

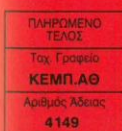
# ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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



## Ε.Ε.Π.Ο.

- **Πρόληψη του καρκίνου με φυσικά διατροφικά στοιχεία**  
*Μ. Σουλγέρη, Κ. Μπιλήρη, Β. Αλιβιζάτος, Φ. Καρβελάς*
- **Πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά non-Hodgkin λεμφώματα στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου - Άρθρο ανασκόπησης**  
*Α. Μπόνας, Γ. Τσιλιάς, Θ. Παπαδάς, Γ. Αγραφιώτης, Μ. Μαντζώλα, Γ. Πέρος*
- **Επιλεκτική αυτοφαγία στην ανάπτυξη και θεραπεία του καρκίνου**  
*Ν. Χαροκόπος, Β. Καλλιακράνης, Π. Γκινόπουλος*
- **Η κλινική χρήση των βιοδεικτών ευαισθησίας και ανθεκτικότητας στον καρκίνο του πνεύμονος**  
*Π. Γκινόπουλος, Π. Κυριαζής, Α. Σκούτα, Ν. Χαροκόπος*





## ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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

### Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο

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

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

### Συντακτική Επιτροπή

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

### Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

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

### Διεύθυνση για αλληλογραφία-Γραμματεία

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

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

### Board of HE.SO.P.O

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

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

### Editorial Board

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

### Scientific - Consultative Committee

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

### Διαχείριση καταχωρήσεων: MDcommunications,

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

## Περιεχόμενο

75 | **Κόσμος...Ελλάδα...Πορυφορικά**

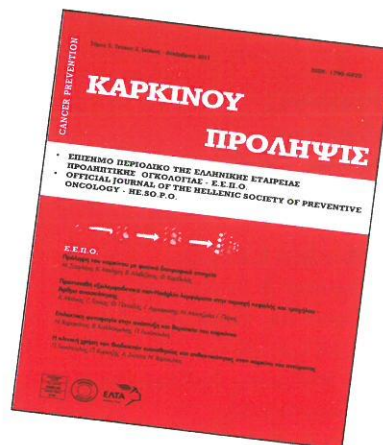
**Άρθρα - Ανασκοπήσεις**

87 | **Πρόληψη του καρκίνου με φυσικά διατροφικά στοιχεία**  
Μ. Σουγλήρη, Κ. Μπιλήρη, Β. Αλιβιζάτος, Φ. Καρβελάς

97 | **Πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά non-Hodgkin λεμφώματα στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου - Άρθρο ανασκόπησης**  
Α. Μπόνας, Γ. Τσινιάς, Θ. Παπαδάς, Γ. Αγραφιώτης, Μ. Μαντζώλα, Γ. Πέρος

109 | **Επιλεκτική αυτοφαγία στην ανάπτυξη και θεραπεία του καρκίνου**  
Ν. Χαροκόπος, Β. Καλλιακμάνης, Π. Γκινόπουλος

117 | **Η κλινική χρήση των βιοδεικτών ευαισθησίας και ανθεκτικότητας στον καρκίνο του πνεύμονος**  
Π. Γκινόπουλος, Π. Κυριαζής, Α. Σκούτα, Ν. Χαροκόπος



139 | **Το νέο της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας**

143 | **Η Ιστορική στην Αρχαία Ελλάδα**  
**Ορειβάσιος**  
Μ. Παναγιωτοπούλου

145 | **Εικαστικό**  
**Εικαστικές παρεμβάσεις από ...**  
την Κίνα

148 | **Οδηγίες για τους συγγραφείς**

## Contents

75 | **World... Greece... Satellite**

### Articles - Reviews

87 | **Cancer prevention with natural nutrients**  
M. Sougleri, K. Biliri, V. Alivizatos,  
F. Karvelas

97 | **Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas arising from the head and neck region: A review**  
A. Bonas, G.Tsinias, T. Papadas,  
G. Agrafiotis, M. Mantzola, G.Peros

109 | **Selective autophagy in cancer development and therapy**  
N. Charokopos, V. Kalliakmanis,  
P. Ginopoulos

117 | **The clinical use of sensitivity and resistance biomarkers in lung cancer**  
P. Ginopoulos, P. Kyriazis, A. Skouta,  
N. Charokopos

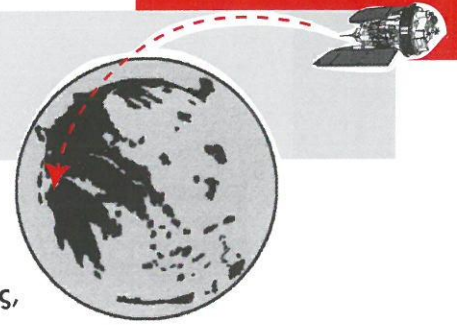
139 | **News from the Hellenic Society of Preventive Oncology**

143 | **Medicine in Ancient Greece**  
**Oribasius**  
M. Panagiotopoulou

145 | **Artistic**  
**Artistic Interventions by...**  
China

148 | **Instructions to authors**





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

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

## Η κατανάλωση πολλών και διάφορων λαχανικών μειώνει σημαντικά το ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος



Σύμφωνα με μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, άτομα που καταναλώνουν ποικιλία λαχανικών τείνουν να έχουν χαμηλότερο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονος σε σύγκριση με τα άτομα που δεν καταναλώνουν.

Η μελέτη αναφέρει ότι ποικιλία φρούτων και λαχανικών μπορεί επίσης να βοηθήσει στην προστασία ενάντια του πλακώδους καρκινώματος καρκίνου του πνεύμονος ιδιαίτερα στην περίπτωση των τακτικών καπνιστών.

Υπεύθυνος μελέτης αναφέρει ότι παρόλο που η διακοπή του καπνίσματος

είναι η πιο σημαντική πράξη πρόληψης στην μείωση του ρίσκου για καρκίνο του πνεύμονος, η κατανάλωση διαφορετικών τύπων φρούτων και λαχανικών μπορεί επίσης να μειώσει το ρίσκο, ανεξάρτητα από την ποσότητα, ειδικά στους καπνιστές. Οι μελετητές συνέλεξαν στοιχεία από την υπό εξέλιξη πολυκεντρική μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), στην οποία συμμετέχουν 452.187 άτομα από τα οποία τα 1.613 έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονος.

Οι μελετητές απέκτησαν δεδομένα για 14 δημοφιλή φρούτα και 26 συχνά καταναλισκόμενα λαχανικά. Τα φρούτα και λαχανικά που αξιολογήθηκαν στη μελέτη EPIC αποτελούνταν από μια ευρεία σειρά φρέσκων, κονσερβοποιημένων ή ξηρών προϊόντων. Σύμφωνα με προηγούμενα αποτελέσματα της EPIC, είχε παρατηρηθεί μια συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας των φρούτων και λαχανικών που καταναλώνονταν και χαμηλότερου ρίσκου για καρκίνο του πνεύμονος ιδιαίτερα στο πλακώδες καρκίνωμα. Καπνιστές δε που καταναλώναν μια ευρεία σειρά φρούτων και λαχανικών είχαν σημαντικά χαμηλότερο ρίσκο. Η ποικιλία των λαχανικών που καταναλώναν συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος ανεξαρτήτου ποσότητας. Το ρίσκο για πλακώδες καρκίνωμα παρατηρήθηκε να μειώνεται εντυπωσιακά σε άτομα που καταναλώναν μια ευρεία ποικιλία φρούτων και λαχανικών. Οι ερευνητές σχολιάζουν: «Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι αυτά τα αποτελέσματα μπορούν επίσης να εξηγηθούν μέσω καπνίσματος. Τα φρούτα και τα λαχανικά εμπεριέχουν πολλά διαφορετικά βιοενεργά συστατικά και βγαίνει νόημα να υποθέτουμε ότι είναι σημαντικό να καταναλώνονται όχι μόνο οι προτεινόμενες ποσότητες αλλά και να καταναλώνονται επίσης ένα πλούσιο μείγμα αυτών των βιοενεργών συστατικών μέσω κατανάλωσης ευρείας ποικιλίας».

Επίσης: «τα αποτελέσματα είναι πολύ ενδιαφέροντα και επιδεικνύουν μια προστατευτική επίδραση στους καπνιστές. Υπάρχουν ακόμα άνω του 1 δισεκατομμυρίου καπνιστών παγκοσμίως, και πολλοί άλλοι είναι εθισμένοι στη νικοτίνη και δεν μπορούν να το διακόψουν παρά τις καλύτερες προσπάθειες. Ο καπνός εμπεριέχει μια πολυσύνθετη μίξη παραγόντων που προκαλούν καρκίνο. Γι' αυτό μια μίξη προστατευτικών παραγόντων χρειάζεται για να υπάρξει όποια θετική επίδραση για την μείωση του ρίσκου για καρκίνο του πνεύμονος».

Τέλος, οι ερευνητές υπογραμμίζουν ότι ο μοναδικός αποδεδειγμένος τρόπος για να μειώσει κάποιος το ρίσκο του για καρκίνο του πνεύμονος είναι η αποφυγή του καπνίσματος σε όλες τις μορφές του.

*Lung cancer/Cancer/Oncology News 1/9/2010*

## Μετά την ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής - τραχήλου, ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ έχουν καλύτερη πορεία νόσου από τους καπνιστές

Ασθενείς με καρκίνο κεφαλής - τραχήλου, οι οποίοι δεν κάπνισαν ποτέ τους, έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης μετά την ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος, αναφέρει μια μελέτη από το UC Davis Cancer Center.

Η μελέτη, η οποία διεξήχθη από τα τμήματα ακτινοθεραπείας και ωτορινολαρυγγολογίας του UC Davis, είναι μια από τις πρώτες στο είδος της για την διερεύνηση διαφορών στην πρόγνωση βάσει του ιστορικού καπνίσματος σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής - τραχήλου που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία.

Αυτή η μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε on line στο American Journal of Clinical Oncology, αναφέρει ότι ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος ήταν πιο πιθανό να αποβιώσουν από τη νόσο τους και να υποτροπιάσει η νόσος μετά την ακτινοθεραπεία, σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν ιστορικό καπνίσματος.

«Υπάρχει κάτι μοναδικό στη βιολογία των καρκίνων κεφαλής-τραχήλου μεταξύ των μη καπνιστών τους οποίους καθιστά περισσότερο επιδεικτικούς στην θεραπεία με ακτινοθεραπεία. Αυτοί οι όγκοι απλά εξαφανίστηκαν μετά από λίγες δόσεις ακτινοθεραπείας. Εάν θα μπορούσαμε να καταλάβουμε το γιατί, θα υπήρχαν σημαντικές εμπλοκές για νέα φάρμακα και θεραπείες», σχολιάζουν οι υπεύθυνοι.

Η ομάδα υποπεύεται ότι μια πιθανή εξήγηση για την διαφορά στην ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία είναι ο HPV, ο οποίος έχει συσχετιστεί υψηλά με τον καρκίνο κεφαλής -τραχήλου σε ανθρώπους που δεν κάπνισαν ποτέ.

«Η πιο συνήθης θεωρία είναι ότι αυτοί οι όγκοι εκφράζουν ένα χαρακτηριστικό ιικό αντιγόνο στην κυτταρική επιφάνεια που κάνει το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίζει τους καρκίνους πιο εύκολα, το οποίο πιθανά να ενισχύει τις επιδράσεις της ακτινοθεραπείας. Μια άλλη θεωρία είναι ότι ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ και που είχαν όγκους σχετιζόμενους με τον HPV είχαν λιγότερες μεταλλάξεις σε βασικά γονίδια τα οποία είναι σημαντικά για την ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία.

Η ομάδα συνέκρινε 70 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο Τμήμα Ακτινοθεραπείας του UC Davis, με μη μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα στοματικής κοιλότητας και λάρυγγος, με ιστορικό καπνίσματος, με 70 ασθενείς με παρόμοιες διαγνώσεις που ανέφεραν ότι ποτέ δεν κάπνισαν. Ασθενείς που συνέχισαν να καπνίζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Τα άτομα συνδυάστηκαν εξίσου βάσει ηλικίας, φύλου, εθνικότητας, πρωτοπαθούς εστίας, στάδιο νόσου και θεραπευτικό ιστορικό.

Η ανάλυση αναφέρει ότι 14 από τους 70 που δεν είχαν καπνίσει ποτέ παρουσίασαν υποτροπή της νόσου τους σε σύγκριση με 26 ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος. Επίσης, το 82% των ασθενών που δεν είχαν καπνίσει ποτέ ήταν ελεύθεροι νόσου 3 χρόνια μετά σε σύγκριση με το 65% των ασθενών που ήταν καπνιστές. Επίσης, οι ασθενείς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ είχαν χαμηλότερη επίπτωση επιπλοκών σχετιζόμενες με την θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που είχαν καπνίσει.

Η ομάδα αναφέρει ότι το επόμενο στάδιο στην έρευνα είναι η αναγνώριση βιολογικών ή γενετικών διαφορών, οι οποίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τις διαφορές στην πρόγνωση, μεταξύ καπνιστών και αυτών που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία.

«Βρισκόμαστε στην διαδικασία της διενέργειας αρκετών εργαστηριακών πειραμάτων σχεδιασμένων για την καλύτερη κατανόηση του γιατί καρκίνοι σε ασθενείς που ποτέ δεν κάπνισαν είναι τόσο έντονα ακτινοευσαίσθητοι».

*Cancer/Oncology/Genetics News, 18/11/2010*

## Νέο οδοντιατρικό τεστ για την ανίχνευση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας



Ένα νέο τεστ για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας, το οποίο μπορεί να πραγματοποιήσει ένας οδοντίατρος χρησιμοποιώντας απλά μια ψήκτρα για να συλλέξει κύτταρα από το στόμα του ασθενούς, έχει τεθεί προς ανάπτυξη από ερευνητές στο University of Sheffield και Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. Στους ερευνητές έχει απονεμηθεί από το USA's National Institutes of Health το ποσό των 2 εκατ. δολαρίων για να αναπτύξουν το τεστ, το οποίο μπορεί να παρέχει ακριβής διάγνωση σε λιγότερο από 20 λεπτά για βλάβες για τις οποίες υπάρχει υποψία καρκίνου στοματικής κοιλότητας.

