομάδα με χρήση ασπιρίνης, ήταν αντίστοιχα 0.91 (95% CI, 0.62 - 1.33), 0.40 (95% CI, 0.24 - 0.65), και 0.57 (95% CI, 0.39 - 0.82) με τεστ για τάση, $p = .03$.

Breast Cancer/ Cancer/Oncology News, 17/2/2010

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΡΟΟΔΟΙ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΓΙΑ ΤΟ 2010: ΕΤΗΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΗΣ AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

¹Β. Αλιβιζάτος, ²Μ. Σουγλέρη,
³Β. Γιαννακόπουλος, ²Π. Γκινόπουλος

¹Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

²Μ.ΧΜΘ- Ογκολογικό, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος
Ανδρέας»

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ετήσια αναφορά της American Society of Clinical Oncology (ASCO) για το έτος 2010, υπογραμμίζει 53 από τις πιο σημαντικές μελέτες εκ των οποίων οι 12 θεωρούνται από τους συντάκτες ως κύρια επιτεύγματα. Οι μελέτες αφορούν προόδους στην αντιμετώπιση δύσκολων καρκίνων, όπως αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος και σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, στοχευμένες θεραπείες και εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως ο νέος αναστολέας του ALK στον καρκίνο του πνεύμονος και μια νέα στοχευμένη θεραπεία για το προχωρημένο μελάνωμα, και εγκρίσεις νέων φαρμάκων.

Επίσης, σε επίπεδο πρόληψης και screening του καρκίνου, οι μελέτες του 2010 παρείχαν στατιστικά δεδομένα για μείωση των συνολικών ποσοστών επίπτωσης και θνητότητας από καρκίνο, στις ΗΠΑ, και νέα στοιχεία για το screening του καρκίνου του πνεύμονος, του παχέως εντέρου και του μαστού, εκ των οποίων, αυτά που αναφέρονται στον καρκίνο του μαστού, προκάλεσαν ουσιαστική αντιπαράθεση.

CLINICAL CANCER ADVANCES 2010: ANNUAL REPORT FROM THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

¹V. Alivizatos, ²M. Sougleri,
³V. Giannakopoulos, ²P. Ginopoulos

¹Surgery Clinic, General Hospital of Patras
"St Andreas"

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

³Dept of Internal Medicine, General Hospital of
Patras "St Andreas"

ABSTRACT

The 2010 annual report of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) highlights 53 of the most significant studies, including 12 that the editors consider major advances.

Studies concern advances in hard-to-treat cancers, i.e. survival improvement for patients with metastatic pancreatic cancer and for patients with advanced ovarian cancer; targeted therapies and personalized treatment, i.e. a novel ALK inhibitor for lung cancer and new targeted therapy for advanced melanoma; and new drug approvals.

Also, studies reported in 2010 on cancer prevention and screening, offered statistical data on cancer incidence and death rates decline in U.S., and new data on lung, colorectal and breast cancer screening, of which the latter, raised substantial controversy.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Συνεχίζεται η σημαντική πρόοδος ενάντια στον καρκίνο του μαστού, ο οποίος είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες στις ΗΠΑ. Πλέον, οι γυναίκες επιβιώνουν περισσότερο, με πολύ καλύτερη ποιότητα ζωής ως αποτέλεσμα διαφόρων βελτιώσεων στις χειρουργικές, χημειοθεραπευτικές και ακτινοθεραπευτικές προσεγγίσεις. Πρόσφατα στοιχεία για μοριακά μονοπάτια, σημαντικά για την συμπεριφορά δεδομένων καρκίνων του μαστού και η περαιτέρω ταξινόμηση των καρκίνων του μαστού βάσει γενωμικών προφίλ (σε αντίθεση με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά) αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την προαγωγή της κατανόησης και αντιμετώπισης της νόσου. Υπάρχουν, βέβαια, ακόμα, πολλές προκλήσεις όπως είναι δεδομένες μορφές καρκίνου του μαστού που συνεχίζουν να είναι δύσκολες στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

Σημαντικά επιτεύγματα που πραγματοποιήθηκαν κατά το 2010 περιλαμβάνουν καλύτερες ακτινοθεραπευτικές προσεγγίσεις για νόσο πρώιμου σταδίου, έναν νέο χημειοθεραπευτικό παράγοντα για γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, οι οποίες παρουσιάζουν πρόοδο νόσου παρά τις όποιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, και νέες πληροφορίες για τον πιο αποτελεσματικό, ελάχιστο παρεμβατικό τρόπο ανίχνευσης της εξάπλωσης του καρκίνου στους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

Κύρια επιτεύγματα

Οι βραχύτερες ακτινοθεραπευτικές συνεδρίες είναι εξίσου αποτελεσματικές στην πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Η ακτινοβολία όλου του μαστού μετά από χειρουργείο διατήρησης του μαστού, μειώνει σημαντικά τους θανάτους από καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με το χειρουργείο μόνον. Ακόμα και σήμερα, το 30% των γυναικών που υποβάλλεται σε τέτοιο χειρουργείο, στην Βόρειο Αμερική, δεν επιλέγονται για ακτινοθεραπεία, εν μέρει λόγω της διαδικασίας της ακτινοθεραπείας.

Το 2010, Καναδοί ερευνητές αναφέρουν ότι μια βραχύτε-

ρη, τριών εβδομάδων συνεδρία με υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας (hyperfractionated) μπορεί να είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η καθιερωμένη συνεδρία 5 εβδομάδων για γυναίκες με νόσο πρώιμου σταδίου¹. Μετά την πάροδο των 10 ετών, το ρίσκο τοπικής υποτροπής σε 622 γυναίκες, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το βραχύτερο σχήμα, ήταν 6.2% σε σύγκριση με το 6.7% που παρατηρήθηκε σε 612 γυναίκες που έλαβαν το στανταρντ σχήμα ακτινοθεραπείας. Επίσης, το 71.3% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο στανταρντ σχήμα είχαν καλά ή και άριστα αισθητικά αποτελέσματα, μετά τα 10 χρόνια, σε σύγκριση με το 69.8% των γυναικών που έλαβαν το βραχύτερο σχήμα.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Η αφαίρεση λιγότερων λεμφαδένων σε καρκίνο του μαστού με θετικό λεμφαδένα φρουρό δεν διακυβεύει την επιβίωση. Συνήθως οι χειρουργοί, επί ανίχνευσης φρουρού λεμφαδένα, αφαιρούν περαιτέρω αριθμό μασχαλιαίων λεμφαδένων για την διερεύνηση εξάπλωσης της νόσου σε αυτούς. Παρόλο που αυτό, έχει αποδειχθεί να ελέγχει την εξάπλωση του καρκίνου του μαστού, τοπικά, η επίδρασή του στην επιβίωση είναι αμφιλεγόμενη. Νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι παρά την παρουσία καρκίνου στον φρουρό λεμφαδένα, η αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων μπορεί να μην επιφέρει κάποιο όφελος επιβίωσης.

Στην μεγαλύτερη μελέτη φάσεως III που έγινε έως σήμερα και είναι εις γνώση μας, για την αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων σε γυναίκες με θετικό φρουρό λεμφαδένα, οι ερευνητές τυχαιοποίησαν σε δύο ομάδες 891 γυναίκες με κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες, με λιγότερους από τρεις θετικούς φρουρούς λεμφαδένες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργείο διατήρησης του μαστού και σε ακτινοθεραπεία². Στην πρώτη ομάδα πραγματοποιήθηκε περαιτέρω βιοψία φρουρού λεμφαδένα και στην

δεύτερη ομάδα πραγματοποιήθηκε βιοψία φρουρού λεμφαδένα και εκτομή μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Μετά από μια μέση παρακολούθηση των έξι ετών, οι

Πρόσφατα στοιχεία για μοριακά μονοπάτια, σημαντικά για την συμπεριφορά δεδομένων καρκίνων του μαστού και η περαιτέρω ταξινόμηση των καρκίνων του μαστού βάσει γενωμικών προφίλ (σε αντίθεση με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά) αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την προαγωγή της κατανόησης και αντιμετώπισης της νόσου

ερευνητές παρατήρησαν ότι δεν υπήρχε όφελος επιβίωσης από την αφαίρεση περισσότερων λεμφαδένων. Η 5-ετής επιβίωση για τις γυναίκες στις οποίες αφαιρέθηκαν περαιτέρω λεμφαδένες ήταν 91.9% σε σύγκριση με το 92.5% των γυναικών στις οποίες αφαιρέθηκε μόνο ο φρουρός λεμφαδένας. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου, ήταν επίσης παρόμοια (82.2% για τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε περαιτέρω μασχαλαία λεμφαδεκτομή σε σύγκριση με το 83.8% των γυναικών στις οποίες αφαιρέθηκε μόνο ο φρουρός λεμφαδένας). Η μελέτη έκλεισε νωρίτερα εξαιτίας της χαμηλότερης, από την αναμενόμενη, συμμετοχής, και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Εντούτοις, τα αποτελέσματά της εγείρουν την δυνατότητα, εκ του ασφαλούς, να μην προχωρούν οι ιατροί σε περαιτέρω λεμφαδενική εκτομή, σε επιλεγμένα άτομα όπως οι ηλικιωμένες και γυναίκες με δεδομένες συνοδές καταστάσεις ή νόσους.

Νέο φάρμακο που βασίζεται σε χημικό θαλάσσιου σπόγγου βελτιώνει την συνολική επιβίωση στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού ευδύνεται για περίπου 40.000 θανάτους γυναικών, ετησίως, στις ΗΠΑ, χωρίς δυστυχώς να υπάρχει αποτελεσματική αντιμετώπιση. Για πρώτη φορά, καθ' όσον γνωρίζουμε, ερευνητές παρατήρησαν ότι ο χημιοθεραπευτικός παράγοντας eribulin mesylate (ένας νέος τύπος αναστολέα μικροσωληναρίου, το οποίο είναι ανάλογο ενός χημικού που προέρχεται από θαλάσσιο σπόγγο), βοηθά ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο να επιβιώνει περαιτέρω σε σύγκριση με ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με άλλες στάνταρντ θεραπείες βάσει επιλογής του ιατρού.

Η διεθνής μελέτη φάσεως III, η οποία ονομάζεται EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus Eribulin E7389), αναφέρει ότι γυναίκες οι οποίες έλαβαν eribulin είχαν μια μέση συνολική επιβίωση των 13.1 μηνών σε σύγκριση με 10.7 μήνες των γυναικών που έλαβαν θεραπεία βάσει επιλογής του ιατρού τους³.

Η διεθνής μελέτη φάσεως III, η οποία ονομάζεται EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus Eribulin E7389), αναφέρει ότι γυναίκες οι οποίες έλαβαν eribulin είχαν μια μέση συνολική επιβίωση των 13.1 μηνών σε σύγκριση με 10.7 μήνες των γυναικών που έλαβαν θεραπεία βάσει επιλογής του ιατρού τους³

Μετά 1 έτος, το 53.9% των ασθενών που έλαβαν eribulin επιβίωσε, σε σύγκριση με το 43.7% των γυναικών που έλαβαν θεραπεία βάσει της επιλογής του ιατρού τους. Τα αποτελέσματα μπορούν δυνητικά

να καθιερώσουν το eribulin ως μια νέα στάνταρντ θεραπεία γι' αυτή την ομάδα των ασθενών.

Δεν είναι απαραίτητη η ανοσοϊστοχημία στην εύρεση μικρομεταστάσεων στον μυελό των οστών και στους φρουρούς λεμφαδένες.

Για την ανίχνευση μικρομεταστάσεων του καρκίνου του μαστού, χρησιμοποιείται συχνά ανοσοϊστοχημική εξέταση, με σκοπό την πρόβλεψη του ρίσκου υποτροπής και την καθοδήγηση στις θεραπευτικές επιλογές. Εντούτοις, μια μεγάλη μελέτη επιτήρησης γυναικών με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, αναφέρει ότι η χρήση ανοσοϊστοχημείας στην εύρεση μικρομεταστάσεων στον μυελό των οστών και στους φρουρούς λεμφαδένες δεν έχει κάποια επίδραση στην επιβίωση⁴. Τα αποτελέσματα αυτά, αμφισβητούν την συχνή χρήση ανοσοϊστοχημείας, από την οποία θα μπορούσαν και να εξοικονομηθούν χρήματα αλλά και οι γυναίκες να μην υποβάλλονται σε δυνητικά περιπτές θεραπείες, οι οποίες συνιστούνται με βάση αυτές τις εξετάσεις.

Σε αυτό το πλαίσιο, σε μια πολυκεντρική μελέτη, ερευνητές εξέτασαν την δυνητική κλινική σημασία του καρκίνου που ανιχνεύθηκε στον μυελό των οστών και στο φρουρό λεμφαδένα, μέσω ανοσοϊστοχημείας, σε περισσότερες από 5.500 γυναίκες με νόσο πρώιμου σταδίου και κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες. Όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε βιοψίες του φρουρού λεμφαδένα και σε αναρρόφηση του μυελού των οστών προς διερεύνηση μικρομεταστάσεων. Όσες είχαν αρνητικά αποτελέσματα μέσω των στάνταρντ παθολογοανατομικών εξετάσεων διερευνήθηκαν περαιτέρω με ανοσοϊστοχημεία. Η στάνταρντ παθολογοανατομική εξέταση ανίχνευσε νόσο σε 23.9% των φρουρών λεμφαδένων και η ανοσοϊστοχημεία ανίχνευσε περαιτέρω ένα 10.5%.

Παρά το γεγονός ότι η ανοσοϊστοχημεία ανίχνευσε περαιτέρω τη νόσο, το ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης ήταν στατιστικά παρόμοιο μεταξύ των δύο ομά-

δων. Στην ομάδα με την ανοσοϊστοχημεία, το 95.1% των γυναικών με θετικούς φρουρούς λεμφαδένες επιβίωσε 5 έτη σε σύγκριση με το 92.8% των γυναικών με θετικούς λεμφαδένες που ανιχνεύθηκαν μέσω στάνταρντ παθολογοανατομίας. Για τις ασθενείς

με μεταστάσεις στο μυελό των οστών που ανιχνεύθηκαν μέσω ανοσοϊστοχημείας, η μέση 5ετής συνολική επιβίωση ήταν χαμηλότερη (90.2% σε σύγκριση με το 95.1% για γυναίκες με αρνητικά, για τον μυελό των οστών, αποτελέσματα βάσει ανοσοϊστοχημείας) και στατιστικά σημαντική. Παρότι η ανίχνευση μεταστάσεων στο μυελό των οστών μέσω ανοσοϊστοχημείας αναγνώρισε ασθενείς με αυξημένο ρίσκο θανάτου, δεν ήταν προγνωστική για την συνολική επιβίωση όπως παρατηρήθηκε στα πλαίσια πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

Ο αρνητικός λεμφαδένας φρουρός επαρκεί για την επιβεβαίωση απουσίας εξάπλωσης του καρκίνου. Τα τελευταία χρόνια, είναι καθιερωμένη η πρακτική διερεύνησης του φρουρού λεμφαδένα στο μαστό για πιθανή παρουσία της νόσου εκεί. Αυτή η διαδικασία μπορεί να αποτρέψει την ανάγκη μασχαλιαίας λεμφαδεκτομής σε γυναίκες που δεν έχουν ψηλαφητή νόσο ή ενδείξεις για εξάπλωση της νόσου στον λεμφαδένα. Η μασχαλιαία λεμφαδεκτομή μπορεί να προκαλέσει άλγος, οίδημα και ουλές.

Η μελέτη National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project τυχαιοποίησε 5.611 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες σε αφαίρεση φρουρού λεμφαδένα και μασχαλιαίων λεμφαδένων (ομάδα 1) ή σε αφαίρεση μόνο του φρουρού λεμφαδένα και σε περίπτωση παρουσίας νόσου, αφαίρεση και των μασχαλιαίων λεμφαδένων (ομάδα 2)⁵. Από τις 5.611 γυναίκες, μόνο οι 3.989 των ομάδων 1 και 2, με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό παρακολούθηθηκαν, κατά μέσο όρο, για 95 μήνες. Οι ερευνητές δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τοπική και περιοχική υποτροπή ή στην συνολική επιβίωση μεταξύ των ομάδων 1 και 2.

μελέτη φάσεως II, στην οποία συμμετείχαν 250 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, είναι η πρώτη που επιδεικνύει μια σημαντική βελτίωση της επιβίωσης σε αυτόν το πληθυσμό. Η μελέτη αναφέρει ότι 1ης γραμμής θεραπεία με FOLFIRINOX - συνδυασμός των χημειοθεραπευτικών παραγόντων φλουορουρακίλη, λευκοβορίνη, ιρινοτεκάνη και οξαλιπλάτινα - επέφερε καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με την στάνταρντ μονοθεραπεία με γεμισπαβίνη.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Σημαντική πρόοδος που επιτελέστηκε κατά το 2010, περιλαμβάνει δύο μελέτες που δείχνουν πρόοδο έναντι δύο τύπων μεταστατικού καρκίνου του παγκρέατος, και αναφορές που δείχνουν μια

δυναμική αξία στην ανάλυση γονιδιακών μεταλλάξεων στους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους και στο μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου.

Κύρια επιτεύγματα

Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία βελτιώνει εντυπωσιακά την επιβίωση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος είναι ιδιαίτερα επιθετικό και συχνά ανιχνεύεται αφότου εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς που διαγιγνώσκονται με παγκρεατικό καρκίνο σταδίου IV είναι περιορισμένες, καθιστώντας έτσι την θεραπευτική του αντιμετώπιση δύσκολη.

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως II, στην οποία συμμετείχαν 250 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος, είναι η πρώτη που επιδεικνύει μια σημαντική βελτίωση της επιβίωσης σε αυτόν το πληθυσμό. Η μελέτη αναφέρει ότι 1ης γραμμής θεραπεία με FOLFIRINOX - συνδυασμός των χημειοθεραπευτικών παραγόντων φλουορουρακίλη, λευκοβορίνη, ιρινοτεκάνη και οξαλιπλάτινα - επέφερε καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με την στάνταρντ μονοθεραπεία με γεμισπαβίνη. Η μελέτη σταμάτησε νωρίς, σε ενδιάμεση ανάλυση, με βάση αυτά τα θετικά αποτελέσματα.

Η μέση συνολική επιβίωση για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με FOLFIRINOX ήταν 11.1 μήνες σε σύγκριση με 6.8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν γεμισπαβίνη, καταγράφοντας το μακροβιότερο όφελος επιβίωσης, κατά την γνώση μας, σε κλινική μελέτη για τον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος. Περίπου το 48% των ασθενών που έλαβαν FOLFIRINOX επιβίωσαν στο 1 έτος σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που είχαν λάβει γεμισπαβίνη.

Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν FOLFIRINOX είχαν διπλάσια επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Τέλος, η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν 6.4 μήνες για την ομάδα που έλαβε το FOLFIRINOX και 3.3 μήνες για αυτούς που έλαβαν γεμισταβίνη. Παρόλο που οι παρενέργειες ήταν συχνές στην ομάδα με το FOLFIRINOX, δεν ήταν τόσο σοβαρές ώστε να οδηγήσουν στην διακοπή της θεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν FOLFIRINOX διατήρησαν περισσότερο την ποιότητα ζωής τους, παρόλο που οι τοξικότητες ήταν υψηλότερες σε σχέση με την γεμισταβίνη.

Αξιοσημείωτα επιτεύγματα

Η σουνιτινίμη (sunitinib) επιβραδύνει την εξάπλωση του καρκίνου σε ασθενείς με παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους.

Μια διεθνής μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με προχωρημένους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους είχαν διπλάσια επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου όταν αντιμετωπίστηκαν με τον αναστολέα τυροσινικής κινάσης, σουνιτινίμη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν placebo. Οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι, οι οποίοι ενίοτε εκκρίνουν υπερβολικές ποσότητες διαφόρων ορμονών, αποτελούν μόνο το 5% όλων των όγκων του παγκρέατος, και αναπτύσσονται πιο αργά από το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη φάσεως III, 171 ασθενείς που παρουσίαζαν πρόοδο νόσου στους τελευταίους 12 μήνες, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε σουνιτινίμη είτε placebo⁷. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποστηρικτική φροντίδα, η οποία περιλάμβανε αντιεμετική αγωγή, διατροφική υποστήριξη και αντιβιοτικά για τις λοιμώξεις. Συνολικά, οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε την σουνιτινίμη είχαν περισσότερες πιθανότητες να επιβιώσουν μετά την πάροδο 6 μηνών σε σύγκριση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν σε placebo (92.6% έναντι 85.2%). Οι ερευνητές επίσης αναφέρουν ότι η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε σουνιτινίμη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo (11.4 έναντι 5.5 μήνες). Η μελέτη σταμάτησε νωρίτερα ως αποτέλεσμα της

ανωτερότητας της σουνιτινίμης έναντι του placebo. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η σουνιτινίμη μπορεί να καθυστερήσει την πρόοδο της νόσου και να βοηθήσει στην περαιτέρω επιβίωση των ασθενών.

Η κατάσταση του BRAF ως προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης με χημειοθεραπεία συνσεταιυξιμάμμη (cetuximab) στον μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου. Δύο μεγάλες μελέτες, η CRYSTAL (Cetuximab Combined With Irinotecan in First - Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) και η OPUS (Oxaliplatin and Cetuximab in First -Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer), έδειξαν ότι η προσθήκη της σετουξιμάμης στην αρχική χημειοθεραπεία βελτιώνει τα αποτελέσματα σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία μόνη της, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου, οι οποίοι δεν έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS.

Σε μια ανάλυση κατά την παρακολούθηση, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν δεδομένα και από τις δύο μελέτες (οι οποίες περιλάμβαναν 1.645 ασθενείς, ενώ τα αξιολογήσιμα δείγματα ήταν 1.378) και αξιολόγησαν τα δεδομένα με βάση την κατάσταση μετάλλαξης των γονιδίων BRAF και KRAS⁸. Οι ερευνητές είδαν ότι η προσθήκη της σετουξιμάμης στην χημειοθεραπεία βελτιώνει τα αποτελέσματα για όλους τους ασθενείς με φυσιολογικές μορφές KRAS, ανεξάρτητα από την κατάσταση BRAF και ότι οι ασθενείς με φυσιολογικές μορφές και του KRAS και του BRAF ωφελήθηκαν τα μέγιστα.

Η μέση επιβίωση για τους ασθενείς με φυσιολογικό KRAS και BRAF, οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία και σετουξιμάμμη ήταν 24.8 μήνες σε σύγκριση με τους 21.1 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Για τους ασθενείς με φυσιολογικές μεταλλάξεις KRAS και BRAF, η προσθήκη της σετουξιμάμης αύξησε τη μέση επιβίωση από 9.9 σε 14.1 μήνες. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις BRAF είναι προγνωστικές (ασθενείς των οποίων οι όγκοι ενέχουν μεταλλάξεις BRAF, έχουν σημαντικά λιγότερη επιβίωση ελεύθερης

νόσου και συνολική επιβίωση). Πάντως, ασθενείς με ένα φυσιολογικό γονίδιο KRAS και μια μετάλλαξη BRAF φαί-

έδειξαν ότι η προσθήκη της σετουξιμάμης στην αρχική χημειοθεραπεία βελτιώνει τα αποτελέσματα σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία μόνη της, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου, οι οποίοι δεν έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS.

νεται να ωφελούνται από την σετουξιμάμπη, και οι θεραπευτικές αποφάσεις σχετικά με την χρήση σετουξιμάμπης δεν θα πρέπει να γίνονται βάσει της παρουσίας μεταλλάξεων BRAF.

Μεταλλάξεις γαστρεντερικών στρωματικών όγκων οι οποίες προβλέπουν το ρίσκο υποτροπής μπορεί να καθοδηγούν τις θεραπευτικές επιλογές. Μια μελέτη του American College of Surgeons Oncology Group (εξ όσον γνωρίζουμε, η μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους [GIST], οι οποίοι παρακολούθηθηκαν προοπτικά μετά το χειρουργείο), αναφέρει ότι ασθενείς των οποίων τα καρκινικά κύτταρα έχουν δεδομένες γονιδιακές μεταλλάξεις βρίσκονται σε υψηλότερο ρίσκο υποτροπής και έχουν περισσότερες πιθανότητες να ωφεληθούν από επικουρική θεραπεία με τον αναστολέα τυροσινικής κινάσης, ιματινίμη (imatinib)⁹. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ανάλυση των μεταλλάξεων του GIST μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση επιλογής θεραπευτικών στρατηγικών μετά το χειρουργείο.

Προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει ότι η θεραπεία με ιματινίμη για 1 έτος μετά το χειρουργείο παρατείνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς υποτροπή σε ασθενείς με GIST σε σύγκριση με ασθενείς με GIST που έλαβαν placebo. Σε αυτή τη μελέτη, οι ερευνητές ανέλυσαν μοριακά και άλλα χαρακτηριστικά του όγκου σε 513 ασθενείς με GIST, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ιματινίμη ή placebo. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι υψηλός μιτωτικός δείκτης, η θέση του λεπτού εντέρου και το μεγάλο μέγεθος του όγκου συσχετίστηκαν με χειρότερη επιβίωση ελεύθερης υποτροπής. Ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν μεταλλάξεις στο εξόνιο 11 και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν επικουρικά με ιματινίμη, είχαν σημαντικά λιγότερες πιθανότητες για υποτροπή της νόσου μέσα στην 2ετία σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν placebo: το 91% αυτών με μεταλλάξεις στο εξόνιο 11 ήσαν ελεύθεροι υποτροπής σε σύγκριση με το 65%. Ομοίως, ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο PDGFRA, είχαν λιγότερες πιθανότητες για υποτροπή όταν αντιμετωπίζονταν με ιματινίμη. Αντίθετα, η ιματινίμη

δεν φάνηκε να επηρεάζει την υποτροπή σε ασθενείς με «άγριο τύπο» όγκους.

Η κατάσταση του BRAF, η θέση του όγκου, ο χρόνος έως την υποτροπή βοηθούν στην πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης μετά από υποτροπή καρκίνου του παχέως εντέρου.

Ερευνητές έχουν ήδη αξιολογήσει την προγνωστική αξία οκτώ επιλεγμένων μοριακών δεικτών για την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής, στα στάδια II και III του καρκίνου του παχέως εντέρου. Σε αυτή τη μελέτη, διερεύνησαν την προγνωστική αξία των ίδιων οκτώ δεικτών, στην επιβίωση μετά από υποτροπή, σε 392 ασθενείς από τους 990 που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου¹⁰. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι, παρόλο που η κατάσταση του γονιδίου BRAF και η θέση του όγκου δεν είχαν προγνωστική αξία στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής, και τα δύο, μαζί με τον χρόνο έως την υποτροπή, αποτελούσαν ισχυρούς προσδιοριστικούς παράγοντες της συνολικής επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του παχέως εντέρου μετά από υποτροπή της νόσου. Σύμφωνα με τα δεδομένα τους, οι ασθενείς με μεταλλάξεις του BRAF είχαν μια μέση επιβίωση των 7.5 μηνών σε σύγκριση με το 25.2 μήνες των ασθενών με «άγριο τύπο» BRAF. Η μέση επιβίωση μετά την υποτροπή σε ασθενείς με όγκους στην δεξιά πλευρά ήταν 16.2 σε σύγκριση με 28.4 μήνες για τους ασθενείς με όγκους στην αριστερή πλευρά. Τέλος, ασθενείς που άργησαν να παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου, επιβίωσαν περισσότερο από 2.5 χρόνια σε σύγκριση με 1.5 έτη των ασθενών που παρουσίασαν νωρίς υποτροπή της νόσου. Οι ερευνητές προτείνουν την χρήση των δεικτών που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη για την ταξινόμηση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου σε κλινικές μελέτες.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ

Το 2010 έφερε σημαντικές προόδους στην θεραπεία και στην κατανόηση των καρκίνων του ουροποιογεννητικού, το οποίο περιλαμβάνει τον προστάτη, την ουροδόχο κύστη, τα νεφρά, τους όρχεις, τους ουρητήρες και την ουρήθρα. Μια σημαντική μελέτη παρέχει στοιχεία

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι, παρόλο που η κατάσταση του γονιδίου BRAF και η θέση του όγκου δεν είχαν προγνωστική αξία στην επιβίωση ελεύθερης υποτροπής, και τα δύο, μαζί με τον χρόνο έως την υποτροπή, αποτελούσαν ισχυρούς προσδιοριστικούς παράγοντες της συνολικής επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του παχέως εντέρου μετά από υποτροπή της νόσου

για την δυναμική εφαρμογή της προσεκτικής παρακολούθησης στον καρκίνο του προστάτη και την σημασία των συχνών βιοψιών. Το FDA, επίσης, ενέκρινε δύο νέα φάρμακα για τον μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη: ένα θεραπευτικό εμβόλιο - εξ όσον γνωρίζουμε το πρώτο, και ένα νέο χημειοθεραπευτικό φάρμακο για ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου παρά τη χορήγηση άλλων μορφών χημειοθεραπείας. Επίσης, το FDA ενέκρινε ένα φάρμακο για τον προχωρημένο καρκίνο του νεφρού.

Κύρια επιτεύγματα

Το sipuleucel - T εγκρίθηκε για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. Το FDA ενέκρινε το sipuleucel - T, ένα εμβόλιο για τον μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, τον Απρίλιο του 2010. Αντίθετα με τα στάνταρντ εμβόλια, τα οποία δίδονται για να διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε αυτό να αποκρούσει τις λοιμώξεις και να προλάβει τη νόσο, το sipuleucel - T είναι ένα θεραπευτικό εμβόλιο, το οποίο ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα στο σώμα.

Η έγκριση του sipuleucel - T βασίστηκε στα αποτελέσματα από μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III, 512 ασθενών με ανδρικό μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Αυτοί που έλαβαν το εμβόλιο, είχαν μια βελτίωση στην μέση επιβίωση της τάξεως των 4.1 μηνών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (25.8 έναντι 21.7 μήνες)¹¹.

Εγκρίθηκε η καμπαζιταξέλη (cabazitaxel) για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η καμπαζιταξέλη, ένα χημειοθεραπευτικό 2ης γραμμής, για προχωρημένο ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη, εγκρίθηκε από το FDA, τον Ιούνιο του 2010. Πριν από την έγκριση, δεν υπήρχε καμία αποτελεσματική θεραπεία, εξ όσον γνωρίζουμε, σε αυτό το πλαίσιο. Η έγκριση βασίστηκε σε δεδομένα από την τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως III TROPIC (Treatment of Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Taxotere-Containing Regimen), η οποία διεξήχθη σε 755 ασθενείς σε 26 χώρες²⁵. Όλοι οι ασθενείς είχαν προχωρημένο ορμονοανδρικό καρκίνο του προστάτη και όλοι

είχαν λάβει ωρίτερα δοσεταξέλη. Στην κλινική μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε καμπαζιταξέλη ή μιτοξανδρόνη. Οι άνδρες που έλαβαν καμπαζιταξέλη επιβίωσαν κατά μέσο όρο 15.1 μήνες, μια αύξηση της τάξεως του 30% στην επιβίωση, σε σύγκριση με ένα μέσο όρο των 12.7 μηνών γι' αυτούς που έλαβαν μιτοξανδρόνη.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η στενή παρακολούθηση είναι μια επιλογή για ασθενείς χαμηλού ρίσκου, και χρειάζονται καλύτεροι μέθοδοι για την αναγνώριση επιθετικής νόσου. Ο καρκίνος του προστάτη πρώιμου σταδίου και χαμηλού ρίσκου μπορεί να είναι μια αργά αναπτυσσόμενη νόσος. Σε κάποιες περιπτώσεις χρειάζεται η παρέλευση 25 ετών για να απαιτηθεί η όποια θεραπευτική προσέγγιση. Κατ' επέκταση, πολλοί άνδρες επιλέγουν την «στενή παρακολούθηση» (watchful waiting), στα πλαίσια της οποίας το χειρουργείο ή η θεραπεία καθυστερείται και οι άνδρες υποβάλλονται σε συχνά τεστ PSA και, ενίοτε, σε βιοψία, ώστε να προσδιορισθεί τότε και εάν χρειάζεται κάποια θεραπεία.

Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010, οι ερευνητές αξιολόγησαν το κατά πόσο είναι επικτή η στενή παρακολούθηση, παρακολουθώντας, προοπτικά, 450 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη χαμηλού ρίσκου¹³. Στη δεδομένη μελέτη, η απόφαση για θεραπευτική αντιμετώπιση βασίστηκε σε αυξανόμενα επίπεδα PSA ή αλλαγές στην ιστολογία του όγκου (βάσει βιοψίας). Το τεστ PSA πραγματοποιούνταν κάθε 3 μήνες για 2 έτη. Όλοι οι άνδρες υποβλήθηκαν σε βιοψία επαλήθευσης 6 με 12 μήνες μετά την αρχική βιοψία και, στη συνέχεια, κάθε 3 με 4 χρόνια, σε μια μέση παρακολούθηση των 6.8 ετών. Στους άνδρες, των οποίων τα επίπεδα PSA, διπλασιάστηκαν στην 3ετία ή ωρίτερα, προτάθηκε θεραπεία.

Οι ερευνητές αναφέρουν ότι συνολικά, το 30% των ασθενών έπρεπε να επαναταξινομηθεί ως υψηλού ρίσκου και στους οποίους προτάθηκε θεραπεία με βάση τον διπλασιασμό των επιπέδων του PSA. Από τους 117 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο, το 50% (ή το 13% όλων των ασθενών) παρουσίασε αύξηση των επιπέδων PSA ξανά και υποτροπή του καρκίνου, υποδεικνύοντας ότι πιθανά να είχαν

ωφεληθεί από μια πιο επιθετική θεραπεία, ωρίτερα. Ωστόσο, όπως αναφέρουν οι ερευνητές, οι συμμετέχοντες στην μελέτη, είχαν περισσότερες πιθανότητες να αποβιώσουν από άλλες αιτίες εκτός του καρκίνου του προστάτη, αναφέροντας έναν ποσοστό επιβίωσης σχετιζόμενο με τον καρκίνο του προστάτη της τάξεως του 97.6% (η συνολική επιβίωση των ασθενών στην μελέτη ήταν 78.6%).

Τα ευρήματα υποδεικνύουν, επίσης, ότι η στενή παρακολούθηση είναι ιδιαίτερα επικτή και ασφαλής για άνδρες άνω των 70 ετών, με χαμηλό έως μεσαίο ρίσκο. Γι' αυτή την ομάδα, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το ρίσκο θανάτου από άλλες αιτίες ήταν περίπου 19 φορές υψηλότερο από αυτό του καρκίνου του προστάτη.

Τέλος, οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι, παρόλο που η στενή παρακολούθηση ήταν επικτή και ελάχιστοι άνδρες απεβίωσαν από καρκίνο του προστάτη, πιο συχνές βιοψίες θα βοηθούσαν στην καλύτερη ανίχνευση του εξελισσόμενου καρκίνου, και ότι συμπληρωματικές μελέτες με γονιδιακές εξετάσεις, χρειάζονται για καλύτερη ανίχνευση στις περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν πιο επιθετική νόσο παρά την αρχική τους ταξινόμηση ως χαμηλού ρίσκου.

Η παζοπανίμη (pazopanib) εγκρίθηκε για τον καρκίνο των νεφρών. Το FDA ενέκρινε τη παζοπανίμη για την θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών, τον Οκτώβριο του 2009. Η παζοπανίμη, είναι ένα φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα, το οποίο μπλοκάρει πολλαπλούς υποδοχείς καρκινικών κυττάρων, οι οποίοι σχετίζονται με αύξηση του όγκου και αγγειογένεση. Η έγκριση βασίστηκε σε δεδομένα από μια μελέτη φάσεως III στην οποία συμμετείχαν 435 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα του νεφρού, τα οποία έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν παζοπανίμη επιβίωσαν σημαντικά περισσότερο χωρίς πρόοδο της νόσου (9.2 μήνες) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν placebo (4.2 μήνες)¹⁴.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

Δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2010, μπορεί

1.900 γυναίκες, σταδίου III ή IV, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις παρακάτω ομάδες: στάνταρντ χημειοθεραπεία (πακλιταξέλ και καρμποπλατίνη) και placebo ακολουθούμενη από θεραπεία διατήρησης με placebo, στάνταρντ χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμη ακολουθούμενη από θεραπεία διατήρησης με placebo, και στάνταρντ χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμη ακολουθούμενη από θεραπεία διατήρησης με μπεβασιζουμάμη¹⁵. Η θεραπεία διατήρησης ορίστηκε ως θεραπεία μακράς διάρκειας, η οποία δίδεται μετά την στάνταρντ χημειοθεραπεία, με σκοπό την παράταση της επιβίωσης ελεύθερης πρόοδου νόσου.

να έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα για την θεραπεία και το screening του καρκίνου των ωοθηκών, την πιο θανατηφόρα μορφή γυναικολογικού καρκίνου. Στην μία εκ των μελετών, γίνεται αναφορά για την πρώτη αποτελεσματική στοχευμένη θεραπεία, εξ όσον γνωρίζουμε, τη μπεβασιζουμάμη στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών.

Η δεύτερη μελέτη αφορά μια νέα τεχνική screening για γυναίκες με φυσιολογικό ρίσκο για καρκίνο των ωοθηκών.

Κύρια επιτεύγματα

Η μπεβασιζουμάμη (bevacizumab) παρατείνει την επιβίωση ελεύθερης πρόοδου νόσου σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Παρόλο που δύο χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η καρμποπλατίνη (carboplatin) και η πακλιταξέλ (paclitaxel), αποτελούν την στάνταρντ θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών την τελευταία δεκαετία, ο δεδομένος τύπος καρκίνου είναι ιδιαίτερα δύσκολος στην αντιμετώπισή του, και οι περισσότερες γυναίκες καταλήγουν λόγω της νόσου τους.

Μια νέα στρατηγική για την αντιμετώπιση του επιδηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, του πρωτοπαδούς περιτοναϊκού καρκίνου των ωοθηκών και του καρκίνου των σαλπίνγων, έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη της Gynecologic Oncology Group αναφέρει ότι η προσθήκη του αντιαγγειογενετικού φαρμάκου μπεβασιζουμάμη στο στάνταρντ χημειοθεραπευτικό σχήμα, επέφερε σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου.

Σε αυτή την διπλή τυφλή μελέτη, φάσεως III, 1.900 γυναίκες, σταδίου III ή IV, οι οποίες δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις παρακάτω ομάδες: στάνταρντ χημειοθεραπεία (πακλιταξέλ και καρμποπλατίνη) και placebo ακολουθούμενη από θεραπεία διατήρησης με placebo, στάνταρντ χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμη ακολουθούμενη από θεραπεία

διατήρησης με placebo, και στάνταρντ χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμμη ακολουδούμενη από θεραπεία διατήρησης με μπεβασιζουμάμμη¹⁵. Η θεραπεία διατήρησης ορίστηκε ως θεραπεία μακράς διάρκειας, η οποία δίδεται μετά την στάνταρντ χημειοθεραπεία, με σκοπό την παράταση της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου.

Συμπερασματικά, η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, στην τρίτη ομάδα, ήταν κατά μέσο όρο 14.1 μήνες σε σύγκριση με 10.3 μήνες της ομάδας που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και μπεβασιζουμάμμη, ακολουδούμενη από θεραπεία διατήρησης με placebo, δεν παρουσίασαν κάποιο σημαντικό όφελος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Υποσχόμενη νέα στρατηγική screening για τον καρκίνο των ωοθηκών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεσαίο ρίσκο. Άνω του 70% των περιπτώσεων του καρκίνου των ωοθηκών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, και κατ'επέκταση η εύρεση ενός αξιόπιστου τεστ screening για νόσο πρώιμου σταδίου, αποτελεί πραγματική ανάγκη. Ως γνωστό, τα επίπεδα του CA-125 αυξάνουν στον καρκίνο των ωοθηκών, όμως ο δεδομένος δείκτης δεν έχει αποδειχθεί αξιόπιστος στην τεκμηρίωση παρουσίας καρκίνου των ωοθηκών πρώιμου σταδίου. Μια πρόσφατη μελέτη, υπέδειξε την δυνατότητα μιας νέας, υποσχόμενης, προσέγγισης screening, για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεσαίο ρίσκου για καρκίνο των ωοθηκών¹⁶. Η προσέγγιση αυτή, χρησιμοποιεί ένα μαθηματικό μοντέλο, το οποίο ονομάζεται Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) και συνδυάζει τις τάσεις των επιπέδων του CA-125, την ηλικία της ασθενούς και τα αποτελέσματα διακολλητικού υπέρηχου, και, τέλος, όπου έπρεπε, παραπομπή σε Ογκολόγο.

Στην μελέτη συμμετείχαν 3.238 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 50-74 ετών χωρίς σημαντικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού ή ωοθηκών, οι οποίες παρακολούθηθηκαν για 8 έτη. Σε ετήσια βάση, οι γυναίκες που χρειάστηκε να υποβληθούν

Ως γνωστό, τα επίπεδα του CA-125 αυξάνουν στον καρκίνο των ωοθηκών, όμως ο δεδομένος δείκτης δεν έχει αποδειχθεί αξιόπιστος στην τεκμηρίωση παρουσίας καρκίνου των ωοθηκών πρώιμου σταδίου.

σε διακολλητικό υπέρηχο ήταν κάτω του 1%. Οκτώ γυναίκες υποβλήθηκαν σε χειρουργείο βάσει των αποτελεσμά-

των του ROCA, εκ των οποίων οι τρεις είχαν διηθητικό καρκίνο των ωοθηκών, πρώιμου όμως σταδίου, δύο είχαν οριακής κακοήθειας καρκίνο των ωοθηκών, και τρεις καλοήγη καρκίνο των ωοθηκών. Ο βαθμός εξειδίκευσης του ROCA ακολουδούμενο από διακολλητικό υπέρηχο για παραπομπή σε χειρουργείο, ήταν 99.7%, υποδεικνύοντας ότι η δεδομένη προσέγγιση έχει ελάχιστα ψευδώς - θετικά αποτελέσματα.

Μια μεγάλη μελέτη για το ROCA βρίσκεται υπό εξέλιξη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η οποία εμπλέκει άνω των 200.000 γυναικών. Τα αποτελέσματά της αναμένονται το 2015.

ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου αποτελούν περίπου το 5% όλων των περιπτώσεων καρκίνου που διαγιγνώσκονται στις ΗΠΑ. Η επίπτωσή τους αυξάνει συνεχώς και αποτελεί πλέον την τέταρτη πιο συνήθη κακοήθεια παγκοσμίως, με το 70% των περιπτώσεων να καταγράφεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η πιο σημαντική έρευνα που ανακοινώθηκε το 2010 περιλαμβάνει δύο μεγάλες κλινικές μελέτες, οι οποίες υπέδειξαν την σημασία της λοίμωξης με HPV στην πρόγνωση και στα αποτελέσματα της θεραπείας για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Άλλες μελέτες αναφέρονται σε υποσχόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την χρήση επιταχυνόμενης ακτινοθεραπείας στην βελτίωση των αποτελεσμάτων σε χώρες με περιορισμένους πόρους, και με την χρησιμότητα της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα στον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου σε καρκίνους της στοματικής κοιλότητας. Τέλος, μια μελέτη υπέδειξε την επίδραση της ποιότητας της ακτινοβολίας στην συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Καλύτερη η επιβίωση σε όγκους του στοματοφάρυγγος που σχετίζονται με HPV. Οι περισσότεροι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου σχετίζονται στενά με την υπερβολική κατανάλωση αλκο-

όλ και καπνίσματος. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε μια αύξηση στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου που σχετίζονται με τον HPV, οι οποίοι προκαλούνται από τους ίδιους υποτύπους του HPV υψηλού ρίσκου που προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει μια συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης του όγκου αναφορικά με τον HPV και της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγος.

Σε δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης του HPV σε καρκίνο του στοματοφάρυγγος και της επιβίωσης μεταξύ ασθενών με νόσο σταδίου III ή IV. Η μία εκ των μελετών, συνέκρινε δύο τύπους ακτινοθεραπείας (σάνταρντ συνεδρίες 7 εβδομάδων έναντι της επιταχυνόμενης 6 εβδομάδων), οι οποίες χορηγήθηκαν μαζί με σισπлатίνη. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγος θετικό σε HPV είχαν σημαντικά καλύτερη 3ετή συνολική επιβίωση (82.4% έναντι 57.1%) σε σύγκριση με αυτούς που είχαν αρνητικούς σε HPV όγκους¹⁷.

Η δεύτερη μελέτη συνέκρινε σάνταρντ ακτινοθεραπεία με σισπлатίνη με το ίδιο σχήμα συν ένα δεύτερο φάρμακο, την τιραπαζαμίνη (tiraparazine). Τα αποτελέσματα της πειραματικής θεραπείας δεν ήταν ανώτερα από την σάνταρντ θεραπεία, όμως αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς με, θετικούς για HPV, καρκίνους του στοματοφάρυγγος είχαν σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση από αυτούς με, αρνητικούς για HPV, όγκους¹⁸.

Ως αποτέλεσμα αυτών των μελετών, οι μελλοντικές μελέτες με ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, θα εντάσσουν ασθενείς σύμφωνα με την κατάσταση του HPV του όγκου. Μελέτες σε άτομα με θετικούς για HPV καρκίνους θα επικεντρώνονται στην αποδυνάμωση της θεραπείας και κατ' επέκταση στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών εκείνων που είναι πιθανό να έχουν καλύτερη πρόγνωση, ενώ, οι μελέτες σε άτομα με αρνητικούς για HPV καρκίνους θα επικεντρώνονται στην ενδυνάμωση της θεραπείας για να βελτιώσουν την επιβίωση της δεδομένης ομάδας ασθενών, που φαίνεται να έχει χειρότερη πρόγνωση.

Σχήμα επιταχυνόμενης ακτινοθεραπείας είναι

πιο αποτελεσματικό για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σε χώρες με περιορισμένους πόρους. Αρκετές μεγάλες, τυχαίοποιημένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στις Δυτικές Χώρες, έχουν δείξει ότι η επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία, η οποία μειώνει την συνολική συνεδρία της ακτινοθεραπείας χωρίς να διακυβεύει την συνολική δόση, μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο της νόσου τοπικά και περιοχικά σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε εννέα κέντρα, σε χώρες με περιορισμένους πόρους, έδειξε ότι αυτή η θεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική από την συμβατική, και μπορεί να χορηγείται σε μεγάλο αριθμό ασθενών χωρίς να απαιτούνται περαιτέρω πόροι¹⁹.