Η τρέχουσα διαδικασία που χρησιμοποιείται στην ανίχνευση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας σε μια ύποπτη βλάβη, εμπλέκει την πραγματοποίηση βιοψίας και εργαστηριακά τεστ, τα οποία είναι χρονοβόρα. Το νέο τεστ θα εμπλέκει την αφαίρεση κυττάρων με μια ψήκτρα, την τοποθέτησή τους σε ένα τσιπ και την εισαγωγή του τσιπ στον αναλυτή, που θα οδηγήσει σε ένα αποτέλεσμα μέσα σε 8-10 λεπτά. Αυτό έχει πολλά οφέλη συμπεριλαμβανομένου της μείωσης του χρόνου αναμονής και τον αριθμό των επισκέψεων, και επίσης μείωση του κόστους. Η ομάδα στο Sheffield, έχει ξεκινήσει κλινικές μελέτες σε ασθενείς στο Charles Clifford Dental Hospital για δύο έτη για να τελειοποιήσει τη τεχνολογία και να την καταστήσει όσο το δυνατόν πιο ευαίσθητη. Εάν οι μελέτες επιβεβαιώσουν ότι η νέα τεχνολογία είναι το ίδιο αποτελεσματική με την βιοψία τότε θα αποτελέσει μια τακτική εφαρμογή στα χειρουργεία των οδοντιάτρων στο μέλλον. Εάν ο καρκίνος στοματικής κοιλότητας ανιχνευθεί πρώιμα, η πρόγνωση των ασθενών είναι εξαιρετική, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης άνω του 90%. Δυστυχώς, πολλοί καρκίνοι της στοματικής κοιλότητας δεν διαγιγνώσκονται πρώιμα και το ποσοστό συνολικής επιβίωσης είναι μόνο περίπου στο 50%, ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά των κύριων καρκίνων.

Επικεφαλής του προγράμματος είναι ο καθηγητής John McDevitt από το Rice University, USA, ο οποίος ανέπτυξε αυτό το νέο μικροτσιπ. Αυτή η νέα τεχνολογία χρησιμοποιεί τις πιο πρόσφατες τεχνικές στο σχεδιασμό μικροτσιπ, νανοτεχνολογία, ανάλυση απεικόνισης, αναγνώριση πλέγματος-δομής και βιοτεχνολογία για την συρρίκνωση πολλών βασικών λειτουργιών ενός state of the art κλινικού παθολογοανατομικού εργαστηρίου, μέσα σε ένα νανο-βιο-τσιπ μεγέδους μιας πιστωτικής κάρτας.

Τα νανο-βιο-τσιπ είναι αναλώσιμα και χαραγμένα όπως μια πιστωτική κάρτα μέσα σε ένα αναλυτή τροφοδοτούμενο από μπαταρία. Ένα δείγμα βιοψίας μέσω ψήκτρας τοποθετείται πάνω στη κάρτα και μικρορευστά κυκλώματα ξεπλένουν τα κύτταρα από το δείγμα μέσα στο δάλαμο αντίδρασης. Τα κύτταρα περνούν μέσα από μικρά κανάλια, τα οποία έχουν μέγεθος μικρών φλεβών, και έρχονται σε επαφή με «βιοδείκτες», οι οποίοι αντιδρούν μόνο με συγκεκριμένους τύπους νοσούντων κυττάρων. Το μηχάνημα χρησιμοποιεί δύο LEDs (διόδους εκπομπής φωτός), για να φωτίσουν διάφορες περιοχές των κυττάρων και κυτταρικά τμήματα. Τα υγιή και νοσούντα κύτταρα μπορούν να διαχωριστούν το ένα από το άλλο από το πώς λάμπουν σε ανταπόκριση στις διόδους εκπομπής φωτός.

Αυτή η τεχνολογία επίσης λαμβάνεται υπόψη για μελλοντικά ερευνητικά προγράμματα για την διάγνωση και αντιμετώπιση καρδιακής προσβολής, διαβήτη και άλλων νόσων.

«Αυτή η νέα προσεγγίσιμη τεχνολογία, θα αυξήσει σημαντικά την ικανότητά μας να ανιχνεύουμε το καρκίνο στοματικής κοιλότητας στο μέλλον. Σήμερα, η διάγνωση εμπλέκει την αφαίρεση μικρού τμήματος ιστού από το στόμα και την αποστολή του στο παθολογοανατομικό. Αυτό συνήθως γίνεται σε ένα νοσοκομείο, μπορεί να χρειαστεί μια εβδομάδα και περισσότερο, και εμπλέκει παραπάνω επισκέψεις για τον ασθενή. Με αυτή τη νέα τεχνολογία, θα χρησιμοποιείται μια ψήκτρα που θα αφαιρεί ανώδυνα λίγα κύττα-

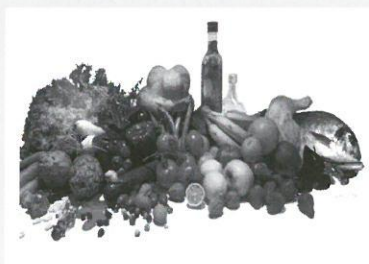
ΚΟΣΜΟΣ...ΕΛΛΑΔΑ...ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΑ

ρα από το επιθήλιο του στόματος, τα οποία θα αναλύονται μέσα σε κάποια λεπτά κατά την παρουσία του ασθενή, και έτσι ο ασθενής θα γνωρίζει τα αποτελέσματα λίγο πριν φύγει από την κλινική».

«Αυτή η τεχνολογία θα μας καταστήσει ευκολότερη την ανάλυση ύποπτων βλαβών στη στοματική κοιλότητα και τον διαχωρισμό των μη καρκινικών βλαβών από αυτές με ρίσκο για καρκίνο ή τις ήδη καρκινικές βλάβες. Μόλις ξεκινήσαμε την ένταξη ασθενών σε μια μελέτη που έχει σχεδιαστεί να διασφαλίσει ότι αυτή η τεχνολογία είναι τουλάχιστον εξίσου καλή με την παλιά μέθοδο στον διαχωρισμό αυτών των διαφορετικών τύπων βλαβών. Στο τέλος, οδοντίατροι και ιατροί μπορεί να χρησιμοποιούν αυτή τη τεχνολογία για να διερευνούν ύποπτες βλάβες στη στοματική κοιλότητα και να διαβεβαιώνουν την μέγιστη πλειοψηφία των ασθενών ότι δεν έχουν καρκίνο χωρίς να χρειάζεται να τους στέλνουν στο νοσοκομείο.

*Cancer/Oncology/Diagnostics News, 10/8/2010*

### Η Μεσογειακή διατροφή προστατεύει ενάντια στον καρκίνο του στομάχου



Μια μελέτη η οποία διενεργήθηκε από το Catalan Institute for Oncology, στη Βαρκελώνη, συμπέρανε ότι η Μεσογειακή διατροφή μειώνει σημαντικά το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου. Δημοσιευμένη στο American Journal of Clinical Nutrition, η μελέτη εστίασε ειδικά στον γαστρικό καρκίνο, ο οποίος είναι η δεύτερη πιο συνήθης αιτία θανάτου από καρκίνο στο κόσμο.

Η ομάδα αξιολόγησε την μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), η οποία συμπεριελάμβανε

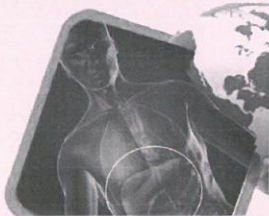
485.000 άτομα από 10 Ευρωπαϊκές χώρες. Στη μελέτη οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν με βάση το πόσο κοντά ήταν η διατροφή τους με την παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή. Αυτή η διατροφή είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια, και ψάρι, αντίθετα με τη δυτική διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα.

Παρατήρησαν ότι τα άτομα των οποίων η διατροφή ταίριαζε πιο στενά με την παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή είχαν 33% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του στομάχου σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν στο άλλο άκρο της διατροφικής κλίμακας. Ανεπτυγμένη σε μια κλίμακα των 18 βαθμίδων, η μελέτη επέδειξε ότι για κάθε βαθμίδα υπέρ της Μεσογειακής διατροφικής κλίμακας, το ρίσκο ενός ατόμου να αναπτύξει καρκίνο του στομάχου μειωνόταν κατά 5%.

Εφόσον ο καρκίνος του στομάχου είναι εξαιρετικά θανατηφόρος και ευθύνεται για το 75% των θανάτων των ατόμων με τη δεδομένη νόσο, μέσα στη 5ετία, οι ερευνητές στοχεύουν να εντοπίσουν επακριβώς την ιδανική διατροφική σύσταση για πρόληψη της εμφάνισής τους. Σύμφωνα με την ομάδα, η Μεσογειακή διατροφή είναι μια εξαιρετη αρχή στην βοήθεια αποτροπής του καρκίνου του στομάχου.

*Natural News, 26/3/2010*

## Το c-MET μπορεί να αποτελέσει βιοδείκτη για το μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα



Η στόχευση του c-MET μπορεί να αποτελέσει μια υποσχόμενη εξατομικευμένη θεραπευτική μέθοδο για περίπου το 45% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που έχουν θετικούς όγκους για c-MET σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης που παρουσιάστηκε στο 4th AACR International Conference on Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutic Development, τον Σεπτέμβριο του 2010.

Το c-MET είναι ένας υποδοχέας για τον αυξητικό παράγοντα του ηπατοκυττάρου που φαίνεται να οδηγεί σε ανάπτυξη καρκίνου στο ήπαρ, διήθηση και μετάσταση.

«Οι τρέχουσες θεραπείες για τους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι «ένα μέγεθος για όλους». Θεωρούμαι ότι η αποτύπωση του μοριακού προφίλ θα προσδώσει καλύτερη θεραπεία για τους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με όγκους θετικούς στο c-MET», αναφέρουν οι ερευνητές.

Χρησιμοποιώντας μια προκλινική μελέτη για να επιβεβαιώσουν το c-MET ως στόχο για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι ερευνητές, βρήκαν ότι το c-MET υπερεκφράζεται υψηλά στα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα του ήπατος. «Στοχεύοντας το c-MET μπορέσαμε να καταστείλουμε την καρκινική αύξηση in vivo και να εξοντώσουμε αυτά τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα του ήπατος».

Αφού, ο αναστολέας του c-MET σταμάτησε τον πολλαπλασιασμό και την καρκινική αύξηση των μεταστατικών κυττάρων του ήπατος, οι ερευνητές συμπέραναν ότι το c-MET μπορεί να αποτελεί έναν πιθανό εξατομικευμένο στόχο για το μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Επίσης, βρήκαν ότι αποτελέσματα μιας ξεχωριστής μετα-ανάλυσης 6 μελετών και 1.051 ασθενών έδειξε ότι η ενεργοποίηση του c-MET σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

*Cancer/Oncology/Liver Diseases News, 29/9/2010*

## Διερεύνηση του ρόλου της βιταμίνης D στην πρόληψη του καρκίνου του οισοφάγου

Στην πρώτη στο είδος της, κλινική μελέτη, ιατροί στο University Hospitals Case Medical Center, οι οποίοι είναι ερευνητές στο Case Western Reserve University School of Medicine, διερευνούν τον ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη του καρκίνου του οισοφάγου. Στη δεδομένη μελέτη συμμετέχουν ασθενείς με οισοφάγο του Barrett για να μετρηθούν οι επιδράσεις της βιταμίνης D σε πρωτεϊνικά επίπεδα, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του οισοφάγου.

«Η βιταμίνη D μελετάται για τον ρόλο της στη πιθανή μείωση του ρίσκου ανάπτυξης αρκετών τύπων καρκίνου, όπως παχέως εντέρου, μαστού και προστάτη. Αυτή η πρωτότυπη μελέτη είναι η πρώτη στο είδος της που διερευνά τον πιθανό ρόλο της βιταμίνης D για βοήθεια στην πρόληψη του οισοφαγικού καρκίνου. Η μελέτη έχει τη δυνατότητα να δώσει πολύ σημαντική συνεισφορά στην ιατρική αντιμετώπιση του οισοφάγου του Barrett, ο οποίος αποτελεί μια συνεχώς αυξανόμενη πρόκληση», σχολιάζουν οι ερευνητές.

Η μελέτη χρηματοδοτείται από το National Institutes of Health και το American College of Gastroenterology μέσω του Case Western Reserve University School of Medicine, και δόθηκε τον Ιούλιο. Τα τελευταία 30 χρόνια, έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του οισοφάγου του Barrett, μια αλλαγή στην βλεννογόνο του οισοφάγου που αποτελεί πρόδρομο του καρκίνου του οισοφάγου. Σε αυτή τη μελέτη, ερευνητές διερευνούν εάν η κατανάλωση βιταμίνης D συσχετίζε-

ΚΟΣΜΟΣ...ΕΛΛΑΔΑ...ΔΟΥΦΟΡΙΚΑ

ται με μια αύξηση σε μια πρωτεΐνη η οποία ονομάζεται 15-PGDH (15-prostaglandin dehydrogenase), η οποία μπορεί να βοηθά στην αποτροπή της εξέλιξης του οισοφάγου του Barrett σε καρκίνο. Ασθενείς με οισοφάγο του Barrett θα λαμβάνουν εβδομαδιαίως βιταμίνη D (50.000 IU) για 4 μήνες, και θα μετρούνται τα επίπεδα της 15-PGDH τους.

*Cancer/Oncology/Nutrition News, 21/10/2010*

### Ανίχνευση του καρκίνου στοματικής κοιλότητας μέσω νέου φθορίζοντος καθετήρος



Ερευνητές στο UC Davis ανέπτυξαν ένα καθετήρα λέιζερ για τη πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας. Μια μελέτη σε ανθρώπους έδειξε ότι αυτή η συσκευή μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στο χειρουργείο για να εντοπίσει τα όρια ενός όγκου. Σχεδόν 43.000 άτομα στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται με όγκους της στοματικής κοιλότητας, φάρυγγος και λάρυγγος κάθε χρόνο. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα, αλλά

μια πρόσφατη αύξηση στις περιπτώσεις συσχετίστηκε με τον HPV. Οι περισσότερες περιπτώσεις δεν διαγιγνώσκονται έως ότου ο καρκίνος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο.

«Υπάρχουν πολλά δεδομένα για τον καρκίνο του μαστού, του προστάτη και του εγκεφάλου, αλλά ο κόσμος δεν είναι τόσο ενημερωμένος για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας και τις ολέθριες συνέπειές του. Τα άτομα δεν σκέφτονται να ψάξουν για το δεδομένο καρκίνο, και δεν υπάρχει κάποιο σύνηδες screening τεστ», σχολιάζουν οι ερευνητές.

Ο καθετήρας οπτικής ίνας διεγείρει μόρια στους ιστούς του ασθενούς με λέιζερ. Κάποια από αυτά τα μόρια ανταποκρίνονται φυσικά μέσω επανεκπομπής φθορίζοντος φωτός. Η συσκευή γρήγορα ανιχνεύει και αναλύει αυτό το φως χρησιμοποιώντας μια διαδικασία που ονομάζεται «φθορίζουσα φασματοσκόπηση μέσω χρονοανάλυσης», η οποία παρέχει πληροφορίες για τον τύπο των μορίων που είναι παρόντα. Κατά το χειρουργείο, το αίμα μπορεί να παραποιήσει την ένταση του σήματος φθορισμού αλλά όχι την διάρκειά του. Με την χρήση ευαίσθητων μετρήσεων της αλλαγής του φθορισμού στο χρόνο, οι χειρουργοί μπορούν να δουν τα όρια του όγκου ακόμα και όταν κόβουν τον ιστό.