Στη μελέτη, 908 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του λάρυγγος, φάρυγγος ή της στοματικής κοιλότητας, τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν ένα επιταχυνόμενο σχήμα των 6 δόσεων εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες (μέσος όρος 40 ημέρες) ή το κλασσικό σχήμα των 5 δόσεων εβδομαδιαίως για 7 εβδομάδες (μέσος όρος 47 ημέρες). Μετά από παρακολούθηση 5 ετών, αναφέρεται ότι η επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία ήταν ανώτερη της κλασσικής στον έλεγχο της νόσου, τοπικά και περιοχικά (42% έναντι 30%) και στη 5ετή επιβίωση σχετιζόμενη με τη νόσο (50% έναντι 40%). Επίσης, υπήρχε μια τάση για βελτιωμένη συνολική επιβίωση στην ομάδα με την επιταχυνόμενη θεραπεία (35% έναντι 28%). Η επιταχυνόμενη θεραπεία συσχετίστηκε με περισσότερες παρενέργειες (δερματική αντίδραση, βλεννογονίτιδα και προσωρινή διατροφική παρέμβαση), όχι όμως με αυξημένη μετάχρονη τοξικότητα.

Η δυνητική αξία της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο στοματικής κοιλότητας πρώιμου σταδίου. Για ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας πρώιμου σταδίου, σε υψηλό ρίσκο για εξάπλωση της νόσου στους τραχηλικούς λεμφαδένες, η σάνταρντ θεραπεία είναι το χειρουργείο χωρίς, απαραίτητα, να συνοδεύεται από διερεύνηση των φρουρών λεμφαδένων. Η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα είναι υψηλής ακρίβειας και χρήσιμη στην διαχείριση του καρκίνου τού μαστού πρώιμου σταδίου και του μελανώματος,

αλλά δεν έχει διερευνηθεί ιδιαίτερα στα πλακώδη καρκινώματα της κεφαλής και τραχήλου.

Το 2010, μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη διερεύνησε αυτό το θέμα σε 140 ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας πρώιμου σταδίου²⁰. Σύμφωνα με τη μελέτη, η βιοψία φρουρού λεμφαδένα μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την σταδιοποίηση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας κατά προτίμηση σε σύγκριση με ένα πιο εκτεταμένο χειρουργείο του τραχήλου για τον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου. Αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά διότι το χειρουργείο στον τράχηλο μπορεί να επιφέρει δυσμορφίες, δυσκαταποσία, κ.ά.

Στην μελέτη αναφέρεται ότι από τις 106 βιοψίες φρουρού λεμφαδένα, οι οποίες ήταν παθολογοανατομικά αρνητικές για καρκίνο, οι 100 ασθενείς δεν είχαν άλλους θετικούς λεμφαδένες (παθολογοανατομικά), προσδίδοντας τους έτσι μια αρνητική προγνωστική αξία της τάξεως του 94%. Μέσω περαιτέρω εξετάσεων, μια αρνητική βιοψία φρουρού λεμφαδένα, προέβλεψε σωστά την έλλειψη μεταστάσεων στον τράχηλο στο 96% των περιπτώσεων. Παρά τα υποσχόμενα αυτά αποτελέσματα, οι ειδικοί συνιστούν προσοχή διότι είναι πολύ νωρίς για να δικαιολογηθεί η τακτική χρήση τέτοιας εξέτασης, η οποία χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Η ποιότητα της ακτινοθεραπείας και η συμμόρφωση στο πρωτόκολλο κατέχουν βασικό ρόλο στην επιβίωση ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Στα πλαίσια μιας διεθνούς κλινικής μελέτης, φάσεως III, με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, για πρώτη φορά εξ' όσον γνωρίζουμε, οι ερευνητές έδειξαν ότι η ποιότητα της ακτινοθεραπείας και η συμμόρφωση στις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στην ακτινοθεραπεία, επιδρούν στον έλεγχο της νόσου και κατ' επέκταση στην επιβίωση²¹. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του οφέλους από την προσθήκη της τιραπαζαμίνης (tirapazamine) στην συνχορήγηση χημειοθεραπείας, με βάση την σισπλατίνη, και ακτινοθεραπείας. Τα συμμετέχοντα κέντρα απέστειλαν απεικονιστικά και θεραπευτικά σχέδια ακτινοθεραπείας σε ένα κέντρο διασφάλισης της ποιότητας για αρχική ανα-

σκόπηση και ενημέρωση, μία εβδομάδα μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας, και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τελική ανασκόπηση.

Στη μελέτη, 208 ασθενείς (περίπου το 25%) από τους 820 υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία που δεν ήταν συμβατή με το πρωτόκολλο. Από αυτούς, οι 87 ασθενείς έλαβαν δόσεις κάτω των 60 Gy και είχαν παρουσιάσει παρενέργειες, οι οποίες ήταν προγνωστικές μιας επιζήμιας επίδρασης στον έλεγχο της νόσου. Αυτοί οι ασθενείς είχαν σημαντικά φτωχότερα ποσοστά ελέγχου της νόσου, και, πιο σημαντικό, χειρότερη 2ετή ολική επιβίωση (50% έναντι 70%) σε σύγκριση με αυτούς που ακολούθησαν ακριβώς τον σχεδιασμό.

Οι συγγραφείς αναφέρουν, επίσης, ότι τα κέντρα με χαμηλή ένταση ασθενών στη μελέτη, είχαν περισσότερες πιθανότητες να ξεφύγουν από τον σχεδιασμό σε σύγκριση με τα κέντρα που είχαν υψηλότερη ένταση ασθενών. Το 29.8% των απεσταλμένων ακτινοθεραπευτικών σχεδίων τα οποία ήταν προγνωστικά επιζήμια επίδρασης στον έλεγχο του καρκίνου, αφορούσε κέντρα με συμμετοχή στην μελέτη κάτω των 5 ασθενών, ενώ τα κέντρα στα οποία συμμετείχαν άνω των 20 ασθενών είχαν μόνο ένα ποσοστό της τάξεως του 5.4%.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Κατά το 2010, η έρευνα επικεντρώθηκε σε προσεγγίσεις εξατομικευμένης θεραπείας με βάση την ηλικία, δεδομένες γονιδιακές μεταλλάξεις και την έκταση της νόσου. Αυτά τα ευρήματα θα βοηθήσουν στην βελτιστοποίηση της χρήσης υπάρχουσών αντικαρκινικών θεραπειών και θα προσφέρουν νέα, υποσχόμενα, εργαλεία για διάφορες ομάδες ασθενών. Μια μελέτη αναφέρει ότι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος μπορούν να ανεχθούν την ίδια θεραπεία με αυτή που λαμβάνουν νεότεροι ασθενείς, ενώ μια άλλη επικεντρώνεται στον ρόλο δεδομένων γονιδιακών μεταλλάξεων και την αποτελεσματικότητα ενός στοχευμένου παράγοντα. Μια τρίτη μελέτη αναφέρει ότι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος ωφελήθηκαν από πρώιμη παρηγορητική φροντίδα σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία. Τέλος, ερευνητές έδειξαν την εντυπωσιακή επίδραση μιας μορφής ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο πρώιμου σταδίου.

Κύρια επιτεύγματα Χημειοθεραπευτικό σχήμα αυξάνει την επιβίωση ηλι- κιωμένων ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος.

Ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος είναι άνω των 70 ετών, υπάρχουν ελάχιστες νέες κλινικές μελέτες που να αξιολογούν θεραπείες για αυτό τον πληθυσμό. Μια Γαλλική μελέτη παρείχε σπάνια δεδομένα για την θεραπεία αυτής της ομάδας ασθενών²². Η μελέτη έδειξε ότι ο ίδιος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται συνήθως σε νεότερους ασθενείς, βελτίωσαν την επιβίωση σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με την μονοθεραπεία που συνήθως χρησιμοποιείται για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.

Αυτή η μελέτη φάσεως III συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της καρμποπλατίνης (carboplatin) και πακλιταξέλης (paclitaxel) με την γεμισιταβίνη (gemcitabine) ή βινορελμπίνη (vinorelbine) σε 451 ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, ηλικίας 70-89 ετών. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό των χημειοθεραπευτικών παραγόντων είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση (10.4 μήνες) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ένα μόνο φάρμακο (6.2 μήνες). Επίσης, για τους ασθενείς που έλαβαν την συνδυασμένη χημειοθεραπεία, η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν σχεδόν η διπλάσια (6.3 μήνες έναντι 3.2 μήνες).

Η κριζοτινίμη (crizotinib) φαίνεται να επιφέρει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος που φέρει μεταποπίσεις του EML4-ALK. Μια μελέτη φάσεως I έδειξε ότι ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος που φέρει δεδομένη μετάλλαξη του γονιδίου ALK ανταποκρίθηκε στον πειραματικό αναστολέα του ALK, την κριζοτινίμη²³. Από αυτούς τους ασθενείς, περισσότεροι από τους μισούς παρουσίασαν κάποια μείωση του όγκου. Οι μελέτες φάσεως I έχουν σκοπό την εκτίμηση της τοξικότητας ενός πειραματικού παράγοντα και σπανίως δείχνουν κάποια εντυπωσιακή κλινική δράση.

Η μελέτη έδειξε ότι ο ίδιος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται συνήθως σε νεότερους ασθενείς, βελτίωσαν την επιβίωση σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με την μονοθεραπεία που συνήθως χρησιμοποιείται για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.

Όταν το γονίδιο ALK συγχωεύεται με ένα άλλο γονίδιο, προωθείται η αύξηση καρκινικών κυττάρων του πνεύμονος μέσω κωδικοποίησης της παραγωγής μιας ειδικής για

τον όγκο πρωτεΐνης, που ονομάζεται κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) - ένζυμο το οποίο συντελεί στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Η κριζοτινίμη, η οποία λαμβάνεται από το στόμα, αναστέλλει το ένζυμο ALK. Περίπου, ένας στους 20 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος ή σχεδόν 11.000 άτομα στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται κατ' έτος με καρκίνο του πνεύμονος θετικό στο ALK.

Στην μελέτη, άνω του 90% από τους 82 ασθενείς που συμμετείχαν, ανταποκρίθηκαν στο φάρμακο: είτε με σταθεροποίηση της νόσου τους ή με όποια συρρίκνωση του όγκου. Με βάσει αυτά τα ευρήματα, βρίσκονται υπό εξέλιξη μελέτες φάσεως III στις οποίες συγκρίνεται η κριζοτινίμη με την χημειοθεραπεία.

Η συμπλήρωση παρηγορητικής φροντίδας στην χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος.

Μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονος έδειξε ότι τα άτομα εκείνα που έλαβαν σπάντα χημειοθεραπεία μαζί με παρηγορητική φροντίδα αμέσως μετά την διάγνωση, επιβίωσαν σημαντικά περισσότερο και είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής από αυτούς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία²⁴.

Ασθενείς που επισκέπτονταν τακτικά ειδικούς στην παρηγορητική φροντίδα, ανέφεραν μειωμένη κατάθλιψη και πόνο, καλύτερη κινητικότητα και είχαν λιγότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε επιθετική θεραπεία προς το τέλος της ζωής τους σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν μόνον χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη, τυχαίοποιήθηκαν 151 ασθενείς, με την πιο συνήδη μορφή καρκίνου του πνεύμονος, οκτώ εβδομάδες μετά την διάγνωση για να λάβουν είτε χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με παρηγορητική φροντίδα, η οποία συμπεριελάμβανε ανακούφιση του πόνου και άλλα υποστηρικτικά μέτρα, ή χημειοθεραπεία μόνο. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι η μέση επιβίωση για την ομάδα που έλαβε παρηγορητική φροντίδα ήταν βελτιωμένη κατά 3 μήνες σε σύγκρι-

ση με αυτή των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (11.6 έναντι 8.9 μήνες). Οι ασθενείς, των οποίων τα συμπτώματα διαχειρίζονταν ειδικό στην παρηγορητική θεραπεία, ανέφεραν μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Μόνο το 16% (έναντι του 38% στην ομάδα με την χημειοθεραπεία μόνο) ανέφερε συμπτώματα κατάθλιψης πάνω από 3 μήνες. Παρά την μεγαλύτερη επιβίωση, λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν και παρηγορητική φροντίδα (33%) επέλεξαν επιθετική φροντίδα προς το τέλος της ζωής τους σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (54%).

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία ως μια δυναμική εναλλακτική για ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο του πνεύμονος. Η κλασική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος πρώιμου σταδίου, οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο, αποτυγχάνει να ελέγξει τον πρωτοπαθή όγκο στο 60-70% των ασθενών, με αποτέλεσμα μόνο το 20-35% των ασθενών να επιβιώνουν 3 χρόνια μετά. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η στερεοτακτική ακτινοβολία, είναι μια καλή εναλλακτική για ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο του πνεύμονος πρώιμου σταδίου.

Μια μελέτη του Radiation Therapy Oncology Group, φάσεως II αναφέρει ότι το 48.3% των ασθενών, με ανεγχείρητη νόσο σταδίου I, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος, οι οποίοι έλαβαν στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, επιβίωσαν άνευ συμπτωμάτων 3 χρόνια μετά, ενώ η συνολική επιβίωση ήταν της τάξεως του 55.8%²⁵. Η μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου και η συνολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς ήταν 34.4 και 48.1 μήνες αντιστοίχως. Συνολικά, οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλό ποσοστό τοπικού ελέγχου της νόσου (97.6%) με μέτριες παρενέργειες.

ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Τα τελευταία 30 χρόνια, η επίπτωση του μελανώματος αυξάνει με πολύ γρήγορους ρυθμούς σε σχέση

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι δύο ομάδες των ασθενών που έλαβαν ιπιλιμουμάμπη επιβίωσαν περισσότερο κατά 34%, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο το εμβόλιο (μέσος όρος 10 μήνες έναντι 6.5 μήνες). Στην 2ετία, το 24% των ασθενών που έλαβε ιπιλιμουμάμπη και το 22% αυτών που έλαβαν την συνδυασμένη θεραπεία, επιβίωσαν, σε σύγκριση με το 14% των ασθενών που έλαβε μόνο το εμβόλιο.

με άλλους τύπους καρκίνου. Αρκετές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2010, ενίσχυσαν την γνώση για το μελάνωμα και την θεραπευτική του προσέγγιση, με ιδιαίτερη έμφαση στις προσεγγίσεις που ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα ενάντια στη νόσο. Σε μια μελέτη για το προχωρημένο μελάνωμα, αναφέρεται ότι μια ανοσοθεραπεία παράτεινε την επιβίωση ενώ σε μια άλλη αναφέρονται υποσχόμενα αποτελέσματα για μια νέα στοχευμένη θεραπεία. Μια τρίτη μελέτη επιβεβαίωσε την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του τεχνητού μαυρίσματος και του μελανώματος. Τέλος, στα πλαίσια μιας μελέτης, αναλύθηκαν τα δεδομένα από αρκετές επικουρικές μελέτες και έδειξε ότι η προσθήκη της ιντερφερόνης -α βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς υψηλού ρίσκου.

Κύρια επιτεύγματα

Το μονοκλωνικό αντίσωμα ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab) βελτιώνει την επιβίωση στο προχωρημένο μελάνωμα. Σε μια μελέτη φάσεως III αναφέρεται ανοσοθεραπεία που φαίνεται να είναι υψηλά υποσχόμενη αφού υποδεικνύει ένα όφελος επιβίωσης για το προχωρημένο μελάνωμα²⁶. Η ιπιλιμουμάμπη ανήκει σε μια νέα ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς σημείων ελέγχου.

Σε αυτή τη μελέτη φάσεως III, οι ερευνητές συνέκριναν την ιπιλιμουμάμπη με ιπιλιμουμάμπη συν το εμβόλιο γλυκοπρωτεΐνης 100kDa (gp100) και με το εμβόλιο gp100 μόνο του, σε 676 ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III ή IV, οι οποίοι παρουσίασαν πρόοδο νόσου κατά την προηγούμενη θεραπεία. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι δύο ομάδες των ασθενών που έλαβαν ιπιλιμουμάμπη επιβίωσαν περισσότερο κατά 34%, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόνο το εμβόλιο (μέσος όρος 10 μήνες έναντι 6.5 μήνες). Στην 2ετία, το 24% των ασθενών που έλαβε ιπιλιμουμάμπη και το 22% αυτών που έλαβαν την συνδυασμένη θεραπεία, επιβίωσαν, σε σύγκριση με το 14% των ασθενών που έλαβε μόνο το εμβόλιο. Στους 6 μήνες, δεν παρουσιάστηκε πρόοδος της νόσου στο περίπου 30% των ασθενών που έλαβαν

ιπιλιμουμάμπη σε σύγκριση με το 11% των ασθενών που έλαβε μόνο το εμβόλιο. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών παρουσίασαν παρενέργειες από την ιπιλιμουμάμπη όπως εξανθήματα και διάρροιες. Οι περισσότερες επιπλοκές ήταν αντιμετώπισιμες με κορτικοστεροειδή, παρόλο που σε κάποιους ασθενείς ήταν σοβαρές.

Υποσχόμενη στοχευμένη θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα με γονιδιακή μετάλλαξη.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, με δεδομένη μετάλλαξη του γονιδίου BRAF (V600 mutant BRAF), ανταποκρίθηκε σε έναν νέο αναστολέα του BRAF, τον PLX4032, υποδεικνύοντας ότι η στοχευμένη θεραπεία μπορεί να έχει ένα υποσχόμενο μέλλον στην αντιμετώπιση του μελανώματος.

Περίπου το 50% των περιπτώσεων μελανώματος, έχει μια μετάλλαξη στο γονίδιο BRAF, το οποίο προωθεί την αύξηση του όγκου. Σε μια μελέτη φάσεως I, διερευνήθηκε η βέλτιστη δόση του PLX4032 με βάση την τοξικότητα, σε 55 ασθενείς με καρκίνο, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν μελάνωμα²⁷. Αφού διαπιστώθηκε η βέλτιστη δόση, το φάρμακο χορηγήθηκε σε μια περαιτέρω ομάδα 32 ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα με την δεδομένη μετάλλαξη. Στην ομάδα αυτή, 24 ασθενείς (81%) ανταποκρίθηκαν στο PLX4032: οι όγκοι τους υποχώρησαν, ολικά ή μερικώς, συμπεριλαμβανομένου και των μεταστάσεων στα οστά και το ήπαρ. Τα συμπτώματα σχετιζόμενα με καρκίνο βελτιώθηκαν μέσα σε μία εβδομάδα, και η μέση διατήρηση της ανταπόκρισης ήταν άνω των 7 μηνών. Σε ασθενείς που δεν είχαν την μετάλλαξη BRAF, δεν παρατηρήθηκε μείωση του όγκου. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν κλινική τεκμηρίωση ότι η μετάλλαξη V600E αποτελεί έναν σημαντικό θεραπευτικό στόχο στο μελάνωμα.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Το τεχνητό μαύρισμα αυξάνει το ρίσκο για μελάνωμα. Ο συσχετισμός μεταξύ τεχνητού μαυρίσματος και ρίσκου για μελάνωμα επιβεβαιώθηκε σε μελέτη. Αυτή η επισκόπηση, στα πλαίσια της οποίας

συγκρίνονται άνω των 1.000 ασθενών με μελάνωμα με άνω των χιλίων μαρτύρων, αναφέρει ότι τα άτομα που υποβάλλονταν σε τεχνητό μαύρισμα είχαν κατά 74% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν μελάνωμα σε σχέση με άτομα που δεν υποβάλλονταν σε τεχνητό μαύρισμα²⁸. Αυτή η πληθυσμιακή μελέτη περιστατικών - μαρτύρων, ξεπερνά κάποιους από τους περιορισμούς προηγούμενων μελετών και παρέχει ισχυρή υποστήριξη στην πρόσφατη ανακοίνωση του International Agency for Research on Cancer ότι το τεχνητό μαύρισμα είναι καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Αυτή η μελέτη επίσης αναφέρει ότι η συχνότητα του τεχνητού μαυρίσματος αυξάνει το ρίσκο για μελάνωμα. Για τα άτομα που έκαναν υψηλή χρήση του τεχνητού μαυρίσματος (για 10 και παραπάνω χρόνια) το ρίσκο για μελάνωμα ήταν άνω του διπλάσιου σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν κάνει ποτέ χρήση τεχνητού μαυρίσματος. Αυτά τα ρίσκα δεν άλλαξαν ακόμα και όταν οι ερευνητές συμπεριέλαβαν διάφορες μεταβλητές, όπως ηλικία, φύλο, εισόδημα, οικογενειακό ιστορικό, εκπαίδευση, χρώμα δέρματος και ματιών, φακίδες, σπίλους, χρήση αντηλιακού, χρόνο παραμονής στον ήλιο. Επίσης, ο τύπος τεχνητού μαυρίσματος δεν είχε καμία σημασία - τα ρίσκα παρέμεναν τα ίδια.

Μετα-ανάλυση υποδεικνύει ότι η προσθήκη ιντερφερόνης-α μετά το χειρουργείο βελτιώνει την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με μελάνωμα.

Το όφελος της ιντερφερόνης-α αμφισβητείται συχνά εξαιτίας των σημαντικών παρενεργειών και της έλλειψης επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητάς της στην συνολική επιβίωση σε ασθενείς με εξαιρεθέν μελάνωμα,

υψηλού ρίσκου. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη ιντερφερόνης-α μετά το χειρουργείο για ασθενείς με μελάνωμα υψηλού ρίσκου, βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερης νόσου, παρόλο που οι επιδράσεις της στην συνολική επιβίωση δεν είναι ξεκάθαρες, Πλέον, μια μεγάλη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών που διεξήχθησαν μεταξύ του 1990 και 2008, έδειξε ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη-α βελτιώνει την συνολική επιβίωση, υπο-

τα πρώτα αποτελέσματα από τη μελέτη National Lung Screening (NLST), η οποία ανέφερε λιγότερους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονος κατά 20% μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε screening με αξονική θώρακος, καμπλών δόσεων, σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε screening με ακτινογραφία θώρακος.

στηρίζοντας την χρήση της σε επικουρικό πλαίσιο.

Η ανάλυση 14 κλινικών μελετών που εμπλέκουν 8.122 ασθενείς με μελάνωμα υψηλού ρίσκου έδειξε βελτιωμένη επιβίωση και αποτελέσματα. Η θεραπεία με ιντερφερόνη-α επέφερε βελτιωμένη ολική επιβίωση σε τέσσερις από τις δέκα τέσσερις μελέτες και βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερης νόσου σε 10 από τις 17 μελέτες²⁹.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ SCREENING

Παρόλο που το screening για τον καρκίνο του μαστού, του παχέως εντέρου και του τραχήλου της μήτρας είναι εξαιρετικά επιτυχές στην μείωση του ρίσκου των θανάτων από καρκίνο μέσω πρώιμης ανίχνευσης, δεν υπάρχουν αποτελεσματικά τεστ screening για την πρώιμη ανίχνευση βασικών θανατηφόρων καρκίνων όπως αυτοί του πνεύμονος, παγκρέατος και ωοθηκών, οι οποίοι συνήθως ανιχνεύονται σε προχωρημένα στάδια.

Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 αναφέρει μείωση των ποσοστών επίπτωσης και θνητότητας του καρκίνου, εν μέρει λόγω των βελτιώσεων στην πρόληψη και την πρώιμη ανίχνευση. Μια άλλη μελέτη υποδεικνύει ότι εφάπαξ screening με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μειώνει την επίπτωση και την θνητότητα από καρκίνο του παχέως εντέρου και μπορεί να αποτελεί μια φθηνότερη, λιγότερο διηθητική εναλλακτική στην κολonosκόπηση. Τέλος, μια σημαντική αναφορά για το screening από την US Preventive Services Task Force, αμφισβητεί την αξία του τακτικού screening για καρκίνο του μαστού, σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών, προκαλώντας σημαντική αντιπαράθεση.