Βασισμένοι στα ενδαρρυντικά αποτελέσματα σε ζώα, η ομάδα χρησιμοποίησε εννέα άτομα εδελοντές μεταξύ των ατόμων που είχαν απευθυνθεί στο UC Davis Medical Center για χειρουργείο στοματικής κοιλότητας και λάρυγγος και συνέκρινε τα αποτελέσματα της φασματοσκόπησης με τα δείγματα βιοψιών από τις ίδιες θέσεις και βρήκαν ότι ο καθετήρας μπορούσε επακριβώς να διαγνώσει τον καρκίνο σε χειρουργικό περιβάλλον. Ο καθετήρας είναι παρόμοιος με έναν που είχε ήδη αναπτύξει η επικεφαλής της ομάδας για χρήση σε όγκους εγκεφάλου. Σε κλινικές μελέτες, χειρουργοί έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνολογία της για να σκιαγραφήσουν τα όρια των όγκων κατά το χειρουργείο.

Λεπτομέρειες για τη μελέτη του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας σε ανθρώπους θα δημοσιευτεί σε επόμενο τεύχος του περιοδικού Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Η πιλοτική μελέτη σε ασθενείς υποστηρίχθηκε από το Cancer Center και το Clinical and Translational Science Center στο UC Davis School of Medicine και το UC Davis Center for Biophotonics Science and Technology.

*Cancer/Oncology/Diagnostics News, 6/8/2010*

## Η σωματική άσκηση μειώνει το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου



Γυναίκες που γυμνάζονται και διατηρούνται ενεργείς έχουν περίπου 30% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου σε σύγκριση με αυτές που κάνουν καθιστική ζωή σύμφωνα με μια νέα μελέτη που δημοσιεύτηκε στο *British Journal of Cancer*.

Σε μια λεπτομερή ανασκόπηση των διαδέσιμων στοιχείων, επιστήμονες από τις ΗΠΑ βρήκαν έναν ισχυρό σύνδεσμο μεταξύ της ποσότητας της σωματικής άσκησης και χαμηλότερου ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου. Σε μια ξεχωριστή μελέτη 70.000 γυναικών βρήκαν επίσης ότι η καθιστική ζωή για μεγαλύτερες

χρονικές περιόδους συσχετίστηκε με αυξημένο ρίσκο για τη νόσο.

Ο επικεφαλής της μελέτης δήλωσε ότι «η σωματική άσκηση είναι γνωστό ότι μειώνει το ρίσκο για καρκίνο του μαστού και του παχέως εντέρου, και τώρα στην μελέτη μας παρατηρήθηκε ότι η σωματική άσκηση μπορεί να μειώσει το ρίσκο για καρκίνο του ενδομητρίου επίσης. Ήδη γνωρίζουμε ότι η διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους είναι ένας σημαντικός τρόπος για μείωση του ρίσκου καρκίνου του ενδομητρίου, αλλά η μελέτη μας έδειξε ότι η σωματική άσκηση έχει μια προστατευτική δράση από μόνη της. Ενδιαφέρον έχει και η εύρεση συσχέτισης μεταξύ συνολικού χρόνου που αναλώνει κάποια καθημερινή και καρκίνου του ενδομητρίου. Μειώνοντας τον χρόνο που περνάμε καθημενοί και αυξάνοντας τον χρόνο που είμαστε όρθιοι μπορεί να αποτελεί μια άσκηση για πρόληψη αυτής της νόσου. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να ανακαλύψουμε πως διαφορετικοί τύποι, επίπεδα, και ποσότητα σωματικής άσκησης επηρεάζουν την πιθανότητα μιας γυναίκας να αναπτύξει τη νόσο».

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο 4ος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες με περισσότερες από 7.500 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τη τελευταία 10ετία, αναφορικά με τους 10 πιο συνηθεις καρκίνους στις γυναίκες, τα ποσοστά επίπτωσης για καρκίνο του ενδομητρίου αποτελεί τον δεύτερο πιο αυξανόμενο καρκίνο μετά το κακόηδες μελάνωμα.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, αυτή η νέα έρευνα παρέχει ξεκάθαρα δεδομένα ότι όσο περισσότερο δραστήριες είναι οι γυναίκες και περνούν λιγότερο χρόνο καθιστές, τόσο λιγότερο είναι οι πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου. Αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι η άσκηση και δραστηριότητα μειώνει τα επίπεδα οιστρογόνων. Η υπερβολική έκθεση σε οιστρογόνα μπορεί να αυξήσει το ρίσκο για τη νόσο. Η δραστηριότητα και αρκετή σωματική άσκηση καθώς και η ανάλωση περισσότερου χρόνου σε όρθια στάση θα βοηθήσουν στη μείωση του ρίσκου για καρκίνο του ενδομητρίου.

*Cancer/Oncology/Gynecology News, 29/9/2010*

## Υπό εξέλιξη - Μια μέθοδος για πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου ουροδόχου κύστεως



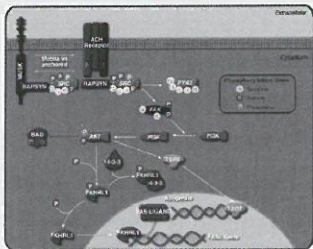
Ερευνητές μπορεί να έχουν ανακαλύψει έναν τρόπο διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, στα πιο πρώιμα και θεραπεύσιμα στάδια μέσω μέτρησης της παρουσίας ή απουσίας microRNA, χρησιμοποιώντας ήδη διαθέσιμα εργαστηριακά τεστ. «Η μέτρηση εκφράσεων microRNA σε σωματικά υγρά, αντιπροσωπεύει ένα πολύ υποσχόμενο εργαλείο με ευρείες εμπλοκές για screening», αναφέρουν οι ερευνητές. Η εργασία παρουσιάστηκε στο 4th AACR International Conference on Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutic Development.

Ο καρκίνος ουροδόχου κύστης είναι η 4η πιο συχνή συμπαγής κακοήθεια σε άνδρες και η 5η πιο συχνή συνολικά, με περίπου 70.000 νέες περιπτώσεις και άνω των 14.000 θανάτων, να αναμένονται αυτό το έτος μόνο στις ΗΠΑ. Δυστυχώς η πλειοψηφία των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Οι ε-

πιστήμονες εργάζονται με τα microRNAs, το τμήμα του DNA που δεν εμπεριέχει κώδικα διότι συνήθως είναι εξειδικευμένα στους ιστούς, σταθερά, και η παρουσία ή απουσία τους μπορεί να συσχετιστεί με γνωστές κλινικές παραμέτρους. Σε αυτή τη περίπτωση, οι ερευνητές, αναγνώρισαν 79 διαφορετικά microRNAs, τα οποία είχαν ήδη παρατηρηθεί να είναι απορρυθμισμένα στο αίμα ατόμων με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Οι ερευνητές έλαβαν δείγματα αίματος από 20 άτομα με προεγχειρητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και από 18 της ομάδας ελέγχου. Μέσω χρήσης μιας συλλογής στάνταρντ στατιστικών μοντέλων, προσδιόρισαν ότι η μέτρηση αυτών των microRNAs ήταν ιδιαίτερα ακριβής. «Αυτό χρειάζεται περαιτέρω επικύρωση, αλλά λογικά θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε αυτή τη μέθοδο για ευρύ screening του καρκίνου της ουροδόχου κύστης», σχολιάζουν οι ερευνητές.

*Cancer/Oncology/Urology News, 29/9/2010*

### Η νικοτίνη μπορεί να προωθεί απευθείας την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού



Επιστήμονες ανακάλυψαν ότι όταν η νικοτίνη προσδένει στους nAChRs (υποδοχείς νικοτινικής ακετυλχολίνης) μπορεί όχι μόνο να προωθεί εθισμό αλλά και καρκίνο του μαστού. Γνωρίζουμε ότι συστατικά του τσιγάρου που δεν εμπεριέχουν νικοτίνη είναι καρκινογόνα, όμως πολύ λίγα είναι γνωστά για το πώς η νικοτίνη επιδρά στα κύτταρα ώστε να προωδεί την καρκινική ανάπτυξη.

Ενώ προηγούμενες μελέτες έχουν συνδέσει το κάπνισμα με αυξημένο ρίσκο για καρκίνο του μαστού, αυτές δεν έχουν συνοδευτεί από μελέτες μοριακής βιολογίας για να προσδιορίσουν το γιατί. Στη δεδομένη μελέτη, αποκαλύπτεται ένας σύνδεσμος μεταξύ της νικοτινής καθαυτής και του ρίσκου για καρκίνο του μαστού - όχι μόνο τα άλλα συστατικά του τσιγάρου που δεν εμπεριέχουν νικοτίνη. Η δεδομένη μελέτη δημοσιεύτηκε στο *Journal of the National Cancer Institute*, August 23rd 2010. Η ομάδα, η οποία διερεύνησε 276 δείγματα καρκίνου μαστού από ανώνυμους δωρητές στο Ταιpei Medical University Hospital, ήθελε να προσδιορίσει εάν υπο-μονάδες του υποδοχέα νικοτινικής ακετυλχολίνης υπερ-εκφράζονταν στα καρκινικά κύτταρα μαστού σε σύγκριση με άλλα φυσιολογικά κύτταρα. Παρατήρησαν ότι η α9 υπομονάδα των nAChRs υπερεκφράζονταν σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Η έκφραση ήταν σημαντικά υψηλότερη σε προχωρημένα στάδια καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με πιο πρώιμα στάδια.

Η ομάδα αναφέρει ότι όταν τα α9-nAChRs μειώνονταν, η καρκινική αύξηση αναστελλόταν. Το αντίθετο προωδούσε την καρκινική αύξηση - εάν τα α9-nAChRs αυξάνονταν, ή όταν χρησιμοποιούταν νικοτίνη σε φυσιολογικά κύτταρα μαστού, η ανάπτυξη καρκινικών χαρακτηριστικών αυξανόταν.

Οι υπεύθυνοι σχολιάζουν ότι τα δεδομένα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι καρκινογόνα σήματα μέσω διαμεσολάβησης υποδοχέων έχουν έναν αποφασιστικό ρόλο στις βιολογικές λειτουργίες που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και ότι αυτή ήταν μια μικρή μελέτη με μόνο Ασιάτες ασθενείς. Η επίπτωση καρκίνου του μαστού στην Ταϊβάν είναι χαμηλή.

Το δε συνοδευτικό editorial αναφέρει ότι η μελέτη υποδηλώνει όχι μόνο ότι το κάπνισμα μπορεί αιτιολογικά να συνδέεται με την καρκινογένεση στο μαστό αλλά και ότι η νικοτίνη μπορεί απευθείας να συμμετέχει στους μοριακούς μηχανισμούς καρκινογένεσης συμπληρωματικά στην έμμεση συμμετοχή, μέσω προώθησης του εθισμού στο κάπνισμα. Καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών των χολινεργικών μονοπατιών θα οδηγήσουν σε περισσότερες ευκαιρίες για παρέμβαση και πρόληψη της τοξικότητας του καπνού.

*Breast Cancer/Cancer/Oncology News, 25/8/2010*

## Νέα εξέταση για τον καρκίνο του προστάτη μπορεί να είναι 90% ακριβής



Σύμφωνα με πρώιμα αποτελέσματα μιας πιλοτικής μελέτης, η αντιπαράθεση σχετικά με το screening του καρκίνου του προστάτη, μπορεί να αλλάξει: μια αγγλική εταιρεία έχει αναπτύξει μια ομάδα βιοδεικτών που φαίνεται να μπορούν να διακρίνουν δείγματα καρκίνου προστάτη από δείγματα καλοήθους νόσου προστάτη, και υγιούς προστατικού ιστού κατά 90% - σημαντικά υψηλότερα από τα τρέχοντα διαγνωστικά τεστ.

Η Oxford Gene Technology (OGT) ανέφερε ότι στη πιλοτική μελέτη τους που εμπλέκει 73 δείγματα καρκίνου του προστάτη και 60 δείγματα ομάδας ελέγχου, αναγνώρισαν μια ομάδα βιοδεικτών η οποία διαφοροποίη-

σε τον καρκίνο του προστάτη από τα δείγματα της ομάδας ελέγχου επιδεικνύοντας 90% ευαισθησία και εξειδίκευση. Η μελέτη παρουσιάστηκε στο 4th American Association for Cancer Research International Conference: Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutic Development, September 2010.

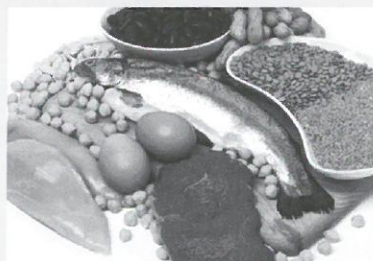
Η OGT δήλωσε ότι διερεύνησαν την δική τους νέα πλατφόρμα μικροσυστοιχιών «λειτουργικής πρωτεΐνης» που ονομάζεται Sense Proteomic, η οποία χρησιμοποιεί άνω των χιλίων «σωστά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών στην ανίχνευση αυτό-αντισωμάτων σε δείγματα ορού καρκίνου του προστάτη». Αυτό-αντισώματα είναι αντισώματα που παράγει το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτίθεται στις πρωτεΐνες του ίδιου του σώματος, π.χ. λύκος, ή διαβήτη τύπου 1. Αλλά ο καρκίνος μπορεί επίσης να προκαλέσει το ανοσοποιητικό σύστημα να δημιουργήσει αυτό-αντισώματα διότι (ο καρκίνος) αλλάζει τις φυσιολογικές πρωτεΐνες.

Οι υπεύθυνοι δήλωσαν ότι το τεστ τους αναζητά υψηλότερα επίπεδα αυτών των αυτό-αντισωμάτων ως πρώιμα σημάδια της νόσου, και ότι το τεστ μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί για screening άλλων τύπων καρκίνου. Δήλωσαν, επίσης, ότι ήταν τόσο ευχαριστημένοι με τα αρχικά ευρήματα ώστε δημιούργησαν μια κλινική μελέτη παρακολούθησης χρησιμοποιώντας 1.800 δείγματα για να αναπτύξουν και να επικυρώσουν αυτούς τους βιοδείκτες. Η νέα αυτή μελέτη θα περιλαμβάνει 400 δείγματα καρκίνου προστάτη, ισόποσα φυσιολογικά δείγματα, περίπου 150 δείγματα από άλλους καρκίνους και αρκετές εκατοντάδες δείγματα από ασθενείς με άλλες νόσους του προστάτη.

Το τρέχον πιο αποτελεσματικό τεστ στον καρκίνο του προστάτη είναι το PSA, το οποίο χρησιμοποιεί μόνο έναν βιοδείκτη, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα και να δώσει το έναυσμα για περαιτέρω μη αναγκαίες βιοψίες και θεραπείες διότι μη καρκινικές νόσοι του προστάτη μπορούν επίσης να αυξήσουν τα επίπεδα του PSA. Έτσι με την ένταξη μη καρκινικών νόσων του προστάτη στη μεγαλύτερη μελέτη, η OGT αναμένει να δείξει ότι η νέα ομάδα βιοδεικτών τους μπορεί να εκφράσει τη διαφορά μεταξύ καρκίνου του προστάτη και αυτών των άλλων νόσων. Εν τω άμα, διερευνούν και τη δυνατότητα της τεχνολογίας του Sense Proteomic στη βελτίωση της διάγνωσης άλλων καρκίνων και αυτοάνοσων νόσων. Εάν αυτή η μεγάλη μελέτη αποδειχθεί επιτυχής, η εταιρεία αναμένει να είναι διαθέσιμο το τεστ για κλινική χρήση σε περίπου 5 έτη. Επίσης, η εταιρεία έχει επικυρώσει την τεχνολογία μικροσυστοιχιών λειτουργικής πρωτεΐνης, σε μελέτες για τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος.

*Prostate Cancer/Diagnostics/Cancer News, 29/9/2010*

## Συσχέτιση μεταξύ σεληνίου και χαμηλότερου ρίσκου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης



Επιστήμονες στην Ισπανία βρήκαν ότι η προσθήκη μιας κονσέρβας τόνου ή άλλου ψαριού στη λίστα με τα ψώνια μας, μπορεί να βοηθήσει στην προστασία μας έναντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Παγκοσμίως, ο καρκίνος ουροδόχου κύστης είναι ένας από τους πιο συνήθεις τύπους καρκίνου, με περίπου 356.000 νέες περιπτώσεις ετησίως. Υψηλότερες επιπτώσεις παρατηρούνται στην Ισπανία και Ιταλία και είναι ο 7ος πιο συνήθης καρκίνος στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Η Δρ. Νουρία Μαλάτς και η ομάδα της στο Spanish National Cancer Research Center, στη Μαδρίτη, έδειξαν, ιδιαίτερα στις γυναίκες, ότι υψηλά επίπεδα σεληνίου, σχετίζονται με χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Η μελέτη, μερικώς επιχορηγούμενη από την Association for International Cancer Research (AICR) στη Σκωτία, διερεύνησε τα επίπεδα σεληνίου σε ορό αίματος και κομμάτια νυχιών των ποδιών. Τα αποτελέσματα, τα οποία δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό «Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention», δείχνουν ότι υψηλή πρόσληψη σεληνίου σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στον τρόπο, με τον οποίο τα δύο φύλα συγκεντρώνουν και εκκρίνουν σελήνιο.

Το σελήνιο, που θεωρείται ως αντιοξειδωτικό, έχει αναφερθεί να έχει προστατευτική επίδραση ενάντια αρκετών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του πνεύμονος αλλά έως τώρα η συσχέτιση του με τον καρκίνο ουροδόχου κύστης ήταν αβέβαιη.

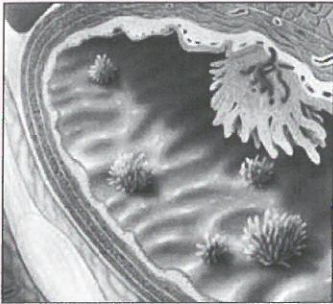
Το διατροφικό σελήνιο προέρχεται από τα καρύδια, δημητριακά, κρέας, ψάρι, και αυγά. Ανάλογα με το έδαφος εις το οποίο καλλιεργούνται, τα καρύδια Βραζιλίας μπορεί να είναι η πλουσιότερη καθημερινή διατροφική πηγή. Υψηλά επίπεδα επίσης βρίσκονται σε τόνο, καβούρια, και αστακό. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες ρίσκου που σχετίζονται με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, με τον μεγαλύτερο να είναι το κάπνισμα, έκθεση σε καπνό τσιγάρου κατά την παιδική ηλικία, η ηλικία και η επαγγελματική έκθεση σε δεδομένα χημικά, ιδιαίτερα σε χώρες με λιγότερους κανονισμούς για τις βιομηχανικές διεργασίες.

Η μετα-ανάλυση που διεξήγαγε η Δρ. Μαλάτς, συμπεριέλαβε συνδυασμένα δεδομένα από επτά μελέτες και 1.910 περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης, προτού καταλήξει στο συμπέρασμα ότι, όσο υψηλότερη η συγκέντρωση σεληνίου στον οργανισμό μας, τόσο χαμηλότερο το ρίσκο για καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Πάντως, επεσήμανε, ότι οι γιατροί θα πρέπει να περιμένουν πριν ξεκινήσουν να συνταγογραφούν συμπληρώματα σεληνίου στους ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης. «Παρόλο που αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν μια προστατευτική επίδραση του σεληνίου στο ρίσκο για καρκίνο της ουροδόχου κύστης, απαιτούνται συμπληρωματικές μεγάλες μελέτες για να υποστηρίξουν αυτά τα ευρήματα», σχολίασε η υπεύθυνη της μελέτης.

Ο επιστημονικός εκπρόσωπος της AICR σχολιάζει «για χρόνια, οι ερευνητές προσπαθούν να αποδείξουν την προστατευτική επίδραση του σεληνίου ενάντια στο καρκίνο, τους δεδομένους τύπους καρκίνου, το πόσο ισχυρή είναι η επίδραση και το μηχανισμό δράσης της. Αυτή η μετά-ανάλυση προσθέτει ένα νέο δεδομένο σε αυτό το τομέα, με στοιχεία ότι μπορεί να προστατεύει ενάντια στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης, τουλάχιστον στις γυναίκες.

*Cancer/Oncology/Diet, Preventive News, 24/9/2010*

## Το ρίσκο για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως μπορεί να αυξάνει από δεδομένα συστατικά του κρέατος



Μια νέα μελέτη υποδεικνύει ότι η κατανάλωση δεδομένων συστατικών του κρέατος σχετικά με τις μεθόδους επεξεργασίας μπορεί να σχετίζεται με ένα αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Δημοσιευμένα online, στο *CANCER* (2010 Sep 15;116(18):4345-53), τα ευρήματα, μπορεί να είναι συναφή για την κατανόηση του ρόλου των διατροφικών εκθέσεων στον ρίσκο για καρκίνο.

Η κατανάλωση κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων, έχει συσχετιστεί με ένα αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης αρκετών διαφορετικών τύπων

καρκίνου. Μελέτες σε ζώα έχουν αναγνωρίσει αρκετά συστατικά του κρέατος που μπορεί να αιτιολογούν αυτή τη συσχέτιση. Τα συστατικά αυτά περιλαμβάνουν ετεροκυκλικές αμίνες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, και N-nitroso compounds. Νιτρικό άλας και νιτρώδες άλας προστίθενται σε επεξεργασμένα κρέατα και είναι γνωστοί πρόδρομοι των N-nitroso compounds.

Οι δεδομένοι ερευνητές, διεξήγαγαν μία από τις πρώτες προοπτικές μελέτες, την NIH-AARP Diet and Health Study, για να αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ πρόσληψης αυτών των συστατικών που σχετίζονται με το κρέας και του ρίσκου ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Χρησιμοποίησαν πληροφορίες τις οποίες συνέλλεξαν μέσω ερωτηματολογίων για να αξιολογήσουν τους τύπους κρέατος που καταναλώνονταν καθώς και τον τρόπο με τον οποίο προετοιμαζόταν και μαγειρευόταν το κρέας, για να υπολογίσουν την πρόσληψη αυτών των συστατικών που σχετίζονταν με το κρέας.

Οι ερευνητές είχαν πληροφορίες από σχεδόν 300.000 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 50-71 ετών, από οκτώ πολιτείες των ΗΠΑ. Κατά την έναρξη της μελέτης (1995-1996), όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια για το μοντέλο ζωής και διατροφικά ερωτηματολόγια για τη συνήθη κατανάλωση φαγητών και ποτών. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για οκτώ χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων, 854 άτομα διαγνώστηκαν με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.

Άτομα των οποίων η διατροφή τους είχε την υψηλότερη ποσότητα ολικού διατροφικού νιτρώδους άλατος (απ' όλες τις πηγές και όχι μόνο από το κρέας), καθώς επίσης και τα άτομα των οποίων η διατροφή είχε την υψηλότερη ποσότητα νιτρικού άλατος συν νιτρώδες άλας από κατεργασμένα κρέατα, είχαν ένα 28-29% αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε σύγκριση με τα άτομα που καταλάωναν τη χαμηλότερη ποσότητα αυτών των συστατικών. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης νιτρικού άλατος και ρίσκου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης μπορεί να αιτιολογήσει το γιατί άλλες μελέτες είχαν παρατηρήσει μια συσχέτιση μεταξύ των επεξεργασμένων κρεάτων και αυξημένου ρίσκου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

«Τα ευρήματά μας υπογραμμίζουν την σημασία της μελέτης των συστατικών που σχετίζονται με το κρέας ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή η συσχέτιση μεταξύ κρέατος και ρίσκου για καρκίνο. Εκτενή επιδημιολογικά δεδομένα για εκθέσεις που σχετίζονται με το κρέας και καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, δεν υπάρχουν. Τα ευρήματά μας θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε άλλες μελέτες».

*Cancer/Oncology/Nutrition News, 3/8/2010*



## ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕ ΦΥΣΙΚΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

## CANCER PREVENTION WITH NATURAL NUTRIENTS

<sup>1</sup>Μ. Σουγλήρη, <sup>2</sup>Κ. Μπιλήρη, <sup>3</sup>Β. Αλιβιζάτος, <sup>3</sup>Φ. Καρβελάς

<sup>1</sup>M. Sougleri, <sup>2</sup>K. Biliri, <sup>3</sup>V. Alivizatos, <sup>3</sup>F. Karvelas

<sup>1</sup>ΜΧΜΘ- Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Π «Ο Άγιος Ανδρέας»

<sup>1</sup>Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras "St Andreas"

<sup>2</sup>Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, Πάτρα

<sup>2</sup>Dietitian - Nutritionist, Patras

<sup>3</sup>Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Π. «Ο Άγιος Ανδρέας»

<sup>3</sup>Dept of Surgery, General Hospital of Patras "St Andreas"

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο γι' αυτό είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι είναι μια νόσος που μπορούμε να προλάβουμε.

Μόνο με τη σωστή διατροφή, το φυσιολογικό σωματικό βάρος και την σωματική άσκηση το 30-40% όλων των περιπτώσεων του καρκίνου θα μπορούσαν να προληφθούν. Η ρύθμιση της διατροφής μόνο με αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών μπορεί να προλάβει το 20% των περιπτώσεων του καρκίνου.

Εξαιτίας της ασφάλειας, της χαμηλής τοξικότητας, του αντιοξειδωτικού δυναμικού και της γενικής αποδοχής ως συμπληρώματα στη διατροφή, τα φρούτα, τα λαχανικά και άλλα διατροφικά στοιχεία (φυτοχημικά και μέταλλα) διερευνώνται για την πρόληψη στον καρκίνο.

Εκτεταμένη έρευνα τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναδείξει αρκετά φυσικά διατροφικά

### ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death in West World. It is important to understand that it is mostly a preventable disease. 30% to 40% of all instances of cancer could be prevented simply by diet modification, normal body weight and physical activity. Diet modifications alone through increasing vegetable and fruit intake could prevent 20% of all cases of cancer.

Because of their safety, low toxicity, antioxidant properties and general acceptance as dietary supplements, fruits, vegetables and other dietary elements (phytochemicals and minerals) are being investigated in cancer prevention. Extensive research over the past several decades has identified numerous dietary natural compounds that have chemopreventive potential. In this review, we discuss promising natural preventive compounds, their

στοιχεία ως χημειοπροφυλακτικά. Στο άρθρο, συζητάμε για πολλά υποσχόμενα φυσικά στοιχεία στην πρόληψη, τους μοριακούς στόχους τους και τους μηχανισμούς τους που θα βοηθήσουν το σχεδιασμό προκλινικών και κλινικών μελετών.

**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος, πρόληψη, φρούτα, λαχανικά

molecular targets and their mechanisms, which help the further design of preclinical and clinical trials.

**Key words:** cancer, prevention, fruits, vegetables

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** πιθανότητα κατά την διάρκεια της ζωής ενός ατόμου να διαγνωσθεί με διηθητικό καρκίνο είναι περισσότερο από 40%. Μεταξύ 2000-2015 σε όλο τον κόσμο πέθαναν ή θα πεθάνουν 84 εκατομμύρια άνθρωποι<sup>1</sup>. Κι όμως ο καρκίνος μπορεί να προληφθεί σε σημαντικό ποσοστό μόνο με απλά καθημερινά μέτρα.

Ειδικότερα, το 30-40% των περιπτώσεων προλαμβάνονται με υιοθέτηση υγιεινής διατροφής, σωματικής άσκησης και διατήρησης φυσιολογικού σωματικού βάρους και 20% μόνο με πρόσληψη φρούτων και λαχανικών<sup>2</sup>.

Πρόσφατα οι φυσικοί διατροφικοί παράγοντες έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον ερευνητών και πολιτών λόγω της υποθετικής ικανότητας να καταστείλουν το καρκίνο και να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξής του. Από επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες με ζώα η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου<sup>3,4</sup>. Κυτταροκαλλιέργειες και μελέτες με ζώα τις τελευταίες δεκαετίες δείχνουν ότι διάφορα διατροφικά στοιχεία βοηθούν στην πρόληψη του καρκίνου, όπως αυτά που περιέχονται σε πράσινα, κίτρινα λαχανικά, φρούτα, καρυκείματα. Κλινικές μελέτες όμως έχουν ξεκινήσει να διερευνούν αυτά τα στοιχεία μόλις πρόσφατα.

## ΦΥΣΙΚΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η χημειοπροφυλακτική ιδιότητα και οι μοριακοί στόχοι επιλεγμένων αρκετά υποσχόμενων φυσικών ουσιών συζητούνται διεξοδικά και απεικονίζονται περιληπτικά στον Πίνακα 1.

## Πολυφαινόλες τσαγιού

Το τσάι είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα καταναλισκόμενα αφεψήματα και είναι πλούσιο σε συστατικά με αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Έχει μελετηθεί και το πράσινο και το μαύρο τσάι. Πιο υποσχόμενα αποτελέσματα έδειξε το πράσινο. Η επιγαλοκατεχίνη -3 είναι η πιο άφθονη πολυφαινόλη στο πράσινο τσάι και έχει αντικαρκινική δράση.