Αξιοσημείωτη έρευνα

Η μελέτη National Lung Screening δείχνει μια μείωση της τάξεως του 20% στους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονος. Στις 4 Νοεμβρίου του 2010, το NCI δημοσίευσε τα πρώτα αποτελέσματα από τη μελέτη National Lung Screening (NLST), η οποία ανέφερε λιγότερους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονος κατά 20% μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε

Μια μεγάλη μελέτη η οποία περιλαμβάνει άνω των 170.000 ατόμων στο Ηνωμένο Βασίλειο, αναφέρει ότι εφάπαξ screening με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μείωσε την επίπτωση του καρκίνου του παχέως εντέρου κατά ένα τρίτο και τους σχετικούς θανάτους κατά 40% και άνω

screening με αξονική θώρακος, χαμηλών δόσεων, σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε screening με ακτινογραφία θώρακος. Η

NLST είναι μια εθνική μελέτη των ΗΠΑ, η οποία εμπλέκει πάνω από 53.000 Αμερικανούς, ηλικίας από 55 έως 74 ετών, οι οποίοι κάπνιζαν ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα για 30 χρόνια. Αυτή η μελέτη παρέχει ξεκάθαρα δεδομένα για σημαντική μείωση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονος μέσω screening με αξονική θώρακος σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.

Μελέτη αναφέρει μείωση της επίπτωσης και της θνητότητας από καρκίνο στις ΗΠΑ. Μια αναφορά, η οποία δημοσιεύθηκε τον Δεκέμβριο του 2009, αναφέρει ότι τα ποσοστά των νέων διαγνώσεων και των θανάτων, όλων των τύπων καρκίνου, μειώθηκαν σημαντικά τα τελευταία χρόνια, σε άνδρες και γυναίκες, και για τις περισσότερες φυλές και έθνη στις ΗΠΑ³⁰.

Η μελέτη που δημοσιεύθηκε από το NCI, το US Centers for Disease Control and Prevention, την American Cancer Society και την North American Association of Central Cancer Registries, έδειξε ότι ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου μειώθηκε κατά μέσο όρο, σχεδόν 1% κατ' έτος μεταξύ του 1999 και 2006. Επίσης, τα ποσοστά θνητότητας μειώθηκαν κατά 1.6% ετησίως από το 2001 έως το 2006, γεγονός που αρχικά αποδόθηκε στη μείωση των νέων περιπτώσεων και ποσοστών θανάτου στους τρεις πιο συχνούς καρκίνους στους άνδρες (πνεύμονος, προστάτη και παχέως εντέρου) και στους δυο από τους τρεις συχνότερους καρκίνους στις γυναίκες (μαστού και παχέως εντέρου). Στα πλαίσια της αναφοράς, δημιουργήθηκε επίσης, ένα μοντέλο, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να υπάρξει μια συνολική μείωση στην θνητότητα από καρκίνο του παχέως εντέρου κατά 50% το 2020.

Η εφάπαξ σιγμοειδοσκόπηση στα πλαίσια screening, μειώνει την επίπτωση και θνητότητα του παχέως εντέρου. Μια μεγάλη μελέτη η οποία περιλαμβάνει άνω των 170.000 ατόμων στο Ηνωμένο Βασίλειο, αναφέρει ότι εφάπαξ screening με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μείωσε την επίπτωση

ση του καρκίνου του παχέως εντέρου κατά ένα τρίτο και τους σχετικούς θανάτους κατά 40% και άνω. Η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση διερευνά μόνο το κατώτερο τμήμα τους παχέως εντέρου σε αντίθεση με την κολonosκόπηση, η οποία διερευνά όλο το παχύ έντερο. Ο σκοπός αυτών των εξετάσεων είναι η ανίχνευση ασθενών με προκαρκινικούς πολύποδες και/ή καρκίνους πρώιμου σταδίου προτού οι πολύποδες ή οι καρκίνοι αυξηθούν και εξαπλωθούν. Παρόλο που η κολonosκόπηση είναι ανώτερη από την εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση για την ανίχνευση του καρκίνου, η σιγμοειδοσκόπηση απαιτεί λιγότερη προετοιμασία και είναι λιγότερο ενοχλητική, θέματα που μπορεί να συντείνουν στην καλύτερη συμμόρφωση των ατόμων.

Στη μελέτη, 170.432 άτομα, ηλικίας από 50-64 ετών, τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης (n=40.674) όπου υποβλήθηκαν εφάπαξ σε εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση, ή στην ομάδα ελέγχου, στην οποία δεν πραγματοποιήθηκε καμία παρέμβαση (n=113.195)³¹. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 11.2 ετών, η επίπτωση του καρκίνου του παχέως εντέρου μειώθηκε κατά 33% στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η σιγμοειδοσκόπηση μείωσε τα ποσοστά θανάτου από καρκίνο κατά 43% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συνολικά, η επίπτωση του καρκίνου στο ορθοσιγμοειδές - στην περιοχή που μπορεί να διερευνηθεί από την σιγμοειδοσκόπηση - μειώθηκε κατά 50%.

Ομοσπονδιακό Ειδικό Σώμα παρέχει υποδείξεις για την τακτική μαστογραφία σε γυναίκες μεταξύ 40 και 49 ετών. Μια αναφορά από την US Preventive Services Task Force, μια ομάδα ανεξάρτητων ειδικών στην υγεία, η οποία συγκαλείτε

από το Department of Health and Human Services, αποφάνθηκε κατά της τακτικής μαστογραφίας στα πλαίσια screening, για γυναίκες κάτω των 50 ετών, αναφέροντας ότι τα ρίσκα της μαστογραφίας - συμπεριλαμβανομένου των μη απαραίτητων τεστ παρακολούθησης, θεραπειών και σχετικού άγχους - υπερβαίνουν τα δυνητικά οφέλη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα³². Αντίστοιχα, η αναφορά παρότρυνε τις γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών να συζητούν με τους ιατρούς τους για τα ρίσκα και οφέλη της εξέτασης, πριν αποφασίσουν να υποβληθούν σε screening.

Για τις γυναίκες ηλικίας 50-74 ετών, πρότεινε τακτική μαστογραφία κάθε 2 έτη. Τα ρίσκα, δε, και τα οφέλη για τις γυναίκες ηλικίας 75 ετών και άνω είναι άγνωστα, σύμφωνα με την αναφορά. Οι προηγούμενες προτάσεις της Ομάδας αφορούσαν τακτικό screening ετησίως ή κάθε δύο χρόνια για γυναίκες 40 ετών και άνω.

Συνολικά, η αναφορά λέει ότι το μέτριο όφελος της μαστογραφίας - μειώνει το ποσοστό θνητότητας του καρκίνου του μαστού κατά 15% - θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τα ρίσκα. Η ομάδα συμπέρανε ότι προλαμβάνεται 1 θάνατος σχετιζόμενος με τον καρκίνο για κάθε 1.904 γυναίκες, ηλικίας 40-49 ετών, οι οποίες υποβάλλονται σε screening για 10 χρόνια σε σύγκριση με 1 θάνατο για κάθε 1.339 γυναίκες, ηλικίας 50-59 ετών, και με 1 θάνατο για κάθε 377 γυναίκες, ηλικίας 60-69 ετών.

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν αφορούν γυναίκες που βρίσκονται σε υψηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού όπως αυτές με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2 ή αυτές που έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένη ακτινοβολία στον θώρακα.

REFERENCES

- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al: Long term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362: 513-520, 2010
- Guiliano AE, McCalli LM, Beitsch PD, et al: ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0M0 breast cancer who have a positive sentinel node. *J Clin Oncol* 28:60s (suppl; abstr CRA506)
- Twelves C, Loesch D, Blum JL, et al: A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 29:115S, 2010 (abstr CRA504)
- Cote R, Giuliano AE, Hawes D, et al: ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node and bone marrow micrometastases in women with clinical T1/2 N0M0 breast cancer. *J Clin Oncol* 28:115s, 2010 (abstr CRA 504)
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al: Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically

- node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28:60s, 2010 (abstr LBA 505)
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/Leukovorin (LV), irinotecan (I), and oxaliplatin (O)) versus gemcitabine (G) as first line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim analysis results for the PRODIGE4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:303s, 2010 (suppl: abstr 4010)
 7. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, et al: Updated results of the phase III trial of sunitinib versus placebo for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). Presented at the 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 22-24, 2010 (abstr 127)
 8. Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al: Cetuximab with chemotherapy as first line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 28: 262s, 2010 (suppl; abstr 3506)
 9. Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, et al: Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOGZ9001. *J Clin Oncol* 28: 699s, 2010 (abstr 10006)
 10. Roth A, Klingbeil D, Yan P, et al: Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II-III colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 28: 261s, 2010 (abstr 3504)
 11. Kantoff PW, Higano CD, Shore ND, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363:411-422, 2010
 12. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, et al: Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). Presented at the 2010 Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, CA, March 5-7, 2010 (abstr 19)
 13. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28: 126-131, 2010
 14. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28: 1061-1068, 2010
 15. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 28:5s, 2010 (suppl; abstr LBA1)
 16. Lu KH, Harris J, Wheeler R, et al: A prospective US ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA). *J Clin Oncol* 28:390s, 2010 (suppl abstr 5003)
 17. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24-35, 2010
 18. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al: Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 Phase III trial. *J Clin Oncol* 28: 4142-4148, 2010
 19. Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, et al: Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): A randomized, multicentre trial. *Lancet Oncol* 11:553-560, 2010
 20. Givantos FJ, Zitsch RP, Sxhuller DE, et al: Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-2 oral squamous cell carcinomas: Results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 28:1395-1400, 2010
 21. Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, et al: Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: Results from TROG 02.02. *J Clin Oncol* 28: 2996-3001, 2010
 22. Quoix EA, Oster J, Westeel V, et al: Weekly paclitaxel combine with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:5s, 2010 (suppl; abstr 2)
 23. Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, et al: Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:6s, 2010 (suppl; abstr 3)
 24. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733-742, 2010
 25. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al: Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303:1070-1076, 2010
 26. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711-723, 2010
 27. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:809-819, 2010
 28. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al: Indoor tanning and risk of melanoma: A case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:1557-1568, 2010

29. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 102:493-501, 2010
30. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 116:544-573, 2010
31. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 375:1624-1633, 2010
32. US Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 151:716-726, 2010

ΜΑΡΠΙΓΓΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΧΕΙΛΟΥΣ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΣ.

**Α. Μάλλης, Ν. Σ. Μαστρονικολής,
Θ. Σταθάς, Θ. Παπαδάς**

*Πανεπιστημιακή ΩΡΛ Κλινική, Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Πατρών, Πάτρα*

SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LIP. CLINICAL EXPERIENCE AND TREATMENT PLAN IN OUR CLINIC.

**A. Mallis, N. S. Mastrinikolis, Th. Stathas,
Th. Papadas**

*ENT Department, University hospital of Patras,
Greece*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του χείλους αποτελεί νόσο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την Ελλάδα λόγω της υψηλής συσχέτισης με την ηλιακή ακτινοβολία και το κάπνισμα. Στην παρούσα εργασία αναπτύσσεται η εμπειρία της ΩΡΛ κλινικής Πατρών σε μια σειρά 35 ασθενών.

Ασθενείς και μέθοδοι: 35 ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα χείλους που αντιμετωπίστηκαν στην ΩΡΛ κλινική Πατρών αξιολογήθηκαν όσον αφορά το δημογραφικό τους υπόβαθρο και τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Αποτελέσματα: Η συχνότερη εντόπιση της νόσου ήταν στο κάτω χείλος. Ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε με το εργασιακό περιβάλλον των ασθενών. Προσβολή των λεμφαδένων του τραχήλου παρατηρήθηκε σε ικανό ποσοστό των ασθενών ακόμα και σε αρχικά T στάδια της νόσου. Η επιβίωση στη σειρά ασθενών μας κυμαινόταν από 60% (T3 στάδιο) έως 100% (T1 στάδιο).

ABSTRACT

Aim: Lip cancer represents a disease of special interest for Greece due to its known correlation to sun exposure and smoking. In the present paper we report on the experience of the ENT department of Patras on a series of 35 patients.

Patients and methods: 35 patients with squamous cell carcinoma of the lip who were treated in the University ENT department of Patras were analyzed in regard to their epidemiological background and the clinicopathological characteristics of the disease.

Results: The disease was most commonly located on the inferior lip. A significant correlation was noted to occupation. Neck lymph nodes were affected in a significant number of patients even in early T stages. Survival in our series ranged from 60% (T3 stage) to 100% (T1 stage).

Conclusion: Lip cancer represents a disease that can be successfully treated in a large per-

Συμπέρασμα: Ο καρκίνος του χείλους συνιστά ασθένεια σε υψηλό ποσοστό αντιμετώπισιμη. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την υποκλινική τραχηλική νόσο, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος χείλους, θεραπεία, επιδημιολογία

centage of patients. Further research should be performed in the field of occult neck disease especially in early disease stages.

Keywords: lip cancer, treatment, epidemiology

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του χείλους αποτελεί τον συνηθέστερο καρκίνο της περιοχής κεφαλής και τραχήλου με αναφερόμενη συχνότητα 12 ανά 100.000 άτομα στην Ευρώπη¹. Η συσχέτιση της νόσου με την ηλικιακή ακτινοβολία την καθιστά ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για τον ειδικό ΩΡΛ ιατρό λόγω του βαθμού ηλιοφάνειας στην χώρα μας και του υψηλού ποσοστού ατόμων που απασχολούνται σε αγροτικές εργασίες.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η εμπειρία της ΩΡΛ κλινικής Πατρών σε μια ομάδα 35 ασθενών με καρκίνο χείλους.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δεδομένα 35 ασθενών πασχόντων από καρκίνο χείλους που αντιμετώπισθηκαν στην ΩΡΛ κλινική Πατρών στο διάστημα 2000 έως 2010 συλέχθηκαν και αναλύθηκαν.

Συγκεκριμένα καταγράφηκαν επιδημιολογικά - ηλικία, φύλλο, επάγγελμα, περιοχή κατοικίας, κάπνισμα, χρήση αλκοόλ, και κλινικοπαθολογικά στοιχεία - στάδιο T, στάδιο N, διαφοροποίηση, επιβίωση.

Μέθοδοι

Η ανάλυση των δεδομένων διεξήχθη με τη χρήση της μεθόδου χ^2 , ενώ η συνολική επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 14.0. Συσχετίσεις που αναφέρονται ως σημαντικές υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα 95% ($p < 0.05$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Φύλλο και ηλικία

Όλοι οι ασθενείς ήταν άνδρες. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 55.2 έτη (45 - 67 έτη, SD 6.4 έτη).

Επάγγελμα και περιοχή κατοικίας

Οι ασθενείς ήταν στην πλειονότητα τους αγρότες ($n=27$, 77.1%), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς ($n=8$, 22.9%) εργάτες οικοδομής, με την εργασιακή κατανομή να εμφανίζει στατιστική σημαντικότητα. Η περιοχή προέλευσης των ασθενών ήταν η ευρύτερη περιοχή της Αχαΐας ($n=10$, 28.6%), Ηλείας ($n=13$, 37.1%) και Αιτωλοακαρνανίας ($n=12$, 34.3%).

Κάπνισμα και αλκοόλ

Όλοι οι ασθενείς δήλωσαν καπνιστές με μέσο όρο 80.2 πακέτα έτη (pack years) (30 - 140, SD 12.2). Μικρό ποσοστό ασθενών ($n=7$, 20%) ανέφεραν πως δεν έκαναν κατανάλωση αλκοόλ, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς ανέφεραν κατανάλωση 70g αιθανόλης / ημέρα κατά μέσο όρο (20 - 200, SD 17.1). Συσχέτιση ανεδείχθη μεταξύ του T σταδίου της νόσου και του καπνίσματος ενώ συσχέτιση με αλκοόλ δεν ανεδείχθη.

Εντόπιση της νόσου

Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε νόσο εντοπιζόμενη στο κάτω χείλος ($n=28$, 80%), με μικρότερο ποσοστό να εμφανίζει νόσο στο άνω χείλος ($n=3$, 8.6%) και την γωνία των χειλέων ($n=4$, 11.4%) με την κατανομή αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική.

Σταδιοποίηση της νόσου

Η πλειοψηφία των ασθενών προσήλθε στο στάδιο T2 της νόσου ($n=16$, 45.7%), ενώ 10 (28.6%) ασθενείς προσήλθαν σε στάδιο T1 και 9 (25.7%) σε στάδιο T3. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε τραχηλική νόσο N1 ($n=17$, 48.6%) κατά την αρχική εμφάνιση με μικρότερο ποσοστό ασθενών να εμφανίζει νόσο N0 ($n=13$, 37.1%) και N2 ($n=5$, 14.3%). Κανένας ασθενής δεν παρουσίαζε απομακρυσμένη νόσο κατά την προσέλευση ή την μετέπειτα παρακολούθηση.

Διαφοροποίηση

Νόσο μέσης διαφοροποίησης εμφάνισαν 15 (42.9%) ασθενείς ενώ περιπτώσεις χαμηλής (n=11, 31.4%) και υψηλής διαφοροποίησης (n=9, 25.7%) ακολούθησαν σε συχνότητα.

Αντιμετώπιση

Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με τοπική εκτομή και αποκατάσταση με τοπικούς κρημούς κατά περίπτωση. Σε ασθενείς με τραχηλική νόσο σταδίου N1 διενεργήθηκε εκλεκτικός λεμφαδενικός καθαρισμός υπογενειδίου τριγώνου και επιπέδων IA, IB και II.

Ασθενείς με τραχηλική νόσο N2 αντιμετωπίστηκαν με τροποποιημένο ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Περιπτώσεις με αμφοτερόπλευρη τραχηλική εντόπιση νόσου αντιμετωπίστηκαν με αμφοτερόπλευρο λειτουργικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Οι ασθενείς με τραχηλική νόσο N0 κατά την αρχική εμφάνιση υποβλήθηκαν σε διαγνωστική βιοψία και αντιμετωπίστηκαν με εκλεκτικό λεμφαδενικό καθαρισμό υπογενειδίου τριγώνου και επιπέδων IA και IB σύστοιχα της βλάβης, εφόσον η διαφοροποίηση της νόσου αναφερόταν ως χαμηλή ή μέση στην ιστοπαθολογική έκθεση.

ΠΙΝΑΚΑΣ I. Χαρακτηριστικά δείγματος

Επιδημιολογικά		Κλινικοπαθολογικά	
	Σημ/τα		Σημ/τα
Ηλικία (έτη)	55.2	Εντόπιση	p < 0.05
		Κάτω χείλος	28
Επάγγελμα		Άνω χείλος	3
Αγρότες	27	Γωνία χείλους	4
Εργάτες	8		
		Στάδιο T	p < 0.05
Κάπνισμα (πακέτα-έτη)	80.2	T1	10
		T2	16
Αλκοόλ (g αιθανόλης/ημ)	70	T3	9
		Στάδιο N	p < 0.05
		N0	13
		N1	17
		N2	5
		Διαφοροποίηση	p < 0.05
		Χαμηλή	11
		Μέση	15
		Υψηλή	9
		Επιβίωση (5ετής)	-
		T1	100%
		T2	83.30%
		T3	60%

Τοπική και τραχηλική υποτροπή νόσου

Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε τοπική υποτροπή της νόσου. Τραχηλική υποτροπή της νόσου εμφανίσθηκε σε 4 ασθενείς ομόπλευρα με την αρχική τραχηλική εντόπιση στο επίπεδο III. Ο χρόνος υποτροπής κυμαινόταν από 5 έως 7 μήνες από την αρχική αντιμετώπιση και αντιμετωπίσθηκε με εκ νέου χειρουργική παρέμβαση στον τράχηλο.

Επιβίωση

Η πενταετής επιβίωση των ασθενών ήταν δυνατό να υπολογιστεί μόνο σε υποομάδα 18 ασθενών. Εκ των 18 ασθενών, 7 άνηκαν στο στάδιο T1 της νόσου, 6 στο στάδιο T2 και 5 στο στάδιο T3. Η επιβίωση ήταν αντίστοιχα 100%, 83.3% και 60%. Οι υπόλοιποι 16 ασθενείς δεν έχουν συμπληρώσει πενταετία παρακολούθησης, παραμένουν όμως ελεύθεροι νόσου κατά την τακτική παρακολούθηση. Ένας ασθενής απεβίωσε από άλλη αιτία, ανεξάρτητη της υπό μελέτη νόσου. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του χείλους αποτελεί νοσολογική οντότητα υψηλού ενδιαφέροντος για τα ελληνικά δεδομένα λόγω της συσχέτισης του με την ηλικιακή ακτινοβολία και το κάπνισμα^{1,2}, παράγοντες με έντονη παρουσία στη χώρα μας.

Η ανωτέρω συσχέτιση είναι ιδιαίτερα εμφανής και στα δικά μας δεδομένα με το σύνολο των ασθενών να ανήκουν σε επαγγέλματα με υψηλή έκθεση στην ηλικιακή ακτινοβολία, και να δηλώνουν καπνιστές.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί πρόκληση για τον ειδικό ΩΡΛ ιατρό, που οφείλει να συνυπολογίσει το αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα εκτός της ορθής ογκολογικής εκτομής.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις με βάση την ακτινοθεραπεία³ και φωτοθεραπεία⁴ έχουν προταθεί για την νόσο, ιδίως στην περίπτωση μικρών όγκων όπου και αναφέρονται παρόμοια ποσοστά επιτυχούς ίασης με την με την χειρουργική εκτομή της νόσου^{3,5,6}. Στην κλινική μας εφαρμογή η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητας σε όλες τις περιπτώσεις και των παρενεργειών των προαναφερθέντων μεθόδων⁷.

Κεντρικό ζήτημα στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι η αντιμετώπιση της τραχηλικής νόσου. Η πλειονότητα των ασθενών μας εμφάνιζε τραχηλική νόσο κατά την αρχική προσέλευση (n=22, 62.9%) καθιστώντας την παρέμβαση στον τράχηλο αναγκαία. Αυτή η παρατήρηση αποδίδεται στο σχετικά υψηλό ποσοστό ασθενών μας που έπασχε από προχωρημένη νόσο (T2,T3) παρά την βιβλιογραφική επικρατούσα άποψη για το αντίθετο⁸.

Με βάση την εμπειρία μας, θεωρούμε πως ειδική μνεία πρέπει να γίνει στην υποκλινική τραχηλική νόσο. Κλασσικά αναφερόμενη σε μικρό ποσοστό των ασθενών⁸, νεότερες σειρές ασθενών από τους Yilmaz et al⁹ αναφέρουν υποκλινική τραχηλική νόσο σε ποσοστό 20% ακόμα και σε πρώιμα στάδια της νόσου (T1, T2). Με τις παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν και τα δικά μας δεδομένα, συγκεκριμένα 4 εκ των ασθενών (T2 = 2, T3 = 2) εμφάνισαν τραχηλική νόσο παρά την αρνητική κλινική και ακτινολογική εικόνα κατά την αρχική εκτίμηση και αντιμετώπιση. Επιπρόσθετα κατά τον προληπτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε ασθενή σταδίου T1, ανεδείχθη υποκλινική νόσος στο επίπεδο IB παρά τον αρνητικό κλινικό και απεικονιστικό έλεγχο. Τα στοιχεία αυτά υποστηρίζουν την επαναξιολόγηση της προσέγγισης ακόμα και στα αρχικά στάδια της νόσου. Βάσει αυτών των δεδομένων στην κλινική μας εφαρμογή εφαρμόζεται προληπτικός λεμφαδενικός καθαρισμός ακόμα και σε στάδιο T1 της νόσου, κατευθυνόμενος από την έκθεση ενδεικτικής βιοψίας.

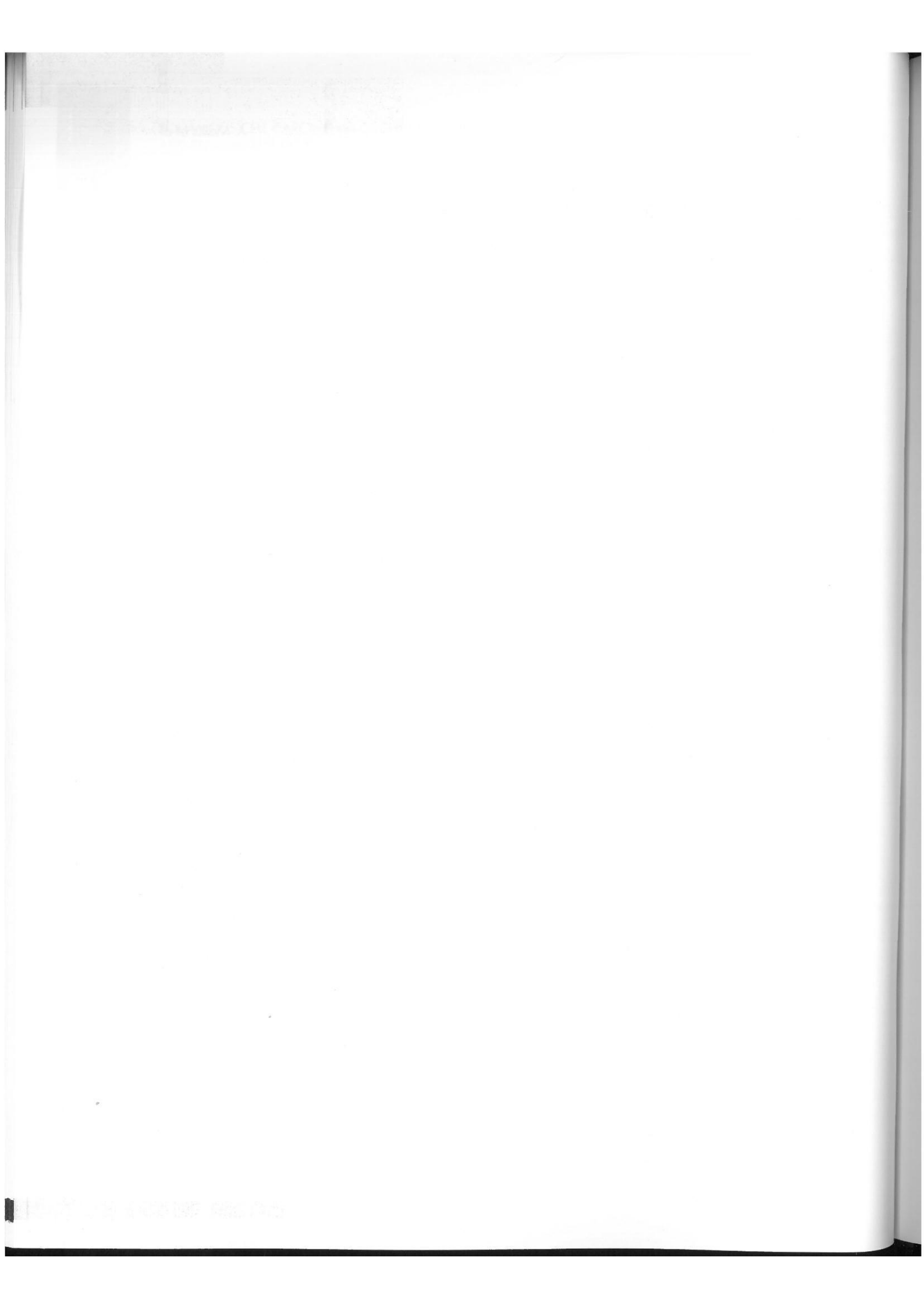
Η επιβίωση των ασθενών μας - 100% σε στάδιο T1, 83% σε στάδιο T2 και 60% σε στάδιο T3- είναι σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία¹⁰ καθιστώντας τον καρκίνο του χείλους, ασθένεια ίασιμη σε υψηλό ποσοστό ιδίως στα αρχικά της στάδια.

Συμπέρασμα

Ο καρκίνος του χείλους αποτελεί νοσολογική οντότητα ιδιαίτερης σημασίας για την χώρα μας που μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η προληπτική παρέμβαση στον τράχηλο αποκτά ιδιαίτερη σημασία, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου.

REFERENCES

1. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Diseases*. 1999; 5: 185-95.
2. Kornevs E, Skagers A, Tars J, Bigestans A, Lauskis G, Libermanis O. 5 year experience with lower lip cancer. *Stomatologija*. 2005; 7: 95-8.
3. Harrison LB. Applications of brachytherapy in head and neck cancer. *Seminars in Surgical Oncology*. 1997; 13: 177-84.
4. Dilkes MG, Benjamin E, Ovaisi S, Banerjee AS. Treatment of primary mucosal head and neck squamous cell carcinoma using photodynamic therapy: results after 25 treated cases. *Journal of Laryngology and Otology*. 2003; 117: 713-7.
5. Mendenhall WM, Parsons JT, Mendenhall NP, Million RR. Brachytherapy in head and neck cancer: selection criteria and results at the University of Florida. *Oncology (Williston Park)*. 1991; 5: 44-54.
6. Kubler AC, de CJ, Hopper C, Leonard AG, Putnam G. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip using Foscan-mediated photodynamic therapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2001; 30: 504-9.
7. Webster K (2008) Oral cavity tumours including the lip. In Gleeson M (ed) *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*, 7th edn. Oxford University Press, USA
8. Vartanian JG, Carvalho AL, de Araujo Filho MJ, Junior MH, Magrin J, Kowalski LP. Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral Oncology*. 2004; 40: 223-7.
9. Yilmaz S, Ercocen AR. Is elective neck dissection in T1-2, N0 patients with lower lip cancer necessary? *Ann Plast Surg*. 2009 Apr;62(4):381-3.
10. Zitsch RP III, Park CW, Renner GJ, Rea J. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1995; 113: 589-96.



Η ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ ΗΡV ΕΜΒΟΛΙΟΥ

PAP TEST BEFORE AND AFTER THE DEVELOPMENT OF THE HPV VACCINE

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

¹Γυναικολόγος - Μαιευτήρ, Αθήνα

²Παιδίατρος, Αθήνα

³Ιατρός, Νοσοκομείο Ηρακλείου

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

¹Gynecologist - Obstetrician, Athens

²Pediatrician, Athens

³Physician, Hospital of Herakleion

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μέχρι τα τέλη του 20ου αιώνα η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας γινόταν μέσα από το καλά μελετημένο και εγκατεστημένο τεστ Παπανικολάου. Ωστόσο στις αρχές του αιώνα μας εισήχθη μία νέα πρακτική πρόληψης, αυτή του εμβολιασμού έναντι του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV) με σκοπό την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των προκαρκινικών μορφών. Μέσα από αυτή τη νέα λογική πρόληψης θα εξετάσουμε στη σημερινή ιατρική πρακτική το ρόλο του τεστ Παπανικολάου.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος τραχήλου μήτρας, τεστ Παπανικολάου, εμβολιασμός, Ιός Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV)

ABSTRACT

Cervical cancer prevention was performed through the well studied and established PAP test until the end of the 20th century. However, at the beginning of our century, a new prevention practice was introduced; that of vaccination against Human Papilloma Virus (HPV) aiming in the prevention of cervical cancer and precancerous lesions. The present investigates the role of PAP test in today's medical practice through this new logic of prevention.

Key words: cervical cancer, PAP test, vaccination, Human Papilloma Virus (HPV)

Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται πολύ μεγάλη ανάπτυξη και εξέλιξη στο χώρο της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Είναι πραγματικά εντυπωσιακά τα βήματα τα οποία συντελέστηκαν στον χώρο της πρόληψης και αντιμετώπισης του καρκίνου τραχήλου μήτρας καθώς μέσα σε μισό αιώνα δίνεται η δυνατότητα για πρώτη φορά να μιλάμε για πρωτογενή πρόληψη κάποιας μορφής καρκίνου.

Πριν την ανακάλυψη του εμβολίου έναντι του Ιού των Ανδρώπινων Θηλωμάτων (HPV), η ιατρική πρακτική της πρόληψης στηριζόταν στο κυτταρολογικό επίχρισμα του τραχήλου στο γνωστό σε όλους τεστ Παπανικολάου. Με την εισαγωγή ωστόσο του HPV εμβολίου διαμορφώθηκε μία νέα λογική πρόληψης, η οποία στηρίζεται στο συνδυασμό τόσο της πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης. Έτσι αναπτύχθηκαν ερωτήματα για το ποια μέθοδος είναι η καλύτερη, το τεστ Παπανικολάου ή ο εμβολιασμός, για το αν το ένα προαπαιτείται της εκτέλεσης του άλλου, ερωτήματα για τον τρόπο που θα συνδυαστούν και σε ποιες ομάδες γυναικών θα εφαρμοσθεί το καθένα. Όμως πέρα από τη σύγχυση περί πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης τονίστηκαν και άλλα ερωτήματα που αφορούν τη διαγνωστική προσέγγιση, όπως το ρόλο της HPV ταυτοποίησης, της κολποσκοπήσης αλλά και για τη θεραπευτική προσέγγιση των προκαρκινικών αλλοιώσεων.

Σήμερα, μετά από 4 χρόνια κυκλοφορίας του εμβολίου φαίνεται ξεκάθαρα ότι το εμβόλιο έναντι του HPV έχει αλλάξει ριζικά την ιατρική προσέγγιση και αντιμετώπιση των περιστατικών. Η αλλαγή αυτή συνίσταται σε εργαλεία που παρήχθησαν μέσα από την επιστημονική πρόοδο αλλά και σε αλλαγές στη συμπεριφορά των γυναικών στο επίπεδο ευαισθητοποίησης, ενημέρωσης και γνώσης για θέματα που αφορούν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, την HPV λοίμωξη και την πρόληψη.

Για να εξετάσουμε τη δευτερογενή πρόληψη από την ανακάλυψη του τεστ Παπανικολάου έως σήμερα θα πρέπει καταρχήν να προσδιορίσουμε το ρόλο του τεστ Παπανικολάου στην πρόληψη του καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η εξέταση κατά Παπανικολάου απο-

τελεί ξεκάθαρα μέθοδο δευτερογενούς πρόληψης, όπου και σύμφωνα με τη σημειολογία του όρου αποτελεί μέθοδο έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε προκαρκινικό ή αρχόμενο στάδιο, παρέχοντας ουσιαστικά δευτερογενή πρόληψη του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στόχος της εξέτασης κατά Παπανικολάου είναι η ανίχνευση και αφαίρεση των υψηλού βαθμού βλαβών πριν αυτές εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο. Για να αξιολογήσουμε το ρόλο της εξέτασης κατά Παπανικολάου στην πραγματική του διάσταση θα πρέπει να αξιολογήσουμε τη μαζική του χρήση μέσα στα οργανωμένα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου (screening). Στην προσπάθεια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων αυτών θα πρέπει να σημειώσουμε ότι υπάρχουν παράμετροι που διαμορφώνουν τα όρια αποτελεσματικότητας του screening στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπως το επίπεδο συμμετοχής του πληθυσμού στα προγράμματα ελέγχου, η ποιότητα συλλογής και ανάλυσης των συλλεχθέντων δειγμάτων, η διατήρηση ισόβιας συνεργασίας του ατόμου, και η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου, που περιορίζουν τον αντίκτυπο του σημερινού κυτταρολογικού screening¹.

Συνοψολογίζοντας όλες αυτές τις παραμέτρους, παρά τη μεγάλη μείωση της επίπτωσης και της θνητότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, που έχει επιτευχθεί από την οργανωμένη χρήση του τεστ Παπανικολάου, τα σημερινά διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος με 500.000 νέα περιστατικά καρκίνου τραχήλου μήτρας ετησίως και 274.000 θανάτους σε παγκόσμιο επίπεδο το 2002^{2,3}. Παρά το γεγονός ότι η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου παρουσιάζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συνεχίζει να αποτελεί πρόβλημα και για τις ανεπτυγμένες χώρες που διαθέτουν οργανωμένα προγράμματα screening⁴. Επιπρόσθετα κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 2 εκατομμύρια περιστατικά προκαρκινικών τραχηλικών βλαβών. Στην

Ευρώπη το 2002 εμφανίστηκαν 33.500 νέα περιστατικά καρκίνου τραχήλου μήτρας και 15.000 θάνατοι³.

Είναι πραγματικά εντυπωσιακά τα βήματα τα οποία συντελέστηκαν στον χώρο της πρόληψης και αντιμετώπισης του καρκίνου τραχήλου μήτρας καθώς μέσα σε μισό αιώνα δίνεται η δυνατότητα για πρώτη φορά να μιλάμε για πρωτογενή πρόληψη κάποιας μορφής καρκίνου.

Το σημαντικότερο ωστόσο στοιχείο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι η συλλογή επιδημιολογικών δεδομένων από τις νεότερες γενιές, που θα μπορούσαν να εξάγουν συμπεράσματα για την τάση που διαμορφώνεται σχετικά με την επιδημιολογική εικόνα που προβλέπεται να έχουμε στο μέλλον. Το "Nordic Cancer Registry" καταγράφει ότι η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σήμερα 4 φορές υψηλότερη από ό,τι 15 χρόνια πριν {2,9/100.000(1986-1990)-8,9/100.000(2000-2004)}, γεγονός που σχετίζεται με την αύξηση της HPV λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό, φαινόμενο που περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Αγγλία και στην Ουαλία⁵⁶.

Επιπρόσθετα, μεγάλη σημασία πρέπει να δοθεί στην ιστολογική κατηγορία του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας, όπου μεγάλες κλινικές μελέτες στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική αναφέρουν αύξηση της επίπτωσης του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου της μήτρας και ιδιαίτερα μεταξύ των νέων γυναικών (ηλικίας <40 χρόνων)⁷.

Με βάση την τάση που διαμορφώνεται ως αναφορά την επιδημιολογία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στο χρόνο, διατυπώνεται η πρόβλεψη, ότι αν κάτι δεν αλλάξει, τα περιστατικά του Καρκίνου του Τραχήλου της Μήτρας θα αυξηθούν, με εμφάνιση 700.000 νέων περιστατικών το έτος 2020, που σημαίνει αύξηση κατά 40% σε σχέση με το 2002³. Συνεπώς η εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου αποτέλεσε μία από τις μεγαλύτερες παρεμβάσεις στη μείωση του καρκίνου τραχήλου της μήτρας και σε χώρες που εφαρμόζεται σωστά έχει αλλάξει δραματικά την επιδημιολογία της νόσου. Ωστόσο τα τελευταία 20 χρόνια παρατηρείται ένα πλατό στην επιδημιολογία που έχει να κάνει με τα όρια και τους περιορισμούς της μεθόδου. Ο εμβολιασμός εισάγει μία νέα προοπτική και γεννά νέες ελπίδες για περαιτέρω μείωση της νόσου.

Πως διαμορφώθηκε ο ρόλος της εξέτασης κατά Παπανικολάου μετά την εισαγωγή του εμβολιασμού στην ιατρική πρακτική; Η πρώτη παράμετρος που

Για να εξετάσουμε τη δευτερογενή πρόληψη από την ανακάλυψη του τεστ Παπανικολάου έως σήμερα θα πρέπει καταρχήν να προσδιορίσουμε το ρόλο του τεστ Παπανικολάου στην πρόληψη του καρκίνου τραχήλου μήτρας. Η εξέταση κατά Παπανικολάου αποτελεί ξεκάθαρα μέθοδο δευτερογενούς πρόληψης, όπου και σύμφωνα με τη σημειολογία του όρου αποτελεί μέθοδο έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε προκαρκινικό ή αρχόμενο στάδιο, παρέκτοντας ουσιαστικά δευτερογενή πρόληψη του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

πρέπει να εκτιμήσουμε είναι αν διαφοροποιήθηκε η συμμετοχή των γυναικών στα προγράμματα ελέγχου. Από μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες ηλικίας 18 έως 65 ετών σε 6 Ευρωπαϊκές χώρες εξετάσθηκε η συχνότητα του τεστ Παπανικολάου πριν και μετά την

εισαγωγή του τετραδύναμου HPV εμβολίου (6,11,16,18)⁸. Η μελέτη συμπεριέλαβε 3.200 γυναίκες που αξιολογήθηκαν πριν την εισαγωγή του τετραδύναμου εμβολίου (2006) και 4.106 γυναίκες που αξιολογήθηκαν μετά την εισαγωγή του εμβολίου (2008). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα των τεστ Παπανικολάου που πραγματοποιούσαν οι εμβολιασμένες γυναίκες όχι μόνο δεν ήταν μικρότερη αλλά ήταν οριακά μεγαλύτερη. Επίσης φάνηκε ότι οι εμβολιασμένες γυναίκες επέδειξαν μία μεγαλύτερη συμμόρφωση τηρώντας με μεγαλύτερο σεβασμό τα μεσοδιαστήματα για τον τακτικό έλεγχο.

Σε συνάφεια με την αυξημένη ευαισθητοποίηση για την εξέταση κατά Παπανικολάου, η ίδια μελέτη υποσημειώνει μία ακόμα αλλαγή στη δευτερογενή πρόληψη. Η μελέτη έδειξε ότι οι εμβολιασμένες γυναίκες έχουν υψηλότερο επίπεδο ενημέρωσης και γνώσης για τα θέματα που αφορούν τη λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και τα σχετιζόμενα νοσήματα⁸. Το επίπεδο συνειδητοποίησης της σημασίας της πρόληψης του καρκίνου τραχήλου μήτρας μέσα από την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, είναι σαφώς υψηλότερο στις γυναίκες που αποφασίζουν να εμβολιασθούν, γεγονός που αποδεικνύει έμπρακτα ότι έχουν κατανοήσει πλήρως τη σημασία της πρόληψης. Μία επιπρόσθετη αλλαγή που σημειώνεται για το τεστ Παπανικολάου αφορά την επίδραση του εμβολίου στα παθολογικά τεστ Παπανικολάου. Μελέτη που έγινε από τον Gross και τους συνεργάτες του σε έφηβες γυναίκες στη Νέα Υόρκη έδειξε ότι υπάρχει θετική επίδραση του εμβολιασμού στα παθολογικά τεστ Παπανικολάου⁹. Σε δείγμα 213 γυναικών παρατηρήθηκε ένα πολύ σημαντικό ποσοστό τραχηλικών δυσπλασιών που ανέρχεται στο 1/3 των συνολικών δειγμάτων. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ακόμα και 1 δόση

του τετραδύναμου εμβολίου μείωσε σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης παθολογικού τεστ Παπανικολάου.

Τέλος, στη Γαλλία, σχεδιάστηκαν κλινικά μοντέλα με το τετραδύναμο εμβόλιο με σκοπό να εκτιμήσουν τη μείωση του αναμενόμενου ετήσιου αριθμού των καρκίνων τραχήλου μήτρας στη Γαλλία μετά την εισαγωγή του εμβολιασμού μέσω των δύο μεθόδων πρόληψης, δηλαδή του εμβολιασμού και του προληπτικού ελέγχου με εξέταση κατά Παπανικολάου¹⁰. Το μοντέλο λαμβάνει υπαχ όψην ως υπόθεση ότι το ποσοστό του πληθυσμού που συμμετέχει στα προγράμματα ελέγχου είναι 55% και η εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού είναι 80%. Τα δεδομένα δείχνουν ότι αν προσθέσουμε στο τεστ Παπανικολάου τον εμβολιασμό αναμένεται περαιτέρω μείωση των περιστατικών καρκίνου τραχήλου μήτρας έως και 72% σε σχέση με την εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου μόνον.

Μελέτες από την Αυστραλία και τη Γαλλία υποδηλώνουν περαιτέρω ότι η ενημέρωση για τον HPV εμβολιασμό όχι μόνο αυξάνει τη γνώση για τον ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων και την αιτιολογική σχέση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, αλλά επίσης αυξάνει τη συμμόρφωση με την εξέταση κατά Παπα-

Τα δεδομένα δείχνουν ότι αν προσθέσουμε στο τεστ Παπανικολάου τον εμβολιασμό αναμένεται περαιτέρω μείωση των περιστατικών καρκίνου τραχήλου μήτρας έως και 72% σε σχέση με την εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου μόνον.

νικολάου που οδηγεί στην πρώιμη διάγνωση.^{11,12}

Συνεπώς η μαζική κυκλοφορία του HPV εμβολίου σε όλο τον κόσμο απάντησε σε

όλους τους προβληματισμούς και τα ερωτήματα για το αν θα σταματήσει ο εμβολιασμένος πληθυσμός να ελέγχεται και να εξετάζεται με τεστ Παπανικολάου. Οι μελέτες συγκλίνουν στο γεγονός ότι η ενημέρωση μέσω του εμβολιασμού έχει αυξήσει την ευαισθητοποίηση του γυναικείου πληθυσμού για το κεφάλαιο της πρόληψης του καρκίνου τραχήλου μήτρας, που μεταφράζεται σε αυξημένη συμμετοχή των νεαρών κοριτσιών στον τακτικό έλεγχο και σε αυξημένη συμμόρφωση τήρησης των απαραίτητων μεσοδιαστημάτων εκτέλεσης των απαραίτητων εξετάσεων. Επομένως, η ιατρική πρακτική όπως και τα επιστημονικά δεδομένα από τη χρήση του τετραδύναμου HPV εμβολίου στην πραγματική ζωή, δείχνουν ξεκάθαρα ότι η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη μπορούν και πρέπει να εφαρμόζονται συνεργικά, προκειμένου να παρέχουμε στην κάθε γυναίκα τη μεγαλύτερη δυνατή πρόληψη ανάπτυξης προκαρκινικών βλαβών και καρκίνου τραχήλου μήτρας.

REFERENCES

1. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006 Aug 21; 24 Suppl 3:S63-70.
2. Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000: *Int J Cancer*. 2001 Oct 15; 94(2):153-6.
3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccines* 2006 Aug 21; 24 Suppl 3:S11-25.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of human papillomavirus types Associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6; 348(6):518-27.
5. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *KM French**, 1, *RV Barnabas* 1, 2, *M Lehtinen* 3, *O Kontula* 4, *E Pukkala* 5, *J Dillner* 6 and *GP Garnett*. *British Journal of Cancer* (2007) 96, 514-8.
6. Hill GB, Adelstein AM. Cohort mortality from carcinoma of the cervix *Lancet*. 1967 Sep 16; 2(7516):605-6.
7. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakeji MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Sep; 14 (9):2191-9.
8. Survey of European women's intention to undergo cervical Smear testing. *Matthieu Perrin* 1, *Christel Melinand* 2, *Amelie Darras* 2, 1, *IPSOS*, Paris, France, 2, *Market Research Service*, Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France.
9. Gross MS et al. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: e70-e71.
10. Riethmuller D et al. Expected impact of a quadrivalent HPV vaccine in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009; 38: 389-95.
11. http://www.cancerinstitute.org.au/cancer_inst/news/pdfs/2008-10-16_nsw-government-cervical-cancer-campaign-saving-lives.pdf; last accessed on 31st October 2008.
12. CSA market survey, May 2008, Sanofi Pasteur MSD, internal data.

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

CHEMOPREVENTION OF PROSTATE CANCER

¹Α. Γκέκας, ²Π. Καρτσακλής,

³Ν. Φραγκόπουλος

¹Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν. Πατρών
«Ο Άγιος Ανδρέας»

²Ουρολόγος, Ζάκυνθος

³Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν. Αγρινίου

¹A.Gekas, ²P. Kartsaklis, ³N. Fragopoulos

¹Urology Clinic, General Hospital of Patras,
"St Andreas"

²Urologist, Zakynthos

³Urology Clinic, General Hospital of Agrinio

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επιδημιολογικά δεδομένα και ιδιαίτερα αυτά που παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στην επίπτωση και την θνητότητα από καρκίνο του προστάτη σε διαφορετικά μέρη του κόσμου, δείχνουν την πιθανή αποτελεσματικότητα της εφαρμογής προληπτικών μέτρων σε άνδρες με ρίσκο για καρκίνο του προστάτη.