Επιδημιολογικές μελέτες από διάφορες χώρες και μελέτες με ζώα έχουν δείξει μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στον άνθρωπο σε πολλά όργανα<sup>5,6</sup>. Σε ποντίκια εμπόδισαν την ανάπτυξη όγκου και μείωσαν την αγγειογένεση του όγκου σε καρκίνο μαστού με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Σε μια μελέτη<sup>7</sup> στο Mayo Clinic σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), η υπερκατανάλωση του προϊόντος για 4 ασθενείς είχε κλινικό όφελος. Με βάση αυτό, ξεκίνησε μελέτη φάσεως I/II με χορήγηση το National Cancer Institute (NCI), η Mayo Clinic με χορήγηση πράσινου τσαγιού σε ασθενείς με ΧΛΛ. Παρατηρήθηκε ότι δρα συνεργικά με άλλα φάρμακα σε κυτταροκαλλιέργειες, όπως ότι μαζί με ερλοτινίμη είναι πιο αποτελεσματικό ως 2ης γραμμής θεραπείας σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος (ΜΜΚΠ) απ' ότι με ερλοτινίμη μόνο. Το πράσινο τσάι μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μελετάται σε πολλές κλινικές μελέτες ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

## Κουρκουμίνη

Είναι το κίτρινο στοιχείο στο κάρυ που χρησιμοποιείται ευρέως ως μπαχαρικό. Το κάρυ έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια στην παραδοσιακή ιατρική και από το 1980 τράβηξε την προσοχή των μελετητών.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Ι.** Πηγή - Μηχανισμός δράσης - συνέργεια με άλλα φάρμακα - μοριακοί στόχοι των υποσχόμενων φυσικών ουσιών.

Παράγοντας	Φυσική πηγή	Μηχανισμός δράσης	Θέση οργάνων	Συnergιστική δράση	Μοριακοί στόχοι
Πράσινο τσάι, πολυφαινόλες	Πράσινο τσάι	Κατά: οξειδωσης μεταλλάξεων, πολ/σμού, φλεγμονής, αγγειογένεσης, ανοσορύθμιση	Δέρμα, πνεύμονας, στοματική κοιλ., οισοφάγος, στομάχι, ήπαρ, πάγκρεας, κύστη, προστάτης, μαστός, παχύλεπτό έντερο	Κουρκουμίνη, ερλοτινίμη, λουτεολίνη, γενιστεΐνη, ταμοξιφαΐνη, σελεκοξίμη, σισπλατίνη, σουλινδάκη, αδριαμυκίνη	Μοριακοί στόχοι p53, p73, p21, Bax, EGFR, ACT, NF-kB, Bcl-2, κυκλίνη D1, COX-2, VEGF, MMP2/9, STAT3, ERK1/2, AP-1, IL-12, CD8+ T-κύτταρα
Κουρκουμίνη	Κάρυ σε σκόνη	Κατά: οξειδωσης, πολ/σμού, φλεγμονής, αγγειογένεσης, ανοσορύθμιση	Δέρμα, πνεύμονας, στοματική κοιλότητα, κεφαλή, τράχηλος, στομάχι, ήπαρ, πάγκρεας ΠΕ-ΛΕ, κύστη, προστάτης, μαστός, λέμφωμα	Γενιστεΐνη, πράσινο τσάι, αλκαλοειδή της βίνκα, βινoreλμίνη, γεμισαβίνη, ισοφλαβονοειδή, οξαλιπλατίνη, πακλιταξέλη, ρετινοϊκό οξύ	EGFR, IGF-1f, Akr, NF-kB, Bcl-2, COX-2, ERr, AP-1, VEGF, VEGFR, MMP2/9, p53, p21, Bax, STAT3/5
Λουτεολίνη	Μπρόκολο, λάχανο, σπανάκι, πράσινη πιπεριά, φύλλα ροδιού, δυόσμος, κουκουπίδι, αγκινάρα	Κατά: φλεγμονής, αλλεργίας, πολ/σμού, οξειδωσης	Ωοθήκες, στομάχι, ήπαρ, κόλον, μαστός, οισοφάγος αδenoCa, προστάτης, πνεύμονας, φάρυγγας, λευχαιμία, δέρμα, πάγκρεας	Σισπλατίνη, δοξορουβικίνη, TRAIL, INF-A	JNK, p53, DR5, BAX, p21, PUMA, EGFR, IGF-IR, NE-uB, Bcl-2, CDK
Ρεσβερατρόλη	Κόκκινο κρασί, ρώγες (κυρίως η φλούδα), φυστίκι, πεύκο, κλήματα, μούρα	Κατά: οξειδωσης, πολ/σμού, αγγειογένεσης, φλεγμονής	Ωοθήκες, μαστός, προστάτης, ήπαρ, λευχαιμία, πνεύμονας, στομάχι	Ινδόλη -3, καρβινόλη, ανάλογο βιταμίνης E, κουερεστίνη, γενιστεΐνη, TRAIL, σισπλατίνη, δοξορουβικίνη, ελαγικό οξύ	SOD, καταλάση, έγλουταθειόνη, NF-kB, COX-2, STAT-3, p53, p-21, BAK, DR
Γενιστεΐνη	Σόγια - προϊόντα σόγιας, φιστίκι Σικελίας, γαρύφαλλο (μπαχαρικό)	Κατά: οξειδωσης, πολ/σμού, αγγειογένεσης, φλεγμονής	Προστάτης, μαστός, δέρμα, κόλον, στομάχι, ήπαρ, ωοθήκες, πάγκρεας, οισοφάγος, κεφαλή, τράχηλος	EGCG, λετροζόλη, δοσεταξέλη, ρεσβερατρόλη, λυκοπένιο, Βιτ D, ταμοξιφαΐνη, πακλιταξέλη, σισπλατίνη, ερλοτινίμη, γεμισαβίνη, δοξορουμπικίνη, FU	AKT, NF-iB, Bcl-2, κυκλίνη D1, COX-2, MMP-2/9, p53, p21, Bax, STAT3/5, CPK1, IGF-IR
Ρόδι	Χυμός ροδιού, φρούτο ρόδι, σπόροι ροδιού, σπορέλαιο	Κατά: οξειδωσης, πολ/σμού, αγγειογένεσης, φλεγμονής	Προστάτης, δέρμα, μαστός, πνεύμονες, κόλον, λευχαιμίες	-	NF-kB, Bcl-2, COX-2, VEGF, ERK, p38, mTOR, κυκλίνη, CDK, p21, p27, BAX, BAK
Λυκοπένιο	Τομάτα, γκούαβα, καρπούζι, παπάγια, βερίκοκο, άφθονο σε κόκκινη τομάτα ή παράγωγα τομάτας επεξεργασμένα	Κατά: οξειδωσης, πολ/σμού, αγγειογένεσης, φλεγμονής, ανοσορυθμιστής	Προστάτης, πνεύμονας, μαστός στόμαχος, ήπαρ, πάγκρεας, κεφαλή, τράχηλος, δέρμα	Γενιστεΐνη, ανδριαμυκίνη, σισπλατίνη	Κυκλίνη D1, Bcl-2, Bcl-xl, AKT, NF-kB, MMP-9, IGF-BPs

Ελαγικό οξύ	Χυμός ροδιού, καρύδι, φράουλες, μούρα	Κατά: οξειδωσης, πολ/σμού, φλεγμονής	Νευροβλάστωμα, δέρμα, πάγκρεας, μαστός, προστάτης, κόλον, οισοφάγος, κύστη, λευχαιμία	Σισπλατίνα, βινoreλμπίνη, κουερσετίνη, φεσβερατρόλη, κυκλοσπορίνη Α	p53, p21, JNK, p38, <sup>TM</sup> CDK2, γλουταθει- όνη, καταλάση, NF- k, COX-2, PDGF, VEGF
Λουπεόλη	Μάνγκο, λάδι, σύκο, φράουλα	Κατά: οξειδωσης, φλεγμονής, πολ/σμού, μετάλλ- λαξης	Ήπαρ, δέρμα, πνεύμονας, λευχαιμία, πάγκρεας, προστάτης, κόλον, ήπαρ, κεφαλή, τράχηλος	Σισπλατίνα	BAX, p21, Fos, Bcl-2, κυκλίνη D1/2, Ras, NF-kB, COX-2, NOS, AKT
Βετουλινικό οξύ	Ευρέως διαδεδομένο στα φυτά (ιδίως σημύδα)	Κατά: φλεγμονής, απόπτωσης ανοσορύθμιση	Δέρμα, ωοθήκες, κόλον, νεφρός, εγκέφαλος, προστάτης, πνεύμονες, λευχαιμία	Μπλεομυκίνη, FU, ιρινοτεκάνη, οξαλιπλατίνα, δοξοφουβικίνη, σισπλατίνα	PPAR-γ, p21, p38, JNK, τοποισομεράση, NF-kB, COX-2, Bcl-2, κυκλίνη D1/3
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Ηλιέλαιο, ελαιόλαδο, σόγια, αραβοσιτέλαιο, πράσινα φυλλάδια λαχανικά όπως σπανάκι, μπρόκολο, λάχανο	Κατά: φλεγμονής, απόπτωσης, υπεροξειδωσης λιπιδίων	Ορθό, κόλον, προστάτης, μαστός, στόμαχος, πάγκρεας, οισοφάγος, κεφαλή, τράχηλος, αιματολογικές κακοήθειες	Βουτυρικό νάτριο	NF-kB, Bcl-2, p53, Bax, p21, PPAR-γ, Ras
Γκινκολίδη -B	Πιπερόριζα	Κατά: οξειδωσης, αγγειογένεσης, απόπτωσης	Ωοθήκες, μαστός, εγκέφαλος	Αιθανόλη	PAFR

Συντομεύσεις: EGCG=επιγαλοκατεχίνη-3, TRAIL=παράγοντας νέκρωσης που σχετίζεται με την απόπτωση, EGFR=υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, NF-kB=πυρηνικός παράγων-kB, COX-2=κυκλο-οξυγενάση-2, VEGF=αγγειακός επιδερμικός αυξητικός παράγων, MMP-2/9=στρωματομεταλοπρωτεΐνες 2/9, IL-2=ιντερλευκίνη 2, FU=φλουουρακίλη, IGF-IR=υποδοχέας αυξητικού παράγοντα -1, SP=πρωτεΐνη διέγερσης, VEGFR1=υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, TNF-α=παράγων νέκρωσης, CDK=κινάση εξαρτώμενη από κυκλίνη, ERK=εξωκυττάρια κινάση, SOD= δισμουτάση υπεροξειδίου, PPAR-γ=υποδοχέας-γ ενεργοποιημένης υπεροξειδωμένης πολ/σμού, PAFR=υποδοχέας παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, Jun=ογκοκατασταλτικό γονίδιο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Περιεκτικότητα ρεσβερατρόλης σε διάφορα τρόφιμα ή ποτά.

Τρόφιμα - ποτά	Ρεσβερατρόλη (mg)	
Μοσχάτο γλυκό κρασί	2,12-6	140g
Κόκκινο κρασί	0,3-1,07	140g
Ροζέ κρασί	0,06-0,53	140g
Λευκό κρασί	0,01-0,27	140g
Φιστίκια		
Ψημένα	0,01-0,26	146g
Άψητα	0,32-1,28	180g
Φυστικοβούτυρο	0,04-0,13	258g

Έχει παρατηρηθεί να διακόπτεται την πορεία της καρκινογένεσης, εμποδίζοντας το αρχικό βήμα ή καταστέλλοντας την σε μετέπειτα στάδια σε μοντέλα ζώων<sup>89</sup>. Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ανασταλτικά αποτελέσματα στην καρκινογένεση στο κόλον.

Έχουν δείχθει συνεργιστικά χημειοπροφυλακτικά αποτελέσματα με άλλες ουσίες όπως γενιστεΐνη, πράσινο τσάι, εμπελίνη και αύξηση της δράσης φαρμάκων όπως φθοροουρακίλη, αλκαλοειδή της βίνκα, βινoreλμπίνη και γεμισαβίνη. Αυτές οι μελέτες σε ζώα ενδάρρυναν την έναρξη κλινικών μελετών με κουρκουμίνη. Σε μια πιλοτική μελέτη, το 100% των ασθενών είχαν μείωση σε μέγεθος και αριθμό πολυπόδων μετά αγωγή για 6 μήνες με κουρκουμίνη και κουερσετίνη. Πολλές μελέτες φάσεως I και II βρίσκονται υπό εξέλιξη σε διάφορα κέντρα ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

### Ρεσβερατρόλη

Είναι μια φυτοαλεξίνη, κύριο συστατικό στο κόκκινο κρασί. Στον Πίνακα 2 φαίνεται η περιεκτικότητα σε ρεσβερατρόλη σε διάφορα κρασιά, χυμούς και τροφές. Η καρδιοπροστατευτική και χημειοπροφυλακτική δράση της έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον στον απλό και στον επιστημονικό κόσμο. Η ρεσβερατρόλη προφύλαξε από την ανάπτυξη δερματικού καρκίνου σε ποντίκια που τους χορηγούνταν καρκινογόνα στοιχεία. Τοπική εφαρμογή σε ποντίκια προ και μετά έκθεση σε UVB μείωσε την επίπτωση από καρκίνο του δέρματος. Προφυλακτική χρήση μείωσε τον αριθμό και το μέγεθος οισοφαγικών ή όγκων εντέρου<sup>10,11</sup>. Σε προκλινικές μελέτες ήταν αποτελεσματική κατά όγκων σε ήπαρ, πάγκρεας, πνεύμονα, ΓΕΣ (γαστρεντερικό). Μια μελέτη φάσεως I έδειξε ότι ακόμα και 5g ρεσβερατρόλης ήταν ασφαλής για χορήγηση. Πολλές μελέτες είναι σε εξέλιξη ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

### Λυκοπένιο

Είναι φυσικό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται σε κόκκινες τομάτες και παράγωγα αυτών. Ο Πίνακας 3 δείχνει την περιεκτικότητα σε λυκοπένιο σε διάφορες διατροφικές πηγές.

**Υπάρχει μαρτυρία ότι τα παράγωγα της τομάτας ίσως βοηθούν να προλαμβάνεται η πρόοδος σε καλοήγη υπερπλασία προστάτου και αυξάνει την απόπτωση σε καλοήγη υπερπλασία και καρκίνωμα προστάτου<sup>14</sup>.**

**Συνδυασμός βιταμίνης E και λυκοπένιου εμποδίζει δραματικά την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτου και αυξάνει την επιβίωση χωρίς νόσο. Μια κλινική μελέτη φάσεως II με χορήγηση λυκοπένης συμπληρωματικά πριν τη ριζική προστατεκτομή έδειξε ότι μειώνεται η ανάπτυξη του καρκινώματος<sup>15</sup>.**

Εξαιτίας της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας, έχει προσελκύσει πολύ την προσοχή ως προληπτικός αντικαρκινικός παράγοντας. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή πρόσληψη λαχανικών που περιέχουν λυκοπένιο συσχετίζεται αντι-

θετα με την επίπτωση καρκίνων όπως ΓΕΣ, προστάτης και τράχηλος μήτρας<sup>12,13</sup>.