Η πρόληψη του καρκίνου έχει κατηγοριοποιηθεί ως εξής: 1) Πρωτογενής πρόληψη: παρέμβαση για την πρόληψη της εμφάνισης του καρκίνου σε υγιή άτομα, 2) Δευτερογενής πρόληψη: παρέμβαση σε υποκλινική φάση, χωρίς διάγνωση καρκίνου, για πρόληψη της νόσου σε πληθυσμό με ρίσκο, και 3) Τριτογενής πρόληψη: αλλαγή της εξέλιξης της ελάχιστης κλινικής νόσου. Και οι τρεις αυτοί τύποι πρόληψης αποτελούν αντικείμενα μελέτης.

Η πρωτογενής πρόληψη είναι πληθυσμιακή και απαιτεί μεγάλες μελέτες με κύριο στόχο την θνητότητα από καρκίνο, η δευτερογενής πρόληψη αφορά το screening για καρκίνο με σκοπό την

ABSTRACT

Epidemiological data, specifically those that report large differences in the incidence and mortality of prostate cancer in different parts of the world, provide strong leads for the potential effectiveness of preventive measures applied to men at risk for prostate cancer.

Cancer prevention has been sub-classified as follows: 1) Primary prevention: intervention to prevent the occurrence of cancer in healthy people, 2) Secondary prevention: intervention in the subclinical phase with no cancer diagnosis, to prevent cancer population at risk, 3) Tertiary prevention: alter the course of minimal clinical disease. All three types of prevention are subject to study.

Primary prevention is population based and requires large trials ideally with the endpoint of cancer mortality; secondary prevention entails screening for cancer with the goal of early

πρώιμη ανίχνευση σε πληθυσμούς με ρίσκο, και η τριτογενής πρόληψη έχει σκοπό να επιβραδύνει την πρόοδο της κλινικά διαγνωσμένης ελάχιστης νόσου. Η τυπική κατάσταση στον καρκίνο του προστάτη: ένα αυξανόμενο προστατικό αντιγόνο (PSA) μετά από αποτυχημένες προσπάθειες θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ο τομέας της πρόληψης του καρκίνου του προστάτη εξελίσσεται με γρήγορους ρυθμούς και μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση του ζητήματος είναι πολύ δύσκολη. Στο παρόν, αναφέρονται τα πιο σημαντικά θέματα τα οποία αναλύονται σε συσχέτιση με επιδημιολογικά δεδομένα και τη γνώση για την ενδοκρινική εξάρτηση του καρκίνου του προστάτη.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος προστάτη, χημειοπροφύλαξη

detection in populations at risk; tertiary prevention has the goal of slowing the progression of clinically diagnosed minimal disease. The typical situation in prostate cancer: a rising prostate specific antigen (PSA) after failed attempts of curative management.

The field of prevention of prostate cancer is developing rapidly, and a complete review is challenge difficult to meet. An attempt is made to cover the most important aspects and to discuss them in relation to the epidemiological findings and the knowledge of endocrine dependence of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, chemoprevention

Πιερευνήσεις σχετικά με τους τρεις διαφορετικούς ορισμούς της πρόληψης του καρκίνου απαιτούν διαφορετικές μεθοδολογίες. Η πρωτογενής πρόληψη απευθύνεται στον γενικό πληθυσμό με ρίσκο για μια δεδομένη νόσο, και στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο χρόνος και η διάρκεια της υποκλινικής φάσεως της νόσου. Για την σωστή διαχείριση αυτού του θέματος οι ερευνητές θα πρέπει να προσδιορίσουν εάν επιθυμούν να ασχοληθούν με την φάση έναρξης ή την φάση προόδου της νόσου. Υπάρχουν σοβαρά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος του προστάτη ξεκινά σε ηλικίες 30-35¹. Η πρόοδος της νόσου, σύμφωνα με παγκόσμια δεδομένα επίπτωσης, πιθανά ξεκινά περίπου στην ηλικία των 50 ετών. Εξαιτίας του πολύ μακρού χρονικού διαστήματος της φυσικής ιστορίας της νόσου, απαιτούνται μεγάλα χρονικά διαστήματα παρατήρησης για να φθάσουμε στο πιο κατάλληλο αποτέλεσμα, την θνητότητα από καρκίνο του προστάτη, και γι' αυτό χρησιμοποιούνται κυρίως αναπληρωματικοί στόχοι. Η δευτερογενής πρόληψη, το screening του καρκίνου του προστάτη δεν καλύπτεται στο παρόν άρθρο.

Η τριτογενής πρόληψη εξελίσσεται σε ένα πολύ σημαντικό ζήτημα λαμβάνοντας υπόψη τον αυξανόμενο αριθμό ανδρών που παρουσιάζει πρόοδο

νόσου μετά από δυνητικά θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. Η μεθοδολογία αυτή είναι λιγότερο απαιτητική: η κλινική πρόοδος της νόσου ή η πρόοδος αναγνωριζόμενη μέσω PSA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας στόχος (μελέτης), με κάποια προσοχή βέβαια. Η ένταξη ατόμων σε μελέτες είναι εύκολη εξαιτίας της άγνοιας για την βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με ελάχιστη νόσο και αυξανόμενο PSA. Σε μελέτες με μικρότερη διάρκεια, η τριτογενής πρόληψη μπορεί επίσης να ενασχοληθεί με θέματα όπως δοσολογία, διάρκεια θεραπείας, ορδή επιλογή συμμετεχόντων, αποτελεσματικότητα σε σχέση με διαδεσίμους προγνωστικούς παράγοντες και άλλα. Ανοιχτό παραμένει το ερώτημα του εάν παράγοντες και σχήματα που φαίνονται να είναι αποτελεσματικά στην τριτογενή πρόληψη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στην πρωτογενή πρόληψη ή σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης.

Γιατί πρόληψη του καρκίνου του προστάτη;

Η επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου του προστάτη δείχνει ουσιαστικές διακυμάνσεις παγκοσμίως². Πριν το PSA, το οποίο επέφερε υψηλές αυξήσεις στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη παγκοσμίως, τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και θνητότητας συναντιούνταν στους Αφρικανο-Αμερι-

κανούς ενώ τα χαμηλότερα στην Ιαπωνία και άλλες ασιατικές χώρες. Στα ποσοστά θνητότητας έχουν καταγραφεί 10πλάσιες με 15πλάσιες διαφορές. Ο φυλετικός προκαθορισμός δεν εμφανίζει

μεγάλες πιθανότητες εξαιτίας των αποτελεσμάτων των αποκαλούμενων «μελετών μεταναστών». Αυτές δείχνουν ότι η επίπτωση και η θνητότητα αυξάνει στους Ιάπωνες που μεταναστεύουν από την ενδοχώρα στη Χαβάη ή την Καλιφόρνια³. Επιδημιολογικές μελέτες αναγνωρίζουν τον τρόπο ζωής και κυρίως την διατροφή ως την κύρια αιτία. Η γενετική προδιάθεση είναι επίσης πιθανή αιτία. Ένα υψηλό ποσοστό ταυτόχρονης εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε μονοζυγώτες διδύμους έχει επιδειχθεί⁴. Πάντως, οι γενετικοί μηχανισμοί, που δεν έχουν εξηγηθεί πλήρως έως σήμερα, αιτιολογούν μόνο ένα πολύ μικρό μέρος των περιπτώσεων του καρκίνου του προστάτη ως αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης. Ο τρόπος ζωής, και ιδιαίτερα η «Δυτική διατροφή» είναι πιθανό να προκαλεί καρκίνο του προστάτη⁵. Διατροφικοί παράγοντες όπως το κρέας, λιπαρά και γαλακτοκομικά, που είναι συχνά χαρακτηριστικά της δυτικής διατροφής, έχουν συσχετιστεί με ένα μεγαλύτερο ρίσκο εμφάνισης της νόσου⁶. Είναι πιθανό, διάφορα φαγητά που χρησιμοποιούνται σε διάφορες χώρες με πολύ χαμηλή θνητότητα καρκίνου του προστάτη να έχουν προστατευτικές ιδιότητες. Αυτά περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικά από διάφορα φυτά και παράγωγα της σόγιας, τα οποία περιέχουν ισοφλαβόνες όπως η νταϊντζεΐνη και γενιστεΐνη, οι οποίες έχουν πολύ χαμηλές οιστρογονικές ιδιότητες και μπορεί να λειτουργούν ως επιλεγμένοι τροποποιητές ανδρογονικών υποδοχέων (SARMS). Για πολλά επιδημιολογικά ευρήματα δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί αντίστοιχοι μηχανισμοί. Γι' αυτό, είναι πιθανό, η δυτική διατροφή να μην προκαλεί την έναρξη ή την προώθηση του καρκίνου του προστάτη, αλλά τα χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης και θνητότητας σε ανατολικές χώρες, να είναι λόγω των προστατευτικών μηχανισμών που βρίσκονται σε φαγητά τα οποία δεν είναι συνήδη στη Δύση. Αυτό θα επέτρεπε την εφαρμογή διατροφικών συμπληρωμάτων με προληπτική δράση

οι ερευνητές θα πρέπει να προσδιορίσουν εάν επιθυμούν να ασκοληθούν με την φάση έναρξης ή την φάση πρόοδου της νόσου. Υπάρχουν σοβαρά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος του προστάτη ξεκινά σε ηλικίες 30-351. Η πρόοδος της νόσου, σύμφωνα με παγκόσμια δεδομένα επίπτωσης, πιθανά ξεκινά περίπου στην ηλικία των 50 ετών.

στους δυτικούς πληθυσμούς χωρίς να χρειάζεται αλλαγή των διατροφικών συνηθειών. Επίσης, παρατηρήθηκε, ότι η χορτοφαγία, όπως γίνεται σε ανατολικές χώρες, επηρεάζει τα επίπεδα των κυκλοφο-

ρούντων ανδρογόνων σε άνδρες⁷. Επίσης, σε μία μελέτη περιστατικών-μαρτύρων, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης ορού σε Γαπωνέζους σε σύγκριση με Ολλανδούς⁸. Αυτό, παρέχει μια συσχέτιση με την ενδοκρινική εξάρτηση του καρκίνου του προστάτη, που μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην φάση προώθησης της νόσου σε κλινική εμφάνιση. Αρκετά φαγητά έχουν ισχνές ιδιότητες αναστολής της 5 α -reductase (5AR), η οποία οδηγεί σε μείωση της 5 α -διυδροτεστοστερόνης (DHT), του πιο σημαντικού ανδρογόνου. Οι αναστολείς της 5 α -reductase (5ARIS) έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί προληπτικοί παράγοντες.

Πιθανοί προληπτικοί μηχανισμοί και παράγοντες

Έως τώρα, η προσέγγιση της αναστολής των δύο γνωστών ενζύμων 5AR, τύπου I και τύπου II, τα οποία είναι υπεύθυνα για την σύνθεση της DHT από τη τεστοστερόνη στον προστατικό ιστό και στους περιφερικούς ιστούς, είναι η πιο μελετημένη και αποτελεσματική προσέγγιση. Σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, η χρήση των κλινικά διαθέσιμων 5ARIS οδηγεί σε μια μείωση του προστατικού όγκου κατά περίπου 30%, και των επιπέδων του PSA ορού κατά 50-60%. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου εμποδίζεται ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί αντικείμενο υψηλής αντιπαράθεσης. Τα αποτελέσματα και τα προβλήματα της μοναδικής ολοκληρωμένης κλινικής μελέτης, της Prostate Cancer prevention Trial (PCPT), θα αποτελέσει αντικείμενο εντονότερης συζήτησης^{9,10}.

Τα αντιοξειδωτικά είναι δεύτερα στη λίστα των υποψηφίων για χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του προστάτη. Η δυνητική αποτελεσματικότητά τους βασίζεται στην υπόθεση ότι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS), και κυρίως του υπεροξειδίου που συσσωρεύονται στο γηράσκων σώμα, μπορεί να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του

προστάτη. Τα αντιοξειδωτικά καταλύουν την διαδικασία της μετατροπής του υπεροξειδίου σε O₂ και σε ύδωρ σε αρκετά επίπεδα. Το σελήνιο, ένα από τα αντιοξειδωτικά που βρίσκονται υπό μελέτη, καταλύει τη υπεροξειδάση

της γλουταθειόνης, ενός ενζύμου σημαντικού για την αφαίρεση του υπεροξειδίου της γλουταθειόνης. Στα φαγητά με αντιοξειδωτική δράση συμπεριλαμβάνεται το πράσινο τσάι που περιέχει φλαβονοειδή, το κόκκινο κρασί (κουερκετίνη), βιταμίνη E, σελήνιο και λυκοπένη, το κόκκινο χρώμα της τομάτας, και άλλα συστατικά των λαχανικών.

Ο μηχανισμός δράσης των ισοφλαβονοειδών στα προϊόντα σόγιας δεν είναι ξεκάθαρος. Λειτουργούν σαν SARMS αλλά μπορεί να έχουν συμπληρωματικές δράσεις που δεν έχουν ακόμα αναγνωριστεί. Διατροφικά συστατικά που παρουσιάζουν ισχυρή αναστολή των 5AR συμπεριλαμβάνουν serenoa repens, ένα συστατικό που προέρχεται από καρπούς και φύλλα ενός μικρού αμερικάνικου φοίνικα με το ίδιο όνομα.

Επιλεγμένες μελέτες φάσεως II

Δεν έχει καθιερωθεί ακόμα μια μη αμφιλεγόμενη απόδειξη της αποτελεσματικότητας για όποιο από τα διατροφικά συστατικά και τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω.

- Το σελήνιο και η βιταμίνη E έχουν αποτελέσει τα αντικείμενα μελέτης μιας από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί, την SELECT¹¹. Η μελέτη διακόπηκε τον Σεπτέμβριο του 2008 μετά από αναφορά της επιτροπής για την επιτήρηση της ασφάλειας. Η προκαταρκτική ανάλυση δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων μελέτης συμπεριλαμβανομένου της ομάδας placebo. Ωστόσο, υπήρχαν παρενέργειες στις οποίες συγκαταλεγόταν και η υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη από την χρήση του σεληνίου¹². Η επιλογή του σεληνίου και της βιταμίνης E βασίστηκε σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες στις οποίες ο καρκίνος του προστάτη δεν ήταν ο πρωταρχικός στόχος, αλλά έδειξαν μειώσεις στην επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου του προστάτη.

ο Το σελήνιο και η βιταμίνη E έχουν αποτελέσει τα αντικείμενα μελέτης μιας από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί, την SELECT¹¹. Η μελέτη διακόπηκε τον Σεπτέμβριο του 2008 μετά από αναφορά της επιτροπής για την επιτήρηση της ασφάλειας. Η προκαταρκτική ανάλυση δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων μελέτης συμπεριλαμβανομένου της ομάδας placebo

- Η μελέτη του σεληνίου πραγματοποιήθηκε ως τμήμα μελέτης του Harvard, την Health Professionals Cohort Study¹³. Αυτή η μελέτη ήταν μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη για την χορήγηση 200μg σεληνίου

ου ημερησίως, σε άνδρες και γυναίκες με πρωταρχικό σκοπό την πρόληψη του πλακώδους καρκίνου του δέρματος. Στην μελέτη συμμετείχαν 1.312 άνδρες. Μεταξύ των δευτερευόντων στόχων ήταν και η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε πριν την εποχή του PSA, και η επίπτωση του καρκίνου που καταγράφηκε ήταν επίπτωση κλινικής εμφάνισης της νόσου. Σε μια μέση παρακολούθηση των 6.5 ετών, καταγράφηκαν 13 περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη στην ομάδα που λάμβανε σελήνιο και 35 περιπτώσεις στην ομάδα ελέγχου, με σχετικό ρίσκο 0.37 υπέρ της ομάδας που λάμβανε το σελήνιο.

- Η μελέτη η οποία παρείχε την βάση για την ένταξη της βιταμίνης E στη μελέτη SELECT ήταν μια τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 29.133 άνδρες καπνιστές, με πρωταρχικό στόχο την επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου του πνεύμονος. Μετά από μια μέση παρακολούθηση των 6.1 ετών, παρατηρήθηκε μια μείωση στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη κατά 32% και στην θνητότητα από καρκίνο του προστάτη κατά 41%. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στον καρκίνο του πνεύμονος. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε α-τοκοφερόλη στην δοσολογία των 50mg. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικές¹⁴.

Δυστυχώς, πιθανά να μην αποκτήσουμε ποτέ σοβαρά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αυτές τις δευτερογενείς ενδείξεις.

- Το θέμα με την λυκοπένη είναι ακόμα πιο περίπλοκο. Η επίπτωση και θνητότητα από καρκίνο του προστάτη είναι χαμηλότερη στις νότιες ευρωπαϊκές χώρες σε σύγκριση με τις βόρειες. Αυτό αποδόθηκε στη συχνή κατανάλωση τοματών (και ελαιολάδου) καθώς και στα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D εξαιτίας της μεγαλύτερης έκθεσης στον ήλιο. Η λυκοπένη, το κόκκινο χρώμα της τομάτας, είναι ένα

από τα πιο δραστικά αντιοξειδωτικά που υπάρχουν σε θρεπτικές ουσίες. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μικρές κλινικές και πειραματικές μελέτες. Μια μελέτη που διεξήχθη από τον Limpens και συν-συνέκρινε δύο διαφορετικές δοσολογίες βιταμίνης E ή/και λυκοπένης με τον συνδυασμό και των δύο φαρμάκων σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά καρκίνου του προστάτη σε ποντίκια. Ο συνδυασμός της λυκοπένης και βιταμίνης E καταστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου σε ένα στατιστικά σημαντικό βαθμό¹⁵. Μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση για τη λυκοπένη και το καρκίνο του προστάτη δημοσιεύτηκε πρόσφατα. Αυτή η ανασκόπηση επιβεβαιώνει αντιφατικά ευρήματα που καταγράφησαν σε μικρές κλινικές μελέτες με την χρήση πειραματικών μοντέλων¹⁶. Μια μεγάλη μελέτη περιστατικών - μαρτύρων διενεργήθηκε σε συνάρτηση με την Prostate, Lung, and Colorectal Cancer Prevention Trial (PLCO). Η συχνή κατανάλωση προϊόντων τομάτας δεν συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λυκοπένης ορού ή με χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου του προστάτη^{17,18}. Μια πρόσφατη ανασκόπηση από το US Food and Drug Administration (FDA) αναφέρει πολύ περιορισμένες ενδείξεις που να υποστηρίζουν μια συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τομάτας και μειωμένου ρίσκου για καρκίνο του προστάτη¹⁹. Πάντως, σε ένα σημείωμα εκδότη, ο Γιοναπνunci υπέδειξε ότι οι μελέτες που αναφέρονται στην ανασκόπηση κατά ένα μεγάλο ποσοστό μπορεί να έχουν επηρεαστεί από την αυξημένη χρήση του PSA και την πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Σχεδόν όλες οι μελέτες στις οποίες βρέθηκε μια μείωση του ρίσκου από την λυκοπένη και από κάποια άλλα πιθανά προστατευτικά συστατικά, σχετίζονται με την εποχή πριν την έλευση του PSA²⁰.

Έχει σχεδιαστεί και δοκιμαστεί κλινικά ένα διατροφικό συμπλήρωμα που εμπεριέχει τους περισσότερους από τους γνωστούς, δυναμικά προληπτικούς παράγοντες. Σε επίπεδο τριτογενούς πρόληψης, η μελέτη έδειξε μια 2.6πλάσια επιμήκυνση του χρόνου διπλασιασμού του PSA σε σύγκριση με την ομάδα placebo²¹. Φυτικά

προϊόντα που εμπεριέχουν συστατικά με ισχνές δράσεις αναστολής των 5AR δεν θα συζητηθούν περαιτέρω. Ο μηχανισμός δράσης τους, παρά το χαμηλό επίπεδο δράσης, είναι πιθανό να είναι συγκρίσιμος με τα συνθετικά 5ARIs, και τα οποία έχουν υπάρξει και συνεχίζουν να είναι αντικείμενα εκτεταμένων μελετών σε επίπεδο πρόληψης.

Μελέτες φάσεως III

Η πιο σημαντική μελέτη στον καρκίνο του προστάτη είναι η Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) εις την οποία τυχαιοποιήθηκαν 18.882 άνδρες για να λάβουν placebo ή φιναστερίδη για επτά έτη. Κατά την ένταξη τους στη μελέτη, οι συμμετέχοντες έπρεπε να είχαν επίπεδα PSA λιγότερο από 3.0 ng/ml, αρνητική δακτυλική εξέταση ορθού και καμία ένδειξη καρκίνου του προστάτη. Βιοψίες λαμβάνονταν κατά τις ετήσιες εξετάσεις σε περίπτωση που το PSA ήταν αυξημένο, άνω του 4.0 ng/ml, ή εάν η δακτυλική εξέταση ορθού δεν είχε φυσιολογικά αποτελέσματα. Όλοι οι συμμετέχοντες θεωρούνταν ότι θα υποβληθούν σε βιοψία προστάτου ως το τέλος της μελέτης. Στη μελέτη παρατηρήθηκε μια μείωση στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη κατά 24.8% κατά την διάρκεια της επταετίας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε επίσης μια υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του προστάτη υψηλού grade κατά 15% (37% έναντι 22%) στην ομάδα με την φιναστερίδη. Ένα άλλο μη αναμενόμενο εύρημα ήταν η πολύ υψηλή επίπτωση του καρκίνου του προστάτη κατά 24.4% στην ομάδα ελέγχου. Ο αριθμός αυτός είναι περίπου έξι φορές υψηλότερος από την εφόρου ζωής επίπτωση του καρκίνου του προστάτη πριν την εποχή του PSA.

Από την μελέτη δημοσιεύτηκαν πολλές εργασίες, και κάποιες από αυτές αφορούσαν πιθανές αιτιολογήσεις για την αύξηση των περιστατικών με φτωχά διαφοροποιημένη νόσο στη ομάδα της φιναστερίδης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε μια πρότυπη προσέγγιση για την διόρθωση τεσσάρων στατιστικών λαθών που αναγνωρίστηκαν στην αρχική ανάλυση της μελέτης PCPT. Υπόψη λήφθηκαν και τα ευρήματα 500

Η δουταστερίδη είναι ένα διπλό 5ARI που αναστέλλει τους τύπους 1 και 2 αυτού του ενζύμου το οποίο εντοπίζεται κυρίως σε περιφερικούς ιστούς. Αρκετές μελέτες τριτογενούς πρόληψης βρίσκονται υπό εξέλιξη για την διερεύνηση της δουταστερίδης. Αυτές περιλαμβάνουν τη μελέτη REEDEM, που πραγματοποιείται σε άνδρες υποψήφιους για ενεργή επίτηρηση, και η μελέτη ARTS που διερευνά την αύξηση του PSA μετά από αποτυχία θεραπευτικής αντιμετώπισης.

περιπτώσεων που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή και στις οποίες φτωχά διαφοροποιημένοι καρκίνοι εμφανίστηκαν συχνότερα στην ομάδα placebo σε σύγκριση με την ομάδα της φιναστερίδης²². Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια μη σημαντική διαφορά στον αριθμό των περιστατικών καρκίνου υψηλού grade μεταξύ της ομάδας placebo (4.2%) και της ομάδας με τη φιναστερίδη (4.8%, $P=0.12$)²³. Κατά πόσο αυτά τα πρόσφατα ευρήματα θα οδηγήσουν στην αποδοχή της φιναστερίδης ως ένας χημειοπροφυλακτικός παράγοντας στις ΗΠΑ και παγκοσμίως, παραμένει προς το παρόν ένα αναπάντητο ερώτημα.

Η δουταστερίδη, είναι ένα άλλο 5ARI. Μια μελέτη φάσεως III, η Reduce, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη²⁴ διερευνά αυτό το φάρμακο έναντι placebo. Η δουταστερίδη είναι ένα διπλό 5ARI που αναστέλλει τους τύπους 1 και 2 αυτού του ενζύμου το οποίο εντοπίζεται κυρίως σε περιφερικούς ιστούς. Αρκετές μελέτες τριτογενούς πρόληψης βρίσκονται υπό εξέλιξη για την διερεύνηση της δουταστερίδης. Αυτές περιλαμβάνουν τη μελέτη REEDEM, που πραγματοποιείται σε άνδρες υποψήφιους για ενεργή επιτήρηση, και η μελέτη ARTS που διερευνά την αύξηση του PSA μετά από αποτυχία θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Συμπεράσματα

Το επιστημονικό ενδιαφέρον για την αναγνώριση προληπτικών μηχανισμών και παραγόντων που

μπορούν να εφαρμοστούν στον καρκίνο του προστάτη, έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Πάντως, αυτό το ενδιαφέρον δεν έχει οδηγήσει ακόμα σε σαφήνεια της αποτελεσματικότητας των διατροφικών προϊόντων. Ένα διατροφικό συμπλήρωμα που υποδείχθηκε να παρατείνει το χρόνο διπλασιασμού του PSA είναι αποτέλεσμα μιας μικρής τυχαιοποιημένης μελέτης. Τα τρέχοντα διαδέσιμα πειραματικά και κλινικά δεδομένα για διατροφικά προϊόντα είναι αντιφατικά, κάτι που φαίνεται καλύτερα στην περίπτωση της λυκοπένης.

Η φιναστερίδη παρατηρήθηκε να μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του προστάτη σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη κατά 24.8% μέσα σε μια επταετία. Η αρχικά περιγραφόμενη αύξηση του ποσοστού των καρκίνων υψηλού grade έχει αναγνωριστεί ως τεχνητό προϊόν, μετά την διόρθωση αναγνωρίσιμων στατιστικών λαθών στην αρχική αξιολόγηση.

Μεγάλες κλινικές μελέτες σε επίπεδο πρωτογενούς και τριτογενούς πρόληψης βρίσκονται υπό εξέλιξη για την χρήση της δουταστερίδης. Λαμβάνοντας υπόψη τις εξελίξεις σχετικά με την φιναστερίδη και την αναμενόμενη απόδειξη της αποτελεσματικότητας της δουταστερίδης, είναι πιθανό τα 5ARIs, να αποκτήσουν στο μέλλον σημαντικούς ρόλους ως προληπτικοί παράγοντες στον καρκίνο του προστάτη.

REFERENCES

1. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8(3): 439-43
2. Breslow N, Chan CW, Dhom, G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The international agency for research on cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680-8
3. Akazaki K, Stermmernan GN. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1973;50(5):1137-44
4. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmstrom H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL. Cancer in twins: genetic and non genetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(4):287-93
5. Adlercreutz H. Phyto-estrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3(6):364-73
6. Chan JM, Stmpfer MJ, Giovannucci EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol* 1998;8(4):263-73
7. Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P. Decrease of serum total and free testosterone during a low-fat high-fibre diet. *J Steroid Biochem* 1983;18:369-70
8. De Jong FH, Oishi K, Hayes RB et al. Peripheral hormone levels in controls and patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia: results from the Dutch-Japanese case-control study. *Cancer Res* 1911;51(13):3445-50
9. Thomson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-24
10. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with prostatic-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*

- 2004;350(22):2239-46
11. Klein EA. Selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Ann NY Acad Sci* 2004;1031:234-41
 12. <http://www.crab.org/select/>
 13. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 1996;276(24):1957-63
 14. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(6):440-6
 15. Limpens J, Schroder FH, de Ridder CM, et al. Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC-346C human prostate cancer cells in nude mice. *J Nutr* 2006;136(5):1287-93
 16. Magri V, Trinchieri A, Perletti G, Marras E. Activity of *Serenoa lepens*, lycopene and selenium on prostatic disease: evidences and hypotheses. *Arch Ital Urol Androl* 2008;80,2:65-78
 17. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):92-8
 18. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, et al. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(5):962-8
 19. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administrations's Evidence -based review for quality health claims: tomatoes, lycopene and cancer. *JNCI* 2007;99(14):1074-85
 20. Giovannucci E. Does prostate-specific antigen screening influence the results of studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer risk? *JNCI* 2007;99(14):1060-62
 21. Schroder FH, Roobol MJ, Boeve ER, et al. A randomized double blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and risings PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol* 2005;48(6):922-30;discussions 930-1
 22. Lucia MS, Darke AK, Goodman PJ, et al. Pathologic characteristics of cancer detected in the Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prostate cancer detection and chemoprevention. *Cancer Prev Res* 2008;1(3):167-73
 23. Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Coltman CA Jr, Thompson IM. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias - adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res* 2008;1(3):174-81
 24. Andriole G, Botswick D, Brawley O, et al. REDUCE Study Group. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004;172(4Pt 1):1314-7

ΤΟ ΡΙΣΚΟ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΤΑ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΜΑΣΤΟΥ, ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

BREAST CANCER RISK BY BREAST DENSITY, MENOPAUSE AND POSTMENOPAUSAL HORMONE THERAPY USE

¹Φ. Καρβελάς, ²Β. Καλλιακμάνης,
¹Π. Αθανασόπουλος

¹F. Karvelas, ²V. Kalliakmanis,
¹P. Athanasopoulos

¹Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

¹Surgery Clinic, General Hospital of Patras "St Andreas"

²Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Αγρινίου

²Surgery Clinic, General Hospital of Agrinio

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο K. Kerliowske και συν, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Journal of Clinical Oncology, vol 28, no 24, August 20, 2010, διερεύνησε το κατά πόσο η συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας του μαστού και ρίσκου για καρκίνο του μαστού με σοβαρή επιθετικότητα, διαφέρει σύμφωνα με την κατάσταση εμμηνόπαυσης και χρήση μετεμμηνόπαυσιακής ορμονοθεραπείας.

Οι συγγραφείς συνέλεξαν δεδομένα από 587.369 γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν σε 1.349.027 μαστογραφίες screening. 14.090 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού. Το 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού υπολογίστηκε από ένα μοντέλο επιβίωσης για υποομάδες γυναικών, οι οποίες ταξινομήθηκαν βάσει πυκνότητας του μαστού σύμφωνα με το Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), ηλικίας, εμμηνόπαυσιακή κατάσταση, και τρέχουσας χρήσης ορμονοθεραπείας. Οι πιθανότητες προχωρημένου έναντι πρώιμου σταδίου διηθητικού καρκίνου υπολογίστηκαν σύμφωνα με την πυκνότητα κατά το BIRAD.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν ότι το ρίσκο για καρκίνο του μαστού ήταν χαμηλό μεταξύ γυναικών με χαμηλή πυκνότητα (BIRADS-1) και υψηλό μεταξύ γυναικών με πολύ υψηλή πυκνότητα (BIRADS-

ABSTRACT

K. Kerliowske et al in their publication in Journal of Clinical Oncology vol 28, no 24, August 20, 2010, determined whether the association between breast density and breast cancer risk and cancer severity differs according to menopausal status and postmenopausal hormone therapy use.

The authors collected data on 587.369 women who underwent 1.349.027 screening mammography examinations. 14.090 women were diagnosed with breast cancer. The 5-year breast cancer risk was calculated according to a survival model for subgroups of women classified by their Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) breast density, age, menopausal status and current hormone therapy use. Odds of advanced versus early stage invasive cancer were calculated according to BIRADS density. Results report a low breast cancer risk among women with low density (BIRADS-1) and a high risk among women with very high density (BIRADS-4), particularly estrogen plus progestin users. Advanced stage breast cancer risk was

4), ιδιαίτερα για άτομα που λάμβαναν οιστρογόνα και προγεστίνη. Το ρίσκο για καρκίνο του μαστού προχωρημένου σταδίου ήταν αυξημένο κατά 1.7 φορές για άτομα που λάμβαναν ορμονοθεραπεία μετεμμηνοπαυσιακά τα οποία είχαν πολύ υψηλή πυκνότητα (BIRADS-4) σε σύγκριση με τα άτομα με μεσαία πυκνότητα (BIRADS-2).

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλή πυκνότητα μαστού βρίσκονται σε αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού και πρέπει να είναι ενημερωμένες για το συμπληρωματικό ρίσκο λήψης ορμονοθεραπείας, ιδιαίτερα οιστρογόνων και προγεστίνης.

increased 1.7 fold for postmenopausal hormone therapy users who had very high density (BIRADS-4) compared to those with average density (BIRADS-2).

Authors conclude that postmenopausal women with high breast density are at increased risk of breast cancer and should be aware of the added risk of taking hormone therapy, especially estrogen plus progestin.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υψηλή πυκνότητα μαστού είναι ένας κύριος και ισχυρός παράγοντας ρίσκου για καρκίνο του μαστού¹. Η μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία (ΟΘ), και συγκεκριμένα τα οιστρογόνα και προγεστίνη, αυξάνει την πυκνότητα του μαστού²⁻⁴ και το ρίσκο για καρκίνο του μαστού⁵. Κατά πόσο η πυκνότητα του μαστού έχει υψηλότερη επίδραση στο ρίσκο για καρκίνο του μαστού για κάποιες υποομάδες γυναικών, προσδιοριζόμενες από τη εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και την μετεμμηνοπαυσιακή χρήση ΟΘ, είναι άγνωστο.

Λίγες μελέτες έχουν δείξει ότι όγκοι σε πυκνούς μαστούς μπορούν να εξελιχθούν πιο γρήγορα σε σύγκριση με αυτούς σε λιπώδης μαστούς⁶⁻⁷. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι υψηλή πυκνότητα μαστού σχετίζεται με μεγαλύτερο μέγεθος όγκου μεταξύ καρκίνων που έχουν ανιχνευθεί μέσω screening^{8,9} και με δετικούς λεμφαδένες^{6,7,10}. Μετεμμηνοπαυσιακή χρήση οιστρογόνων και προγεστίνης για 5 έτη ή περισσότερο αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού που διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο^{5,11}. Δεν είναι γνωστό εάν η επιθετικότητα του καρκίνου του μαστού αυξάνεται ακόμα περισσότερο σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς, οι οποίες κάνουν χρήση μετεμμηνοπαυσιακής ΟΘ.

Η δεδομένη μελέτη στόχευε στην επέκταση της βιβλιογραφίας μέσω αναφοράς του εάν η συσχέτιση μεταξύ πυκνότη-

τας του μαστού και ρίσκου για καρκίνο του μαστού και η επιθετικότητα του καρκίνου διαφέρει ανάλογα με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και την μετεμμηνοπαυσιακή χρήση ΟΘ. Η υπόθεσή των συγγραφέων είναι ότι η υψηλή πυκνότητα μαστού θα αύξανε το ρίσκο για καρκίνο του μαστού και την παρουσία νόσου προχωρημένου σταδίου περισσότερο μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν ΟΘ, και ότι η χαμηλή πυκνότητα μαστού θα έχει ως επακόλουθο χαμηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού και παρουσία νόσου προχωρημένου σταδίου ανεξάρτητα από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ή την χρήση ΟΘ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πηγές δεδομένων

Τα δεδομένα της μελέτης συγκεντρώθηκαν από επτά αρχεία καταγραφής μαστογραφιών, τα οποία συμμετέχουν στο Breast Cancer Surveillance Consortium¹². Αυτά τα αρχεία καταγραφής συνέλλεξαν πληροφορίες για μαστογραφίες που πραγματοποιήθηκαν στην περιοχή καταγραφής τους. Κάθε αρχείο καταγραφής μαστογραφίας, συνδέει επισίως τα δεδομένα των γυναικών που έχουν καταγράψει, με το αρχείο καταγραφής νεοπλασιών της Πολιτείας τους ή το περιφερειακό πρόγραμμα του Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), τα οποία συλλέγουν δεδομένα για τον καρκίνο σε πληθυσμιακή βάση. Κάθε αρχείο

Μετεμμηνοπαυσιακή χρήση οιστρογόνων και προγεστίνης για 5 έτη ή περισσότερα αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού που διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο⁵

καταγραφής αποκτά ετήσια έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή για συναίνεση στις διαδικασίες ή παραίτησης για συναίνεση, ένταξη των συμμετεχόντων και συνεχιζόμενες συνδέσεις δεδομένων για ερευνητικούς σκοπούς. Όλα τα αρχεία καταγραφής έχουν λάβει Ομοσπονδιακή Πιστοποίηση Εμπιστευτικότητας, η οποία προστατεύει τα προσωπικά δεδομένα των ατόμων που μετέχουν σε έρευνα.

Συμμετέχοντες στη μελέτη

Τα δείγματα της μελέτης περιελάμβαναν μαστογραφίες άμφω μεταξύ 1ης Ιανουαρίου 1996 έως 31ης Δεκεμβρίου 2006, με μια καταγεγραμμένη, μέσω του BIRADS, μέτρηση μαστικής πυκνότητας σε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω, οι οποίες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο κατά το χρονικό διάστημα της κάθε εξέτασης και οι οποίες δεν είχαν ιστορικό καρκίνου του μαστού ή εμφυτεύματα μαστού. Από την μελέτη αποκλείστηκαν μαστογραφίες γυναικών με απόντα στοιχεία για δείκτη μάζας σώματος (MBI, 13.7%), χρήση ΟΘ (2.9%), ή εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (3.1%). Επί των επιλέξιμων εξετάσεων, το 19.7% αποκλείστηκε λόγω απουσίας δεδομένων. Μαστογραφίες που πραγματοποιήθηκαν μετά τις 31 Δεκεμβρίου 2006, δεν συμπεριελήφθηκαν, ώστε να εξασφαλιστεί τουλάχιστον ένα χρονικό διάστημα της τάξεως των 12 μηνών για αναφορά των καρκίνων από τα αρχεία καταγραφής νεοπλασιών. Η εύρεση των περιπτώσεων καρκίνων από τα αρχεία καταγραφής νεοπλασιών υπολογίζεται ότι είναι άνω του 94.3% ολοκληρωμένη κατά το διάστημα της μελέτης¹⁴.

Μετρήσεις και ορισμοί

Δημογραφικές πληροφορίες και πληροφορίες για το ιστορικό υγείας των μαστών αποκτήθηκαν από ένα ερωτηματολόγιο και επιτρεπόταν η αλλαγή πληροφοριών κάθε φορά που συμπληρωνόταν το ερωτηματολόγιο κατά την εξέταση. Γυναίκες που ανέφεραν ότι είχαν τουλάχιστον έναν συγγενή πρώτου βαθμού (π.χ. μητέρα, αδελφή, ή κόρη) με καρκίνο του μαστού, θεωρούνταν ότι έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Ως τρέχοντες χρήστες ΟΘ θεωρούνταν τα άτομα που ανέφεραν χρήση ιατρικής συνταγής ΟΘ κατά την εξέταση. Ως μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες ορίστηκαν εκείνες που είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή, που ανέφεραν ότι η έμμηνος ρύση είχε διακοπεί φυσιολογικά, που χρησιμοποιούσαν μετεμμηνοπαυσιακή ΟΘ, ή που ήταν 55 ετών και άνω. Γυναίκες θεωρούνταν να έχουν απουσία δεδομένων εμμηνοπαυσιακής κατάστασης εάν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή χωρίς άμφω ωθηκεκτομή και δεν χρησιμοποιούσαν ΟΘ ή η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση δεν μπορούσε να προσδιοριστεί βάσει των διαθέσιμων πληροφοριών. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πληροφορίες υστερεκτομής (53%) συμπεριελήφθηκαν στην ανάλυση κατά τύπο ορμόνης. Γυναίκες με μήτρα οι οποίες χρησιμοποιούσαν ΟΘ θεωρήθηκε ότι χρησιμοποιούσαν οιστρογόνα και προγεστίνη, ενώ γυναίκες χωρίς μήτρα, οι οποίες χρησιμοποιούσαν ΟΘ θεωρήθηκε ότι χρησιμοποιούσαν μόνο οιστρογόνα, όπως περιγράφηκε ωρίτερα⁵. Το ύψος και το βάρος, όπως είχαν αναφερθεί από τις ίδιες, χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος μέσω διαίρεσης του βάρους σε κιλά με το ύψος (kg/m²). Χρησιμοποιήθηκαν επίσης, δεδομένα φυλής και εθνικότητας, όπως είχαν αναφερθεί από τις ίδιες, για κατηγοριοποίηση των γυναικών ως λευκές μη Ισπανόφωνες, μαύρες μη Ισπανόφωνες, Ισπανόφωνες, Ασιάτισσες/ Ιθαγενείς Χαβάης / Νησιά Ειρηνικού, Ιθαγενείς Αμερικάνοι/ Ιθαγενείς Αλάσκας, ή άλλες/μίξη φυλών.

Η μαστογραφική πυκνότητα του μαστού κατηγοριοποιήθηκε από κάθε άμφω εξέταση μέσω χρήσης κατηγοριών της μαστικής πυκνότητας του BIRADS: 1 = σχεδόν πλήρως λιπώδης (χαμηλή πυκνότητα), 2= διασκορπισμένες ινοαδενικές πυκνότητες (μεσαία πυκνότητα), 3=ετερογενώς πυκνός (υψηλή πυκνότητα), 4= υπερβολικά πυκνός (πολύ υψηλή πυκνότητα). Γυναίκες υπολογίζονταν να έχουν καρκίνο του μαστού εάν αναφορές από μια βάση παθολογοανατομικών δεδομένων μαστού, από το πρόγραμμα SEER ή από το αρχείο καταγραφής νεοπλασιών της πολιτείας, έδειχναν όποιο διηθητικό καρκίνωμα ή πορώδες καρκίνωμα in situ. Γυναίκες με λοβιδιακό καρκίνωμα in situ μόνον, δεν θεωρούνταν ότι είχαν καρκίνο. Το στάδιο κατά την διάγνωση ταξινομήθηκε σύμφωνα με το σύστημα TNM βάσει των κριτηρίων της American Joint Committee on Cancer, ως στά-

δια 0, I, II, III, IV¹⁵. Ο διηθητικός καρκίνος πρώιμου σταδίου ορίστηκε ως στάδιο I ή IIA, και προχωρημένου σταδίου ως IIB, III ή IV.

Στατιστική ανάλυση

Η κατανομή συχνότητας των παραγόντων κινδύνου στην πρώτη μέτρηση μαστικής πυκνότητας, προσδιορίστηκε για γυναίκες με και χωρίς καρκίνο του μαστού. Όλες οι άλλες αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας κάθε διαθέσιμη μέτρηση πυκνότητας μαστού που καθορίζεται σε μια εξέταση screening ως η μονάδα ανάλυσης, εκτός αν οριζόταν διαφορετικά. Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκε το εν μέρει εξαρτώμενο μοντέλο αναλογικής επιβίωσης Cox¹⁶ για να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας μαστού και ρίσκου για καρκίνο μαστού κατά ηλικία, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και χρήση ΟΘ ώστε να επιτραπούν πολλαπλές μετρήσεις της πυκνότητας μαστού και της ΟΘ ανά γυναίκα. Ως χρόνος παρακολούθησης ορίστηκε το χρονικό διάστημα από κάθε μέτρηση πυκνότητας του μαστού έως την διάγνωση καρκίνου ή διαγραφής (κατά το θάνατο ή τέλος της περιόδου παρακολούθησης). Για να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας μαστού, εμμηνοπαυσιακής κατάστασης και τρέχουσας χρήσης ΟΘ, συμπεριελήφθησαν όλες οι παραμέτρους αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των παραγόντων¹⁷. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για να εκτιμηθεί εάν η συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας μαστού, εμμηνοπαυσιακής κατάστασης, και τρέχουσας χρήσης ΟΘ άλλαξε ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η κατηγορία πυκνότητας BIRADS-2 ως ομάδα αναφοράς για όλα τα μοντέλα αφού αυτή η πυκνότητα είναι η πιο επικρατής. Το προσαρμοσμένο 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού υπολογίστηκε για κάθε ηλικία, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, πυκνότητα μαστού, και ομάδα ΟΘ, σε προσδιορισμένο BMI στα 25kg/m². Δεν υπήρχε διαφοροποιημένη επίδραση του BMI στην συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας μαστού και εμμηνο-

Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκε το εν μέρει εξαρτώμενο μοντέλο αναλογικής επιβίωσης Cox¹⁶ για να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας μαστού και ρίσκου για καρκίνο μαστού κατά ηλικία, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και χρήση ΟΘ ώστε να επιτραπούν πολλαπλές μετρήσεις της πυκνότητας μαστού και της ΟΘ ανά γυναίκα. Ως χρόνος παρακολούθησης ορίστηκε το χρονικό διάστημα από κάθε μέτρηση πυκνότητας του μαστού έως την διάγνωση καρκίνου ή διαγραφής (κατά το θάνατο ή τέλος της περιόδου παρακολούθησης). Για να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ πυκνότητας μαστού, εμμηνοπαυσιακής κατάστασης και τρέχουσας χρήσης ΟΘ, συμπεριελήφθησαν όλες οι παραμέτρους αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των παραγόντων¹⁷.

παυσιακής κατάστασης με ή χωρίς ΟΘ και ρίσκου για καρκίνο ($p=.3$), συνεπώς παρουσιάστηκαν 5ετή ρίσκα για γυναίκες φυσιολογικού βάρους.

Για να αξιολογηθεί κατά πόσο το στάδιο του όγκου κατά την διάγνωση συσχετίστηκε με πιο πρόσφατη μέτρηση μαστικής πυκνότητας πριν την διάγνωση ή την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση,

προσαρμόστηκαν τέσσερα διαφορετικά στατιστικά μοντέλα σύμφωνα με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και χρήση ΟΘ με περιορισμό στις περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, με το στάδιο ως το αποτέλεσμα (προχωρημένο έναντι πρώιμο στάδιο). Προσαρμόστηκε το BMI ως γραμμικός και δευτεροβάθμιος όρος, για την ηλικία, τη χρήση ΟΘ, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (όλες οι περιπτώσεις καρκίνου μόνο) και την καταγραφή. Επίσης, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας με περαιτέρω περιορισμό των περιστατικών καρκίνου που ανιχνεύθηκαν μέσω screening, οι οποίοι είχαν προσδιοριστεί ως αυτοί που ανιχνεύθηκαν μέσα σε 12 μήνες μετά από μη φυσιολογικά αποτελέσματα screening^{13,18}, με σκοπό να διερευνηθεί αν αυτός ο περιορισμός θα άλλαζε τα αποτελέσματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πραγματοποιήθηκαν 1.349.027 μαστογραφίες screening (μέσο, 2.0 εξετάσεις/ γυναίκα, διακύμανση 1-11) σε 587.369 γυναίκες, ηλικίας ε30 ετών (μέση, 56.4 έτη), και 14.090 γυναίκες διαγιγνώσθηκαν με καρκίνο του μαστού. Για τις γυναίκες που διαγιγνώσθηκαν μεταγενέστερα με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν διαγιγνώσθηκαν με καρκίνο του μαστού, ήταν πιο πιθανό αυτές να είναι άνω των 50 ετών (71% έναντι 57%), λευκές (81% έναντι 76%), μετεμμηνοπαυσιακές (73% έναντι 62%), σε τρέχουσα χρήση ΟΘ (32% έναντι 26%) και να έχουν έναν συγγενή α' βαθμού με καρκίνο του μαστού (21% έναντι 14%), αντίστοιχα. Ένα σύνολο της τάξης του 52% των γυναικών με καρκίνο του

μαστού είχαν BIRADS-3 (υψηλή μαστική πυκνότητα) ή BIRADS-4 (πολύ υψηλή μαστική πυκνότητα) κατά την πρώτη μέτρηση πυκνότητας σε σύγκριση με το 46% των γυναικών χωρίς καρκίνο μαστού.

Η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ της πυκνότητας BIRADS-3 ή BIRADS-4 και καρκίνου του μαστού ήταν υψηλότερη για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λάμβαναν ΟΘ, και δεν διέφερε κατά τύπο χρήσης ΟΘ. Γυναίκες με πυκνότητα BIRADS-1 (χαμηλή μαστική πυκνότητα) βρισκόταν σε χαμηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού ανεξάρτητα από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και τη χρήση ΟΘ.

Επίσης, παρατηρήθηκε μια διαφοροποιημένη συσχέτιση μεταξύ υψηλής μαστικής πυκνότητας και καρκίνου του μαστού για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες έκαναν χρήση ΟΘ σε σύγκριση με γυναίκες που δεν χρησιμοποιούσαν ΟΘ ($p < .001$). Μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με την ίδια μέτρηση μαστικής πυκνότητας, αυτές που λάμβαναν ΟΘ σε σύγκριση με αυτές που δεν λάμβαναν ΟΘ, υπήρχε υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού για αυτές με πυκνότητα BIRADS-4 (Hazard ration, HR, 1.38; 95% CI, 1.25 to 1.50); $p < .001$) και BIRADS-3 (HR, 1.22; 95% CI, 1.16 to 1.27); $p < .001$) αλλά όχι μεταξύ των γυναικών με πυκνότητα BIRADS-2 (μέσος όρος μαστικής πυκνότητας, HR, 1.03; 95% CI, 0.97 to 1.08); $p = .32$) ή BIRADS-1 (χαμηλή μαστική πυκνότητα, HR, 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.05); $p = .19$).

Το ρίσκο για καρκίνο του μαστού υπολογίστηκε σύμφωνα με την πυκνότητα του μαστού, την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και τη χρήση ΟΘ με προσδιορισμένο BMI στα 25kg/m². Γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή χρήση ΟΘ, με πυκνότητα BIRADS-3 ή BIRADS-4 είχαν ένα υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού σε νεαρότερη ηλικία σε σύγκριση με αυτές που δεν χρησιμοποιούσαν ΟΘ. Γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ΟΘ μετεμμηνοπαυσιακά, ηλικίας 55-59 ή μεγαλύτερες, είχαν ένα 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού υψηλότερο από 3%, ενώ μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έκαναν χρήση ΟΘ δεν είχαν τέτοιο ρίσκο έως την ηλικία

των 65 ή μεγαλύτερη. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μετεμμηνοπαυσιακή χρήση ΟΘ είχε ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στο ρίσκο για καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών με πυκνότητα BIRADS-1 ή BIRADS-2. Γυναίκες ηλικίας 35-69 ετών με χαμηλή μαστική πυκνότητα είχαν χαμηλό 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού (διακύμανση, 0.1%-1.6%), ανεξάρτητα από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και την χρήση ΟΘ. Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-54 ετών με πυκνότητα BIRADS-4 είχαν ένα 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού της τάξεως του 3.1%, παρόμοιο με γυναίκες που έκαναν χρήση ΟΘ μετεμμηνοπαυσιακά, ηλικίας 65-69 ετών με πυκνότητα BIRADS-3.

Το 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού υπολογίστηκε σύμφωνα με την μαστική πυκνότητα και τύπο χρήσης ΟΘ μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με προσδιορισμένο BMI στα 25kg/m². Το 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού ήταν υψηλότερο μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 55-59 ετών, οι οποίες είχαν πυκνότητα BIRADS-4, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν οιστρογόνα και προγεστίνη: γυναίκες που λάμβαναν οιστρογόνα (3%) και γυναίκες που λάμβαναν οιστρογόνα και προγεστίνη (4.2%). Παρόμοια μοντέλα ρίσκου παρατηρήθηκαν και για άλλες ηλικιακές ομάδες με πολύ υψηλή πυκνότητα μαστού εκτός του ότι τα ρίσκα ήταν χαμηλότερα για γυναίκες που διένυαν την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία (διακύμανση 1.3%-2.5% στις ομάδες) και υψηλότερη μεταξύ γυναικών στα 60 έτη (διακύμανση 3.6%-5.8% στις ομάδες) σε σύγκριση με γυναίκες στα 50 έτη (διακύμανση 2.3%-4.2% στις ομάδες). Το 5ετές ρίσκο για καρκίνο του μαστού ήταν χαμηλό και ίδιο σε γυναίκες ηλικίας 55-59 ετών με πυκνότητα BIRADS-1 είτε έκαναν μετεμμηνοπαυσιακή χρήση οιστρογόνων ή οιστρογόνων και προγεστίνης (0.9%). Παρόμοια χαμηλά ρίσκα παρατηρήθηκαν για γυναίκες σε άλλες ηλικιακές ομάδες με πυκνότητα BIRADS-1. Το 5ετές ρίσκο ήταν ελαφρώς χαμηλότερο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών με πυκνότητα BIRADS-2 οι οποίες

έκαναν χρήση οιστρογόνων σε σύγκριση με αυτές που δεν έκαναν χρήση.

Μεταξύ των γυναικών που

Το ρίσκο για καρκίνο του μαστού υπολογίστηκε σύμφωνα με την πυκνότητα του μαστού, την ηλικία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και τη χρήση ΟΘ με προσδιορισμένο BMI στα 25kg/m²

διαγνωσθήκαν με καρκίνο του μαστού, προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με πυκνότητα BIRADS-4 είχαν περισσότερες πιθανότητες να διαγνωσθούν με νόσο προχωρημένου σταδίου (στάδια IIB, III ή IV) σε σύγκριση με γυναίκες με πυκνότητα BIRADS-2, και αυτό το μοντέλο ήταν παρόμοιο μεταξύ γυναικών με χρήση ΟΘ. Μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που δεν λάμβαναν ΟΘ με πυκνότητα BIRADS-3 είχαν ελαφρώς υψηλότερες πιθανότητες να διαγνωσθούν με νόσο προχωρημένου σταδίου σε σύγκριση με αυτές που είχαν πυκνότητα BIRADS-2 και υπήρχε μια τάση για τις γυναίκες που δεν λάμβαναν ΟΘ, με πυκνότητα BIRADS-4 να διαγνωσθούν με νόσο προχωρημένου σταδίου. Όταν διερευνήθηκαν μόνο οι όγκοι που ανιχνεύθηκαν με μαστογραφία (αληθώς δετικοί καρκίνοι), παρέμειναν οι ίδιες συσχετίσεις.

Συζήτηση

Στην μελέτη του K. Kerliowske και συν, διαπιστώνεται ότι η μετεμμηνόπαυσιακή χρήση ΟΘ, και συγκεκριμένα η θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστίνη, συσχετίζεται με υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών με υψηλή μαστική πυκνότητα σε σύγκριση με μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με υψηλή μαστική πυκνότητα που δεν λάμβαναν ΟΘ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μετεμμηνόπαυσιακή χρήση οιστρογόνων μόνο, δεν επιφέρει αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού^{5, 19}. Στην δεδομένη μελέτη, τα οιστρογόνα μόνον, συσχετίστηκαν με υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών με υψηλή μαστική πυκνότητα σε σύγκριση με μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με υψηλή μαστική πυκνότητα που δεν έκαναν χρήση ΟΘ, αλλά σε λιγότερη έκταση από την θεραπεία οιστρογόνων και προγεστίνης, και καθόλου αύξηση ή ελαφρά χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού μεταξύ μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών με μεσαία πυκνότητα μαστού. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-54 ετών με υψηλή μαστική πυκνότητα βρίσκονταν σε υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού και για προχωρημένη νόσο, παρόμοιο με αυτό των γυναι-

κών που έκαναν μετεμμηνόπαυσιακή χρήση ΟΘ με υψηλή μαστική πυκνότητα, παρόμοιας ηλικίας. Η χαμηλή μαστική πυκνότητα συσχετίστηκε με ένα χαμηλό ρίσκο καρκίνου του μαστού για προεμμηνόπαυσιακές και μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες όλων των ηλικιών ανεξάρτητα από την χρήση ΟΘ.

Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την υψηλή μαστική πυκνότητα και την επίδραση της ΟΘ στην αύξηση του ρίσκου για καρκίνο του μαστού είναι άγνωστος. Η χρήση ΟΘ μεταξύ μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών, και συγκεκριμένα οιστρογόνων και προγεστίνης²⁰, θα μπορούσε να επιβραδύνει την φυσιολογική διαδικασία της υποστροφής του μαστού, η οποία επισυμβαίνει με την γήρανση^{21,22}, επιφέροντας διατήρηση της υψηλής πυκνότητας του μαστού και αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού. Εναλλακτικά ή συμπληρωματικά στην παρουσία εκτεταμένων ή υψηλών μαστικών πυκνοτήτων μαζί με ενδογενή οιστρογόνα και προγεστερόνη σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και θεραπεία με εξωγενή οιστρογόνα και προγεστίνη σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες μπορεί να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό μεγαλύτερων αριθμών επιθηλιακών και στρωματικών κυττάρων στο μαστό που σχετίζονται με υψηλή μαστική πυκνότητα²³ για να προωδεί η καρκινογένεση και να αυξηθεί το ρίσκο για καρκίνο του μαστού. Αυτή η υπόθεση της προσθετικής επίδρασης των ορμονών και της πυκνότητας μαστού στην αύξηση του όγκου υποστηρίζεται από το παρατηρούμενο υψηλότερο αυξημένο ρίσκο προχωρημένης νόσου σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και γυναίκες με χρήση ΟΘ μετεμμηνόπαυσιακά με υψηλή μαστική πυκνότητα.

Η λήψη ΟΘ για άνω του 1 έτους έχει υποδειχτεί να αυξάνει την πυκνότητα του μαστού μαστογραφικά σε περίπου 16-20% των γυναικών^{2,24} με μεσαίες αυξήσεις στην μαστογραφική πυκνότητα της τάξεως του 3-5% άνω των 12 μηνών που να σχετίζονται με

Στην δεδομένη μελέτη, τα οιστρογόνα μόνον, συσχετίστηκαν με υψηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών με υψηλή μαστική πυκνότητα σε σύγκριση με μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με υψηλή μαστική πυκνότητα που δεν έκαναν χρήση ΟΘ, αλλά σε λιγότερη έκταση από την θεραπεία οιστρογόνων και προγεστίνης, και καθόλου αύξηση ή ελαφρά χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού μεταξύ μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών με μεσαία πυκνότητα μαστού

χρήση οιστρογόνων και προγεστίνης και 1.6% με οιστρογόνα^{2,4, 25}. Μια διατηρηματική μελέτη διερεύνησε την επίδραση της ΟΘ και της μαστικής πυκνότητας στο ρίσκο για καρκίνο του μαστού²⁶. Τα ευρήματά τους

δείχνουν ότι η συσχέτιση της ΟΘ και του ρίσκου για καρκίνο του μαστού δεν μεσολαβείται αποκλειστικά από την αυξημένη μαστική πυκνότητα λόγω της ΟΘ, το οποίο έμμεσα υποστηρίζει την υπόθεση των συγγραφέων για συμπληρωματική επίδραση της ΟΘ και της πυκνότητας του μαστού στο ρίσκο για καρκίνο του μαστού, αλλά περισσότερο η ΟΘ απλά αυξάνει την μαστική πυκνότητα για να αυξήσει το ρίσκο για καρκίνο του μαστού²⁶. Ευρήματα από την International Breast Cancer Intervention Study I (IBIS-I) έμμεσα επίσης υποδεικνύουν έναν ρόλο για τα οιστρογόνα στην ρύθμιση του μαστικού επιθηλιακού και στρωματικού πολλαπλασιασμού και στην προώθηση της καρκινογένεσης²⁷. Η IBIS-I έχει αναφέρει ότι για γυναίκες που έκαναν χρήση ταμοξιφαίνης και οι οποίες είχαν μια μείωση στην μαστική πυκνότητα κατά 10% ή υψηλότερο, το ρίσκο για καρκίνο του μαστού ήταν μειωμένο σημαντικά κατά 52% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Γυναίκες σε ταμοξιφαίνη, οι οποίες είχαν μια μείωση στην μαστική πυκνότητα κάτω του 10%, είχαν μια μικρή, μη σημαντική μείωση της τάξεως του 8% στην επίπτωση του καρκίνου του μαστού²⁸.

Στην δεδομένη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι γυναίκες είχαν χαμηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού εάν είχαν χαμηλή μαστική πυκνότητα, ανεξαρτήτου ηλικίας, εμμηνόπαισιακής κατάστασης και χρήσης ΟΘ. Αυτό υποδεικνύει ότι οι ίδιοι παράγοντες που οδηγούν μια γυναίκα να έχει χαμηλή μαστική πυκνότητα, μπορούν επίσης να οδηγούν σε μια μόνιμη αλλαγή στην δομή της μαστικής πυκνότητας, η οποία διατηρείται καθόλη την διάρκεια της ζωής και δεν επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες όπως η ΟΘ. Η εγκυμοσύνη, και συγκεκριμένα η νεαρή ηλικία κατά την πρώτη γέννα, η εμμηνόπαιυση σε νεαρή ηλικία, και η κληρονομικότητα χαμηλής μαστικής πυκνότητας, είναι παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε μια μόνιμη χαμηλή μαστική πυκνότητα^{29,30}. Ένα πρόσφατα δημοσιευμένο μοντέλο υπολογισμού ρίσκου βάσει της πυκνότητας κατά BIRADS, βρήκε ότι γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα σπάνια είχαν υψηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού, ανεξάρτητα από την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, και το ιστορικό προηγούμενης βιοψίας στο μαστό³¹. Η δεδομένη μελέτη υπο-

στηρίζει αυτά τα ευρήματα, δείχνοντας ότι η εμμηνόπαισιακή κατάσταση και η χρήση ΟΘ μετεμμηνόπαισιακά δεν επέφεραν μεγαλύτερο ρίσκο για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα. Επίσης, γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα δεν βρίσκονταν σε υψηλότερο ρίσκο για νόσο προχωρημένου σταδίου.

Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ μαστικής πυκνότητας και καρκίνου του μαστού δεν ποικίλει κατά τη εμμηνόπαισιακή κατάσταση³²⁻³⁴. Η παρούσα μελέτη επεκτείνει την βιβλιογραφία διερευνώντας την ισχύ της συσχέτισης μεταξύ μετεμμηνόπαισιακών γυναικών κατά χρήση ΟΘ. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι το ρίσκο για καρκίνο του μαστού και προχωρημένη νόσος είναι υψηλότερα μεταξύ γυναικών με χρήση μετεμμηνόπαισιακής ΟΘ μόνο εάν έχουν υψηλότερη μαστική πυκνότητα και η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ μαστικής πυκνότητας και καρκίνου του μαστού είναι πιο αδύναμη μεταξύ γυναικών που δεν έκαναν χρήση ΟΘ μετεμμηνόπαισιακά συγκριτικά με προεμμηνόπαισιακές γυναίκες. Αυτή η μελέτη έχει αρκετά δυνατά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του μεγάλου πληθυσμιακού δείγματος και του μεγάλου αριθμού αποτελεσμάτων. Διερευνήθηκε η συσχέτιση της μαστικής πυκνότητας και του καρκίνου του μαστού ξεχωριστά κατά εμμηνόπαισιακή κατάσταση και μεταξύ μετεμμηνόπαισιακών γυναικών κατά χρήση ΟΘ. Σημαντικό είναι επίσης ότι συμπεριέλαβε πολλαπλές μετρήσεις μαστικής πυκνότητας και χρήση ΟΘ σε τακτά χρονικά διαστήματα, ενισχύοντας την στατιστική δύναμη της μελέτης και σύμφωνα με την μέτρια αναλογία των γυναικών που μπορεί να έχουν μια αύξηση (20%) ή μείωση (19%) στην κατηγορία BIRADS μέσα σε 3ετία³⁵.

Συλλέχθηκαν πληροφορίες μέσω ερωτηματολογίου για την χρήση ΟΘ κατά το διάστημα της μαστογραφίας, μειώνοντας την πιθανότητα στατιστικών λαθών, αλλά πιθανά οδηγώντας σε κάποια λάθος ταξινόμηση εξαιτίας της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου από τις γυναίκες. Όποια λάθος ταξινόμηση είναι πιθανό να είναι τυχαία, οδηγώντας σε μια υποεκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της χρήσης ΟΘ και καρκίνου του μαστού. Οι συγγραφείς επίσης συμπέραναν ότι γυναίκες σε ΟΘ με μήτρα, λάμβαναν οιστρογόνα και προγεστίνη και γυναίκες χωρίς

μήτρα λάμβαναν μόνο οιστρογόνα, σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες³⁶. Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι μπορεί να υπάρχει κάποιο λάθος ταξινόμησης του τύπου ΟΘ. Πάντως, το εύρος του ενισχυμένου ρίσκου για καρκίνο του μαστού μεταξύ γυναικών που έκαναν χρήση οιστρογόνων και προγεστίνης σε σύγκριση με γυναίκες που δεν λάμβαναν, η δεδομένη μελέτη είναι συμβατή με άλλες μελέτες^{5,11}. Οι κατηγορίες πυκνότητας κατά BIRADS καθορίστηκαν σαν μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής. Η εσωτερική συμβατότητα της μέτρησης πυκνότητας κατά BIRADS είναι μέτρια^{37,38}. Η λάθος ταξινόμηση των κατηγοριών BIRADS μπορεί να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματά, επομένως κάποιες από τις συσχετίσεις που παρατήρησαν μπορεί να είναι υπο ή υπερτιμημένες. Τα αποτελέσματα αναφέρονται για γυναίκες με φυσιολογικό βάρος για να διερευνηθεί καλύτερα η επίδραση της ΟΘ και της εμμηνόπαυσης στην μαστική πυκνότητα.

Συνολικά, γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα βρίσκονται σε χαμηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού ανεξάρτητα από ηλικία, εμμηνόπαυσιακή κατάσταση και χρήση ΟΘ. Μελλοντική έρευνα θα πρέπει να διερευνήσει εάν γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα είναι κατάλληλες υποψήφιες για λιγότερο εντατικές στρατηγικές screening.

Με αυτή τη βάση τα αποτελέσματα μπορούν να μην γενικευθούν για παχύσαρκες γυναίκες. Συνολικά, γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα βρίσκονται σε χαμηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού ανεξάρτητα από

ηλικία, εμμηνόπαυσιακή κατάσταση και χρήση ΟΘ. Μελλοντική έρευνα θα πρέπει να διερευνήσει εάν γυναίκες με χαμηλή μαστική πυκνότητα είναι κατάλληλες υποψήφιες για λιγότερο εντατικές στρατηγικές screening. Περίπου το 50% των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών που έχουν υψηλή ή πολύ υψηλή μαστική πυκνότητα, βρίσκονται σε υψηλό ρίσκο για καρκίνο του μαστού, και μπορεί να σκέφτονται ή να χρησιμοποιούν ΟΘ³⁵. Μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με υψηλή μαστική πυκνότητα μπορεί να θέλουν να λάβουν υπόψη το συμπληρωματικό ρίσκο για καρκίνο του μαστού όταν αποφασίζουν για το εάν θα ξεκινήσουν ή θα διακόψουν την ΟΘ, ιδιαίτερα τα οιστρογόνα και την προγεστίνη.

REFERENCES

1. McCormack V, Dos Santos S: Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1159-1169, 2006
2. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al: Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 130: 262-269, 1999
3. Vachon C, Sellers T, Vierkant R, et al: Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1382-1388, 2002
4. Greendale G, Reboussin B, Slone S, et al: Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 95: 30-37, 2003
5. Kerlikowske K, Miglioretti D, Ballard-Barbash R, et al: Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 21: 4314-4321, 2003
6. Aiello E, Buist D, White E, et al: Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 662-668, 2005
7. Sala E, Solomon L, Warren R, et al: Size, node status and grade of breast tumours: association with mammographic parenchymal patterns. *Eur Radiol* 10: 157-161, 2000
8. Ghosh K, Brandt K, Sellers T, et al: Association of mammographic density with the pathology of subsequent breast cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 872-879, 2008
9. Porte G, Evans A, Cornford E, et al: Influence of mammographic parenchymal pattern in screening-detected and interval invasive breast cancer on pathologic features, mammographic features and patient survival. *Am J Roentgenol* 188: 676-683, 2007
10. Roubidoux M, Bailey J, Wray L, et al: Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: Relationship of mammographic density to tumor prognostic factors. *Radiology* 230: 42-48, 2004
11. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 289: 3243-3253, 2003
12. Ballard-Barbash R, Taplin SH, Yankaskas BC, et al: Breast Cancer Surveillance Consortium: A national

- mammography screening and outcomes database. *Am J Roentgenol* 169: 1001-1008, 1997
13. American College of Radiology: The American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) (ed4). Reston, VA, American College of Radiology, 2003
 14. Enrstern V, Ballard-Barbash R, Barlow W, et al: Detection of DCIS in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 94: 1456-1554, 2002
 15. Greene F, Page D, Fleming ID, et al: *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 6). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 2001
 16. Zheng Y, Heagerty P: Partly conditional survival models for longitudinal data. *Biometrics* 61: 379-391, 2005
 17. Lee E, Wei L, Amato D: *Cox-Type Regression Analysis for Large Numbers of Small Groups of Correlated Failure Time Observations*. Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1992
 18. Yankaskas B, Taplin S, Ichikawa L, et al: Association between mammography timing and measures of screening performance in the US *Radiology* 234: 363-373, 2005
 19. Stefanick M, Anderson G, Margolis K, et al: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 295: 1647-1657, 2006
 20. van Duijnhoven F, Peeters P, Warren R, et al: Postmenopausal hormone therapy and changes in mammographic density. *J Clin Oncol* 25: 1323-1328, 2007
 21. Russo J, Rivera R, Russo IH: Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Res Treat* 23: 211-218, 1992
 22. Milanese TR, Martmann LC, Sellers TA, et al: Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1600-1607, 2006
 23. Li T, Sun L, Miller N, et al: The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 343-349, 2005
 24. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, et al: Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 285: 171-176, 2001
 25. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al: Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 27: 6135-6143, 2009
 26. Boyd N, Martin L, Li Q, et al: Mammographic density as a surrogate marker for the effects of hormone therapy on risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 961-966, 2006
 27. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al: Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96: 621-628, 2004
 28. Cuzick J, Warwick J, Pinney L, et al: Change in breast density as a biomarker of breast cancer risk reduction: Results for IBIS-1. Paper presented at 31st Annual Meeting of the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 10-14, 2008
 29. El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, et al: Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States). *Cancer Causes Control* 11: 955-963, 2000
 30. Boyd NF, Dite G, Stone J, et al: Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 347: 886-894, 2002
 31. Tice J, Cummings S, Smith-Bindman R, et al: Breast cancer risk assessment including mammographic breast density: Development and validation of a new model in an ethnically diverse cohort. *Ann Intern Med* 148: 337-447, 2008
 32. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al: Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 87: 670-675, 1995
 33. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al: Mammographic features and breast cancer risk: Effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 87: 1622-1629, 1995
 34. Vacek PM, Geller BM: Prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 715-722, 2004
 35. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti D, et al: Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density improves estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 99: 386-395, 2007
 36. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hormone replacement therapy. *ACOG Educational Bulletin* 247, pp 1-10, 1998
 37. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al: Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). *J Natl Cancer Inst* 90: 1801-1809, 1998
 38. Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, et al: Categorizing breast mammographic density: Intra and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* 14: 269-275, 2005

Οδηγίες για συγγραφείς

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

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

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

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

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

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

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

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

Άλλες πληροφορίες:

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική.
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται περιληπτικά (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 Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται.
- Οι 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 σύντημησης 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 σπλινόν 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 καμία 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.