Υπάρχει μαρτυρία ότι τα παράγωγα της τομάτας ίσως βοηθούν να προλαμβάνεται η πρόοδος σε καλοήγη υπερπλασία προστάτου και αυξάνει την απόπτωση σε καλοήγη υπερπλασία και καρκίνωμα προστάτου<sup>14</sup>. Συνδυασμός βιταμίνης E και λυκοπένιου εμποδίζει δραματικά την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτου και αυξάνει την επιβίωση χωρίς νόσο. Μια κλινική μελέτη φάσεως II με χορήγηση λυκοπένης συμπληρωματικά πριν τη ριζική προστατεκτομή έδειξε ότι μειώνεται η ανάπτυξη του καρκινώματος<sup>15</sup>. Άλλη μελέτη φάσεως II έδειξε ότι ο συνδυασμός λυκοπένης με ισοφλαβονοειδή σόγιας σταθεροποιεί τα επίπεδα PSA απ' ό,τι η λυκοπένη μόνη σε άνδρες με καρκίνο προστάτου. Σε κυτταροκαλλιέργεια η λυκοπένη εμπόδισε τον πολλαπλασιασμό και εισήγαγε την απόπτωση σε καρκινικές σειρές κυττάρων προστάτη και μαστού. Επίσης κατέστειλε την ανάπτυξη καρκινικών πνευμονικών κυττάρων περισσότερο από την α-καροτένη ή β-καροτένη. Σε δύο μελέτες πρόσληψη α-καροτένης και λυκοπένης συνδέθηκε με ικανοποιητικό μικρότερο ρίσκο καρκίνου του πνεύμονος.

### Ρόδι

Είναι ευρέως διαδεδομένο ως φρέσκο φρούτο και χυμός. Το ρόδι στα αρχαία χρόνια χρησιμοποιείτο για ποικίλες νόσους. Όμως η χημειοπροφυλακτική δυνατότητα αναφέρθηκε στην αρχή του αιώνα μας και έχει κερδίσει το ενδιαφέρον.

Τα πλούσια σε πολυφαινόλες κλάσματα από τη ζύμωση του χυμού, την επεξεργασία του περικαρπίου ή των σπόρων εμπόδισαν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του μαστού<sup>16</sup> και μείωσαν τη νεοαγγειογένεση σε μοντέλα in vivo με χοριοαλλαντοϊκή μεμβράνη σε κοτόπουλα<sup>17</sup>. Έχει δείχθει επίσης ότι τα συστατικά του

ροδιού κυανιδίνη, δελφινιδίνη και πετουινιδίνη εμποδίζουν την ανάπτυξη MCF-7 καρκινικών κυττάρων μαστού.

Αρκετές in vitro και in vivo μελέτες δείχνουν ότι το ρόδι έχει ισχυρή χημειοπροφυλακτική δράση στον καρκίνο του προστάτου. Μια κλινική μελέτη φάσεως II για την δράση του χυμού του ροδιού στην πρόοδο PSA σε άνδρες με αυξανόμενο PSA μετά χειρουργείο ή ακτινοβολία έδειξε ικανοποιητική αύξηση στο χρόνο διπλασιασμού PSA.

Η στατιστικώς ικανοποιητική επιμήκυνση του διπλασιασμού του PSA σε συνδυασμό με εργαστηριακά ευρήματα στην ανάπτυξη και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων προστάτου απαιτεί περαιτέρω μελέτη σε ελεγχόμενη με placebo ομάδα μελέτης.

### Λουτεολίνη

Είναι ένα φλαβονοειδές, άφθονο σε διάφορα πράσινα λαχανικά όπως μπρόκολο, λάχανο, σέλινο, σπανάκι, πράσινη πιπεριά, κουνουπίδι, που έχει ευρεία δράση από αντιφλεγμονώδη έως αντικαρκινική<sup>18</sup>.

Σε επιδερμικά καρκινικά κύτταρα, ανδρώπινα αδενοκαρκινικά οισοφάγου ή ανδρώπινα κύτταρα ηπατώματος έχει αντικαρκινική δράση λόγω διακοπής κυτταρικού κύκλου ή απόπτωσης. Η λουτεολίνη βρέθηκε να μειώνει ικανοποιητικά την επίπτωση στον κολικό καρκίνο και τον αριθμό των όγκων ανά ποντίκι όταν έγινε έγχυση στο αρχικό στάδιο της καρκινογένεσης. Καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απαιτούνται για να εκτιμήσουν το χημειοπροφυλακτικό δυναμικό της λουτεολίνης σε ανθρώπους.

### Γενιστεΐνη

Είναι ένα φυτοοιστρογόνο, άφθονο στη σόγια και τα προϊόντα της σόγιας. Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν μια αντίθετη σχέση μεταξύ λήψης σόγιας στη διατροφή και του κινδύνου από καρκίνο προστάτου, μαστού και ενδομητρίου<sup>19,20</sup>.

Τα ισοφλαβονοειδή της σόγιας που περιλαμβάνουν 74% γενιστεΐνης και 21% νταϊζείνης βρέθηκαν να εμποδίζουν το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη στα ποντίκια. Η γενιστεΐνη εμπόδισε την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων με διακοπή G2/M και απόπτωση, εμπόδισε την έκκριση PSA και αύξησε την δράση της

**Είναι ένα φυτοοιστρογόνο, άφθονο στη σόγια και τα προϊόντα της σόγιας. Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν μια αντίθετη σχέση μεταξύ λήψης σόγιας στη διατροφή και του κινδύνου από καρκίνο προστάτου, μαστού και ενδομητρίου<sup>19,20</sup>.**

ακτινοβολίας κατά του καρκίνου του προστάτη σε κυτταροκαλλιέργειες.

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις πολλές μελέτες με γενι-

στεΐνη έχουν ξεκινήσει. Μια πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο προστάτου και αυξημένα επίπεδα PSA έδειξε ότι τα ισοφλαβονοειδή της σόγιας ίσως ωφελούν μερικούς ασθενείς. Μια μελέτη φάσεως II σε ασθενείς με υποτροπή καρκίνου προστάτου μετά τοπική θεραπεία έδειξε μείωση του PSA από 56% έως 20%. Άλλες κλινικές μελέτες αναμένονται ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

### Άλλοι φυσικοί παράγοντες

Υπάρχουν και άλλα φυσικά συστατικά που ερευνώνται για τη χημειοπροφυλακτική τους δράση και πολλά από αυτά υπόσχονται αρκετά. Αυτά περιλαμβάνουν: ελαγικό οξύ, μερικές τριτερπένες (όπως λουπεόλη, μπετουλινικό οξύ, γινσενοσίδη, ολεανολικό οξύ), πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και γκινδολίδη B<sup>21,22</sup>.

Το ελαγικό οξύ είναι μια αντιοξειδωτική πολυφαινόλη που περιέχεται σε πολλά φρούτα και λαχανικά όπως φράουλες, σταφύλια, ρόδι, καρύδια, βατόμουρο με χημειοπροφυλακτική δράση σε καρκινώματα στο δέρμα, στον πνεύμονα, οισοφάγο, κόλον, κύστη, προστάτη και μαστό. Από τις τριτερπένες, η λουτεόλη και το μπετουλινικό οξύ έχουν διερευνηθεί για τη δράση τους και έδειξαν ένα ευρύ φάσμα δράσης κατά διαφόρων τύπων καρκίνου σε κυτταροκαλλιέργειες και μοντέλα ζώων. Από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα το λινολεϊκό οξύ και τα παράγωγά του έχουν μελετηθεί και έχει δείξει σε μοντέλα ζώων προστασία στην καρκινογένεση στον προστάτη, μαστό και κόλον.

### ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι κυτταρικοί οδοί σηματοδότησης που ενεργοποιούνται από φυσικούς διατροφικούς παράγοντες είναι πολλοί και διαφορετικοί για τους διάφορους παράγοντες. Το ίδιο συστατικό δρα σε διαφορετικές οδούς κι αυτό εξαρτάται από τον κυτταρικό τύπο. Οι κύριοι οδοί που ενεργοποιούνται από τους φυσικούς παράγοντες περιγράφονται στο υπόλοιπο μέρος του άρθρου.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Περιεκτικότητα λυκοπένιου σε διάφορες τροφές

Πηγή	Περιεκτικότητα λυκοπένιου (µg/g)
Βραστή τομάτα	8,8-42
Χυμός τομάτας	86-100
Σάλτσα τομάτας	63-131
Κέτσαπ τομάτας	124
Καρπούζι	23-72
Γκουάβα	54
Βερίκοκο	<0,1

**P53**

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 παίζει ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, την απόπτωση και την επιδιόρθωση DNA σε ανταπόκριση σε διάφορους στρεσογόνους τοξικούς παράγοντες. Μετά την ενεργοποίηση το p53 μπορεί να συνδεθεί με ρυθμιστές της αλληλουχίας του DNA και να ενεργοποιήσει την έκφραση γονιδίων-στόχων που μπορεί να κατηγοριοποιηθούν σε 4 κατηγορίες: αναστολή κυτταρικού κύκλου (p21, κυκλίνη G1), απόπτωση (PERP, NOXA, PUMA, p53 AIP1, Fas, BAX, PIDD), γενετική σταθερότητα (p21, DDB2, MSH2) και αναστολή αγγειογένεσης (TSP1, Maspin, GD-AIF). Επιπρόσθετα, με την λειτουργία ενεργοποίησης το p53 έχει και κατασταλτική δράση. Το p53 θεωρείται ο μοριακός φρουρός του γονιδιώματος<sup>23</sup>.

Πολλοί φυσικοί χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες δρουν στην παύση του κυτταρικού κύκλου ή την απόπτωση με ενεργοποίηση του p53 και των στόχων-γονιδίων. Η EGCG προκαλεί έκφραση του p53 και των στόχων p21 και BAX στα προσστατικά καρκινικά κύτταρα με έκφραση p53 και όχι με ανενεργό p53. Η επιγαλοκατεχίνη-3 επίσης ενεργοποίησε το p53 και BAX σε καρκινικά κύτταρα μαστού. Σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μαστού και κύστης, η κουρκουμίνη οδήγησε σε απόπτωση μέσω p53-εξαρτώμενης BAX επαγωγής. Ο Huang και συν<sup>24</sup> ανέφερε ότι η ρεσβερατρόλη οδήγησε σε απόπτωση μόνο στα κύτταρα που εκφράζουν το p53. Η ρεσβερατρόλη ενεργοποιεί την έκφραση του p21, p27, BAX, PUMA και κυκλίνης G, που είναι όλοι σπουδαίοι μοριακοί στόχοι. Η γενιστεΐνη ενεργοποιεί το p53 σε πολλούς τύπους κυττάρων. Για παράδειγμα επάγει την G2/M διακοπή και απόπτωση σε ανθρώπινες κακοήθεις κυτταρικές σειρές γλιώματος με ενεργοποίηση των

p53 και p21. Επιπρόσθετα με το p53 τα κύτταρα των δηλαστικών περιλαμβάνουν δύο σχετικές πρωτεΐνες p63 και p73. Η επιγαλοκατεχίνη-3 επάγει την απόπτωση ενεργοποιώντας την έκφραση p73 εξαρτώμενη μιας υπο-ομάδας των p53 γονιδίων-στόχων που περιλαμβάνει τα: p21, κυκλίνη G1, PERP, MPM2 και PIG11. Η p73 ενεργοποιείται σε ανταπόκριση της επιγαλοκατεχίνης-3 στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

**Πυρηνικός παράγοντας - κάππα Β(NF-kB)**

Ο NF-kB, είναι ένας κύριος παράγοντας μεταγραφής που περιλαμβάνει πρωτεΐνες που υπάρχουν ως διμερή, και συνδέονται σε μια κοινή αλληλουχία DNA μέσω υποστηρικτικών γονιδίων-στόχων που καλούνται kB-δέση για να προωθήσουν τη μεταγραφή στόχων-γονιδίων.

Η NF-kB οικογένεια των παραγόντων μεταγραφής περιλαμβάνει πέντε μέλη: p50, p52, p65 (Rel-A), c-Rel και Rel-b. Ο NF-kB ενεργοποιείται από ελεύθερες ρίζες, φλεγμονώδεις παράγοντες, κυτοκίνες, προαγωγείς όγκων, ενδοτοξίνες, υπερϊώδης ακτινοβολία, γ-ακτινοβολία και επάγει NF-kB γονίδια - στόχους σημαντικά για: την κυτταρική ανάπτυξη και μεταμόρφωση, καταστολή της απόπτωσης, διήθηση, μετάσταση, χημειο- και ακτινο-ανθεκτικότητα<sup>25</sup>.

Οι περισσότεροι από τους φυσικούς χημειοπροφυλακτικούς παράγοντες όπως: κουρκουμίνη<sup>26</sup>, ρεσβερατρόλη, λυκοπένιο, γενιστεΐνη, λουτεολίνη και επιγαλοκατεχίνη-3 δρουν ως αναστολείς των NF-kB οδών. Αυτοί οι παράγοντες μπλοκάρουν ένα ή περισσότερα βήματα στις NF-kB οδούς μετάδοσης όπως αναστολή των περισσότερων υποδοχέων αυξητικών παραγόντων, εμποδίζουν το bcl-2, bcl-x, την κυκλίνη D1, τις μεταλοπρωτεΐνάσες και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF).

## Ενεργοποιητής πρωτεΐνης 1 (AP-1)

Είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που περιλαμβάνουν τις: Jun, Fos, Maf και Atf υπο-ομάδες. Αυτές οι πρωτεΐνες σχηματίζουν ομο- ή ετερο-διμερή και συνδέονται με AP-1 DNA στοιχεία αναγνώρισης ή με cAMP στοιχεία ανταπόκρισης και ενεργοποιούν τα γονίδια στόχους.

Μερικές από τις βιολογικές δράσεις της AP-1 ρυθμίζονται από κατασταλτικά γονίδια. Τα ρυθμιστικά της AP-1 γονίδια περιλαμβάνουν σπουδαίους συντονιστές της διήθησης και της μετάστασης, της αγγειογένεσης, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και επιβίωσης. Πολλοί φυσικοί χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες όπως το πράσινο τσάι, η ρεσβερατρόλη και η κουρκουμίνη αναφέρεται ότι καταστέλλουν την ενεργοποίηση της AP-1 και ρυθμίζουν AP-1 γονίδια-στόχους. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού εμποδίζουν τη μεταγραφική δράση της AP-1 σε πολλούς κυτταρικούς τύπους, που είναι βασικό για τα ανασταλτικά στην αύξηση αποτελέσματα.

## Μεταφορείς και ενεργοποιητές της μεταγραφικής οδού

Η δράση των διαφόρων κινασών τυροσίνης οδηγεί σε φωσφορυλίωση, διμερισμό και πυρηνική εντόπιση των πρωτεϊνών μεταφορών και ενεργοποιητών της μεταγραφικής οδού (STAT) με τη δέσμευσή τους σε ειδικά τμήματα DNA και απευθείας μεταγραφή. Στην οικογένεια των STAT πρωτεϊνών ανήκουν επτά μέλη (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6). Η ενεργοποίηση των STAT3 και STAT5 ενοχοποιείται στο πολλαπλούν μύελωμα, το λέμφωμα, τις λευχαιμίες και διάφορους συμπαγείς όγκους. Το πράσινο τσάι, η ρεσβερατρόλη και η κουρκουμίνη ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των STAT πρωτεϊνών σε κύτταρα όγκων<sup>27</sup>.

## Αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς τους

Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες όπως: ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ο insulin-like IGF-1, αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών, αυξητικός αιμοπεταλίων, παράγων διεγείρων αποικίες ενέχονται στην καρκινογένεση. Ανωμαλίες στις οδούς που σηματο-

Πολλοί φυσικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι ρυθμίζουν παράγοντες του ξενιστή που ήταν σημαντικό για το χημειοπροφυλακτικό δυναμικό τους. Για παράδειγμα η ρεσβερατρόλη προάγει την έκφραση της IFN- $\gamma$  στα CD8+ T-κύτταρα, οδηγώντας σε ανοσοδιέγερση και καταστέλλει τον CD4+ CD25+ κυτταρικό πληθυσμό καθιστώντας το μικροπεριβάλλον γύρω από τον όγκο δυσμενές για τον όγκο, σε μοντέλα σε ποντίκια.

Επίσης, στοχοποιούνται παράγοντες όπως το στρώμα, το αγγειακό δίκτυο και έτσι ίσως καθυστερεί η ανάπτυξη του όγκου.

δοτούν αυξητικοί παράγοντες οδηγούν σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καταστολή της απόπτωσης και διήθηση που οδηγούν στην μετάσταση. Ως συνέπεια της ενεργοποίησης υποδοχέων αυξητικών παραγόντων ενεργοποιούνται διάφοροι οδοί με πιο σπουδαίους τους PI3K-AKT

και Ras-MAPK. Οι προαναφερόμενοι έχουν μεγάλη δράση στην καρκινογένεση και είναι στόχοι για πολλούς φυσικούς χημειοπροφυλακτικούς και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η κουρκουμίνη εμποδίζει την ενεργοποίηση του EGFR και ενισχύει την ανασταλτική στην ανάπτυξη δράση της φθοριουρακίλης και οξαλιπλατίνης μέσω EGFR και insulin-like οδών<sup>28</sup>. Μειωμένη έκφραση και δράση του EGFR, HER-2, HER-3 και IGF-IR και των AKT και COX-2 παρατηρήθηκαν μετά θεραπεία με κουρκουμίνη και FOLFOX.

Η επιγαλοκατεχίνη αναστέλλει την δράση του IGF-1 υποδοχέα στα ανδρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου. Η αναστολή αύξησης και απόπτωση των παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων από τη λουτεολίνη συνδυάστηκε με αναστολή δράσης της EGFR τυροσινικής κινάσης.

## Ανοσοπροφύλαξη - Παράγοντες ξενιστή

Η ανοσοπροφύλαξη είναι μια προσέγγιση στην πρόληψη του καρκίνου που σκοπεύει να διεγείρει το ανοσολογικό σύστημα για να αποβάλει τα κατεστραμμένα κύτταρα προ της εμφάνισης του όγκου.

Ενεργοποίηση των λειτουργικών T-κυττάρων ή παραγωγή διάφορων κυτοκινών όπως INF- $\gamma$  ή IL-12 συμβάλουν στη πρόληψη του καρκίνου.

Πολλοί φυσικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι ρυθμίζουν παράγοντες του ξενιστή που ήταν σημαντικό για το χημειοπροφυλακτικό δυναμικό τους. Για παράδειγμα η ρεσβερατρόλη προάγει την έκφραση της IFN- $\gamma$  στα CD8+ T-κύτταρα, οδηγώντας σε ανοσοδιέγερση και καταστέλλει τον CD4+ CD25+ κυτταρικό πληθυσμό καθιστώντας το μικροπεριβάλλον γύρω από τον όγκο δυσμενές για τον όγκο, σε μοντέλα σε ποντίκια. Επίσης, στοχοποιούνται παράγοντες όπως το στρώ-

μα, το αγγειακό δίκτυο και έτσι ίσως καθυστερεί η ανάπτυξη του όγκου. Η επιγαλοκατεχίνη - 3 αναστέλλει αγγειογενετικούς και δείκτες μετάστασης (von Willebrand, VEGF, CD31, MMP-2, MMP-7, MMP-9 & MMP-12) σε μοντέλο παγκρεατικού καρκίνου. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η αγγειογένεση είναι ο στόχος της χημειοπροφύλαξης της κOURKOUΜΙΝΗΣ<sup>29</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Ποικίλα επιδημιολογικά και προκλινικά ευρήματα κα τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών μελετών πείθουν πως υπάρχει θετικός ρόλος επιλεγμένων διατροφικών προϊόντων στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου<sup>30</sup>. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες στοχεύουν διάφορες οδούς μεταγραφής του σήματος. Η πρόκληση για τους ερευνητές είναι πως θα χρησιμοποιήσουν την πληροφορία για αποτελεσματική πρόληψη του καρκίνου σε πληθυσμούς με διαφορετικό ρίσκο για καρκίνο. Η χαμηλή ισχύς και η φτωχή βιοδιαθεσιμότητα των διατροφικών παραγόντων είναι μια άλλη πρόκληση για τους επιστήμονες. Η χρήση συνθετικών

ανάλογων των φυσικών στοιχείων ίσως είναι μια λύση για αυτούς τους περιορισμούς. Για παράδειγμα το συνθετικό ανάλογο της κOURKOUΜΙΝΗΣ EF24 έχει 10 φορές μεγαλύτερη ισχύ από τη φυσική κOURKOUΜΙΝΗΣ. Ένας φραγμός για τα χημειοθεραπευτικά και χημειοπροφυλακτικά φάρμακα είναι η τοξικότητά τους. Με τη χρήση φυσικών στοιχείων (που έχουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας) και δρουν συνεργικά με τα φάρμακα αν χρησιμοποιηθούν μαζί με αυτά θα μετριαστεί η τοξικότητά τους. Για παράδειγμα η γενιστεΐνη βρέθηκε να ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη στην ακτινοβολία σε μοντέλα ζώων και μια πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι ισοφλαβονοειδή της σόγιας προστατεύουν από παρενέργειες της ακτινοβολίας στην κύστη και το έντερο.

Η σύγκλιση στο μέλλον της ανάπτυξης φαρμάκων πρόληψης-θεραπείας θα ανοίξει νέους ορίζοντες για τα φυσικά διατροφικά στοιχεία ώστε να μειωθεί η επίδραση του καρκίνου στη δημόσια υγεία. Περισσότερες προκλινικές και κλινικές μελέτες χρειάζονται να εκτιμήσουν τη χρησιμότητα αυτών των παραγόντων μόνων ή σε συνδυασμό με υπάρχουσες θεραπείες.

### REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 58: 71-96, 2008
2. Glade MJ: Food, nutrition and the prevention of cancer: A global perspective: American Institute for Cancer Res/World Cancer Res Fund, American Institute for Cancer Res, 1997. *Nutrition* 15:523-526, 1999
3. Block G, Patterson B, Suber A: Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 18:1-29, 1992
4. Benetou V, Orfanos P, Lagiou P, et al: Vegetables and fruits in relation to cancer risk: Evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:387-392, 2008
5. Bushman JL: Green tea and cancer in humans: A review of the literature. *Nutr Cancer* 31:151-159, 1998
6. Imai K, Suga K, Nakachi K: Cancer - preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. *Prev Med* 26:769-775, 1997
7. Shanafelt T, Lee Y, Call T, et al: Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancies. *Leuk Res* 30:707-712, 2006
8. NCI D: Clinical development plan: Curcumin. *J Cell Biochem Suppl* 26:72-85, 1996
9. Rao CV, Rivenson A, Simi B, et al: Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 55:259-266, 1995
10. Jan M, Cai L, Udeani GO, et al: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275:218-220, 1997
11. Athar M, Back JH, Tang X, et al: Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 224: 274-286, 2007
12. Giovannucci E: Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 91:317-331, 1999
13. Seren S, Lieberman R, Bayraktar UD, et al: Lycopene in cancer prevention and treatment. *Am J Ther* 15:66-81, 2008
14. Kim HS, Bowen P, Chen L, et al: Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Mutr Cancer* 47:40-47, 2003
15. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, et al: Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:861-868, 2001
16. Kim ND, Mehta R, Yu W, et al: Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate

- (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 71:2003-217, 2002
17. Toi M, Bando H, Ramachandran C, et al: Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. *Angiogenesis* 6: 121-128, 2003
  18. Shimoi K, Saka N, Kaji K, et al: Metabolic fate of luteolin and its functional activity at focal site. *Biofactors* 12:181-186, 2000
  19. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al: Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 85:1819-1827, 1993
  20. Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, et al: Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 146:294-306, 1997
  21. Heber D: Multitargeted therapy of cancer by ellagitannins. *Cancer Lett* 269:262-268, 2008
  22. Chaturvedi PK, Bhui K, Shjukla Y: Lupeol: Connotations for chemoprevention. *Cancer Lett* 263: 1-13, 2008
  23. Carr AM: Cell cycle: Piercing together the p53 puzzle. *Science* 287:1765-1766, 2000
  24. Huang C, Ma WN, et al. Resveratrol suppresses cell transformation and induced apoptosis through a p53-dependent pathway. *Carcinogenesis* 20:237-242, 1999
  25. Aggarwal BB: Nuclear factor-kappa B: The enemy within. *Cancer Cell* 6:203-208, 2004
  26. Singh S, Aggarwal BB: Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem* 270:24995-25000, 1995
  27. Leong H, Mathur PS, Greene GL: Green tea catechins inhibit angiogenesis through suppression of STAT3 activation. *Breast Cancer Res Treat*; Epub ahead of print, 2008
  28. Patel BB, Sengupta R, Qazi S, et al: Curcumin enhances the effects of 5-fluorouracil and oxaliplatin in mediating growth inhibition of colon cancer cells by modulating EGFR and IGF-1R. *Int J Cancer* 122:267-273, 2008
  29. Gururaj AAE, Belakavadi M, Venkatesh DA, et al: Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochem Biophys Res Commun* 297: 934-942, 2002
  30. Lippman SM, Heymack JV: The convergent development of molecular-targeted drugs for cancer treatment and prevention. *Clin Cancer Res* 13: 4035-4041, 2007

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ NON-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ - ΆΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

<sup>1</sup>Α. Μπόνας, <sup>1</sup>Γ. Τσινιάς, <sup>2</sup>Θ. Παπαδάς,  
<sup>1</sup>Γ. Αγραφιιώτης, <sup>3</sup>Μ. Μαντζώλα, <sup>1</sup>Γ. Πέρος

<sup>1</sup>ΩΡΛ Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αγρινίου  
<sup>2</sup>ΩΡΛ Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών  
<sup>3</sup>ΠΙ Ποταμούλας, Κέντρο Υγείας Θέρμου

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά μη-Hodgkin λεμφώματα κεφαλής και τραχήλου έχουν κύριες θέσεις προσβολής το δακτύλιο του Waldeyer, τους κόλπους του προσώπου, τους οφθαλμικούς κόγχους, τους σιελογόνους αδένες και το θυρεοειδή αδένα. Η κεφαλή και ο τράχηλος αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή εξωλεμφαδενική θέση προσβολής μετά το γαστρεντερικό σύστημα. Η ανοικτή βιοψία δέτει τη διάγνωση νεοεμφανιζόμενου λεμφώματος και το κατηγοριοποιεί με βάση ιστολογικά και ανοσοφαινοτυπικά κριτήρια της παγκόσμιας ταξινόμησης λεμφωμάτων του WHO, η οποία έχει και προγνωστική σημασία. Στις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνεται ανοσοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία με καλά αποτελέσματα, ειδικά σε νόσο χαμηλού σταδίου. Το λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα αντιμετωπίζεται με συνδυαστική θεραπεία. Όταν εντοπίζεται στους παραρρινίους κόλπους μπορεί να υποτροπιάσει στο ΚΝΣ, ενώ όταν παρουσιάζεται

## PRIMARY EXTRANODAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS ARISING FROM THE HEAD AND NECK REGION: A REVIEW

<sup>1</sup>A. Bonas, <sup>1</sup>G.Tsinias, <sup>2</sup>T. Papadas,  
<sup>1</sup>G. Agrafiotis, <sup>3</sup>M. Mantzola, <sup>1</sup>G. Peros

<sup>1</sup>ENT Clinic, General Hospital of Agrinion  
<sup>2</sup>ENT Clinic, University Hospital of Patras  
<sup>3</sup>PS Potamoulas, HC of Thermo

### ABSTRACT

The primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the head and neck involve the sites of Waldeyer's ring, the paranasal sinuses, the orbits, the salivary glands and the thyroid gland. The head and neck region is the second most frequent extranodal site to be affected after the gastrointestinal system. An open biopsy will set the new diagnosis of a lymphoma and will classify it according to histological and immunophenotyping criteria of the WHO classification of tumors of lymphoid tissues, which is also of predictive value. Treatment options include immunotherapy, chemotherapy, radiotherapy or combined modality therapy with good results especially in limited stage lymphomas. Diffuse large B cell lymphomas are treated with combined modality therapy. Diffuse large B cell lymphomas of the paranasal sinuses can relapse in CNS, while the ones arising from Waldeyer's ring can relapse in the gastrointestinal system. Highly aggressive lymphomas,

στο δακτύλιο του Waldeyer μπορεί να υποτροπιάσει στο γαστρεντερικό σύστημα. Τα πολύ επιθετικά λεμφώματα, όπως το Burkitt, μπορεί να απαιτήσουν άμεση παρέμβαση λόγω πιεστικών φαινομένων. Τα MALT λεμφώματα θυρεοειδούς και σιελογόνων αδένων αντιμετωπίζονται με χαμηλής δόσης ακτινοθεραπεία, ενώ το NK/T λέμφωμα της ρινός χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη καταστροφή ιστών και απαιτεί ακτινοθεραπεία με υψηλότερες δόσεις.

**Λέξεις κλειδιά:** non-Hodgkin λέμφωμα, πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λέμφωμα, κεφαλή και τράχηλος

like Burkitt, demand immediate intervention due to compression effects. MALT lymphomas of the thyroid and the salivary glands are treated with low dose radiotherapy, while NK/T nasal lymphoma is characterized of marked tissue destruction and requires radiotherapy with higher doses.

**Key words:** non-Hodgkin lymphoma, primary extranodal lymphoma, head and neck

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Τ**α εξωλεμφαδενικά μη-Hodgkin λεμφώματα (NHLs) είναι κακοήγη νεοπλάσματα των λεμφοκυττάρων και των πρόδρομων κυττάρων τους τα οποία εξορμούνται από ιστούς εκτός των λεμφαδένων, του σπληνός και του μυελού των οστών. Αποτελούν περίπου το 25% του συνόλου των NHLs. Ταξινομούνται ως πρωτοπαθή, γεγονός που σημαίνει ότι η κλινική τους εικόνα προκύπτει από την εξωλεμφαδενική ανατομική θέση προσβολής, δεν υπάρχει διασπορά της νόσου και μετά από λεπτομερή έλεγχο αυτή η θέση προσβολής παραμένει η κύρια εστία της νόσου και το σημείο στο οποίο θα πρέπει να εστιάσει η θεραπεία. Αυτό διαχωρίζει την εξωλεμφαδενική προσβολή χωρίς (στάδιο I) ή με λεμφαδενοπάθεια (IIE) από το στάδιο IV στο οποίο η εξωλεμφαδενική εντόπιση αποτελεί εκδήλωση προχωρημένης νόσου. Δεδομένου ότι όλα τα λεμφώματα μπορεί να παρουσιαστούν με τραχηλική ή υπερκλειδία λεμφαδενοπάθεια ο ωτορινολαρυγγολόγος είναι συνήθως ο πρώτος ιατρός που θα διαγνώσει και θα αξιολογήσει αυτούς τους ασθενείς. Η κατανόηση της παθολογοανατομίας, κλινικής εικόνας, θεραπείας και πρόγνωσης των διαφόρων υποτύπων λεμφωμάτων, λεμ-

φαδενικών και εξωλεμφαδενικών, θα επιτρέψει την ακριβή διάγνωση, αξιολόγηση και αντιμετώπιση του ασθενούς από τον ωτορινολαρυγγολόγο σε συνεργασία με τον κλινικό ογκολόγο<sup>1</sup>.

Πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά λεμφώματα έχουν καταγραφεί σε όλους σχεδόν τους ιστούς του σώματος. Η περιοχή κεφαλής και τραχήλου όμως είναι η δεύτερη πιο συχνή θέση προσβολής μετά το γαστρεντερικό σύστημα. Από την περιοχή κεφαλής και τραχήλου ο δακτύλιος του Waldeyer προσβάλλεται συχνότερα. Επίσης τα NHLs είναι ο δεύτερος πιο συχνός τύπος κακοήθειας στην περιοχή μετά τον καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα NHLs αφορούν το 4% όλων των καρκίνων στις ΗΠΑ. Εκτιμάται ότι το 2011 στις ΗΠΑ θα υπάρξουν πάνω από 66.000 νέες περιπτώσεις NHLs και πάνω από 19.000 θάνατοι από τη νόσο<sup>2</sup>. Η επίπτωση είναι λίγο υψηλότερη στους άνδρες, ενώ αυξάνει εκθετικά με την ηλικία με μέση ηλικία εμφάνισης τα 65 έτη. Τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα αποτελούν το 25%-30% των NHLs. Η επίπτωση τους έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Πρώτη σε προσβολή περιοχή είναι το γαστρεντερι-

**Τα εξωλεμφαδενικά μη-Hodgkin λεμφώματα (NHLs) είναι κακοήγη νεοπλάσματα των λεμφοκυττάρων και των πρόδρομων κυττάρων τους τα οποία εξορμούνται από ιστούς εκτός των λεμφαδένων, του σπληνός και του μυελού των οστών. Αποτελούν περίπου το 25% του συνόλου των NHLs.**

κό σύστημα και ακολουθεί η περιοχή κεφαλής και τραχήλου. Στη συντριπτική τους πλειοψηφία προέρχονται από Β κύτταρα, ενώ ο συχνότερος ιστολογικός τύπος είναι από μεγάλα Β κύτταρα<sup>3,4</sup>.

Υποστηρίζεται ότι ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός, είτε από λοιμώδεις παράγοντες (πχ EBV, HCV, HIV κα), είτε από αυτοάνοσες διαταραχές, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη λεμφώματος, σχέση που φαίνεται στο θυρεοειδή (θυρεοειδίτιδα Hashimoto), στους σιελογόνους αδένες (σ. Sjogren), στους μαλακούς ιστούς του οφθαλμικού κόγχου (C. rsitacci). Επίσης ενοχοποιούνται η ανοσοκαταστολή καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες<sup>5,6</sup>.

Στην Ελλάδα τα εξωλεμφαδικά λεμφώματα αποτελούν περίπου το 1/3 των NHLs. Η κεφαλή και ο τράχηλος αφορούν περίπου το 20% των εξωλεμφαδικών λεμφωμάτων, μετά το γαστρεντερικό σύστημα (50%). Η πλειοψηφία (90%) προέρχεται από Β κύτταρα. Όσον αφορά την ιστολογία σχεδόν το 67% είναι επιθετικά, 31% χαμηλής κακοήθειας και περίπου 2% πολύ επιθετικά. Πιο συχνά είναι τα λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα σε ποσοστό 45%<sup>7</sup>.

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με εξωλεμφαδικό λέμφωμα ακολουθεί τις ίδιες αρχές με τα λεμφαδικά. Η διάγνωση εξασφαλίζεται με βιοψία της βλάβης, ακριβές ιστορικό και κλινική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο, απεικονιστικές εξετάσεις και βιοψία μυελού.

Ο ρόλος της σωστής βιοψίας είναι καθοριστικός αφού θα παρέχει αρκετό υλικό το οποίο, με τη χρήση μοντέρνων διαγνωστικών εργαλείων, θα δέσει τη σωστή διάγνωση. Τα πρωτοπαθή εξωλεμφαδικά NHLs ταξινομούνται με βάση την πρόσφατη κατάταξη της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, 2008), η οποία χρησιμοποιεί εκτός από ιστολογικά χαρακτηριστικά και ανοσοφαινοτυπική, κυτταρογενετική και μοριακή ανάλυση προκειμένου να διακρίνει και να κατηγοριοποιήσει τις ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες<sup>8</sup>.

**Τα πρωτοπαθή εξωλεμφαδικά NHLs ταξινομούνται με βάση την πρόσφατη κατάταξη της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας, η οποία χρησιμοποιεί εκτός από ιστολογικά χαρακτηριστικά και ανοσοφαινοτυπική, κυτταρογενετική και μοριακή ανάλυση προκειμένου να διακρίνει και να κατηγοριοποιήσει τις ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες<sup>8</sup>.**

Τα νέα συστήματα ταξινόμησης έχουν και προγνωστική αξία. Τα NHLs μπορεί να προέρχονται από Β ή Τ κύτταρα. Στον παρόν άρθρο περιλαμβάνονται κυρίως λεμφώματα Β κυτταρικής

σειράς, που είναι και τα συχνότερα (80% - 90% των NHL's).

Η λήψη ιστού μπορεί να γίνει με FNA (fine-needle aspiration), βιοψία δια βελόνης (core-needle biopsy) ή ανοικτή βιοψία. Η πρώτη έχει τα μειονεκτήματα ότι παρέχει κυτταρολογικό υλικό που δεν διατηρεί την αρχιτεκτονική ή δεν είναι αρκετό σε ποσότητα για ανοσοφαινοτύπηση. Χρησιμοποιείται κυρίως στη διάγνωση LL (lymphoblastic lymphoma), SLL (small lymphocytic lymphoma) ή σε υποτροπές<sup>9,10</sup>. Ακριβής διάγνωση με FNA απαιτεί εμπειρία και χρήση συμπληρωματικών τεστ. Η βιοψία διά βελόνης υπερβαίνει τους περιορισμούς της FNA και παρουσιάζει υψηλά ποσοστά διάγνωσης<sup>11,12,13</sup>.

Η ανοικτή βιοψία ιστού από την κεφαλή και τον τράχηλο προτιμάται για την ασφαλή διάγνωση νεοεμφανιζόμενου λεμφώματος. Μάλιστα στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου είναι πολύ λιγότερο επεμβατική, όσο πχ σε σχέση με την ανοικτή βιοψία ενδοθωρακικών ή ενδοκοιλιακών λεμφαδένων. Περιπτώσεις στις οποίες όμως υπάρχει ασυμφωνία ιστορικού και παθολογοανατομικής εξέτασης θα πρέπει να εξετάζονται πάλι από έμπειρο αιματολόγο. Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να αποφεύγονται προ της βιοψίας πολύ επιθετικών λεμφωμάτων, όπως το LL, προς αποφυγή αλλοίωσης του αποτελέσματος, αλλά έχουν απόλυτη ένδειξη σε περίπτωση κινδύνου απόφραξης του αεραγωγού.

Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο μπορεί να απαιτηθούν ειδικές συμπληρωματικές εξετάσεις, όπως μελέτη με βάριο ή ενδοσκόπηση γαστρεντερικού σε ασθενείς με MALT λέμφωμα δακτυλίου Waldeyer, θυρεοειδούς ή σιελογόνων αδένων, καθώς και MRI εγκεφάλου σε ασθενείς με νόσο στους παραρρινίους κόλπους ή στο οφθαλμικό κόγχο.

Για τη σταδιοποίηση της νόσου χρησιμοποιείται ευρέως το σύστημα Ann Arbor, ας μη μας διαφεύγει όμως ότι σχεδιάστηκε για να σταδιοποιεί Hodgkin's

λέμφωμα και μπορεί να υπάρχουν δυσκολίες κατά την εφαρμογή του σε εξωλεμφαδενικό λέμφωμα. Για παράδειγμα το πρωτοπαδές λέμφωμα δακτυλίου Waldeyer ταξινομείται ως εξωλεμφαδενική θέση προσβολής. Επίσης το σύστημα Ann Arbor δεν δίνει πληροφορίες για την τοπική επέκταση, την προσβολή γειτονικών οργάνων και το μέγεθος του όγκου. Παρά αυτούς τους περιορισμούς παραμένει μια πολύτιμη προσέγγιση<sup>14</sup>.

Εκτός από την παθολογοανατομική διάγνωση είναι απαραίτητη και η γνώση της φυσικής ιστορίας των διαφόρων μορφών προκειμένου να προβλεφθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία. Η φυσική πορεία και η πρόγνωση των NHLs ποικίλει αναλόγως του ιστολογικού τύπου, έχοντας στο ένα άκρο χαμηλής κακοήθειας όγκους, παρόντες για χρόνια πριν τη διάγνωση και στο άλλο άκρο επιθετικούς ταχέως αυξανόμενους όγκους που διπλασιάζονται εντός ημερών. Τα χαμηλής κακοήθειας περιλαμβάνουν τα MALT (mucosa associated lymphoid tissue) λεμφώματα από Β κύτταρα, τα οποία εμφανίζονται κυρίως στους σιελογόνους αδένες και την περιοχή του οφθαλμικού κόγχου και έχουν καλή πρόγνωση. Τα DLBCL (diffuse large B cell lymphoma) υποτύπου λεμφώματα εμφανίζονται κυρίως στο δακτύλιο του Waldeyer, στους παραρρινίους κόλπους και το θυρεοειδή αδένα και έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Ο IPI (International Prognostic Index) μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με εξωλεμφαδενικό λέμφωμα είτε επιθετικών είτε χαμηλής κακοήθειας και έχει προγνωστική αξία<sup>15,16</sup>.

Στις περισσότερες περιπτώσεις εντοπισμένων λεμφωμάτων η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει στόχο τη ίαση. Η εκρίζωση τυχόν μικροβιακών αιτιολογικών παραγόντων συνεισφέρει σε αυτό. Το χειρουργείο μπορεί να ανακουφίσει σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων που πιέζουν, αλλά συνήθως δεν οδηγεί από μόνο του στην ίαση, καθώς τα νεοπλαστικά κύτταρα μπορούν να κυκλοφορούν και να μεταναστεύουν εύκολα στο σώμα. Το "golden standard" στη θεραπεία

**Η καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για τα στάδια I-II περιλαμβάνει τη CMT (combined modality therapy). Η χορήγηση CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone), και IFRT (involved-field radiotherapy) έχει τα καλύτερα ποσοστά ύφεσης (5-ετής 77%) και επιβίωσης (82%)<sup>19</sup>. Η προσθήκη Rituximab (ενός χειμερινού anti-CD20 αντισώματος ενάντια των Β κυττάρων) αυξάνει περαιτέρω την επιβίωση<sup>20,21,22</sup>. Κάποιες μελέτες δείχνουν όμως επίσης υψηλή αποτελεσματικότητα, ίσως και καλύτερη, με χρήση μόνο χημειοθεραπείας σε ασθενείς άνω των 60 ετών, χαμηλού κινδύνου και εντοπισμένη νόσο<sup>23,24</sup>.**

ση για τα στάδια I-II περιλαμβάνει τη CMT (combined modality therapy). Η χορήγηση CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone), και IFRT (involved-field radiotherapy) έχει τα καλύτερα ποσοστά ύφεσης (5-ετής 77%) και επιβίωσης (82%)<sup>19</sup>. Η προσθήκη Rituximab (ενός χειμερινού anti-CD20 αντισώματος ενάντια των Β κυττάρων) αυξάνει περαιτέρω την επιβίωση<sup>20,21,22</sup>. Κάποιες μελέτες δείχνουν όμως επίσης υψηλή αποτελεσματικότητα, ίσως και καλύτερη, με χρήση μόνο χημειοθεραπείας σε ασθενείς άνω των 60 ετών, χαμηλού κινδύνου και εντοπισμένη νόσο<sup>23,24</sup>. Για ασθενείς με προχωρημένη νόσο κατάλληλη θεραπεία είναι η R-CHOP<sup>25,26</sup>.

Τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα, όπως τα FL (follicular lymphoma) και το SLL (small lymphocytic lymphoma) απαιτούν προσοχή γιατί μπορεί να μετατραπούν σε λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα. Η αντιμετώπιση αυτών των λεμφωμάτων περιλαμβάνει το συνδυασμό Rituximab και χημειοθεραπείας, που προσφέρει μακροχρόνια ύφεση και βελτιωμένη επιβίωση σε σχέση με τη χημειοθεραπεία μόνο. Για τους ασθενείς με νόσο σταδίου I-II παρακολούθηση, IFRT, Rituximab, Rituximab με χημειοθεραπεία ή CMT μπορούν να αποτελέσουν επιλογές αναλόγως της θέσης του όγκου, του μεγέθους αυτού και της ηλικίας του ασθενούς. Οι ασθενείς σταδίου III-IV υποβάλλονται σε θεραπεία με Rituximab και χημειοθεραπεία με 5-ετή επιβίωση 50-77%<sup>27,28,29</sup>. Ασθενείς ηλικιωμένοι με μικρούς όγκους και σοβαρή συννοσηρότητα μπορεί να ακολουθήσουν την εναλλακτική της αγωγής μόνο με Rituximab. Μελέτες με χρήση αντισωμάτων συνδεδεμένων με ισότοπα είναι πολλά υποσχόμενες.

είναι, σε γενικές γραμμές, ο συνδυασμός (ανοσο) χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας<sup>17,18</sup>. Σε περιπτώσεις υποτροπής η θεραπεία εξατομικεύεται και βασίζεται πάλι στον παραπάνω κανόνα.

Τα DLBCL είναι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος σε κεφαλή και τράχηλο. Η καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση

Τα MALT λεμφώματα αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά εναντίον πιθανού μικροβιακού αιτιολογικού παράγοντα και με ακτινοθεραπεία με εξαιρετικές επιβιώσεις. Επίσης στις θεραπευτικές επιλογές μπορεί να συμπεριληφθεί χημειοθεραπεία και Rituximab<sup>30,31</sup>.

Τα MCL (mantle cell lymphoma) αφορούν κυρίως ασθενείς άνω των 60 ετών και αντιμετωπίζονται με R-CHOP. Επιθετικές θεραπείες σε νεότερους ασθενείς έχουν πολύ καλά αποτελέσματα<sup>32</sup>.

Τα επιθετικά λεμφώματα, όπως το Burkitt και το LL, είναι σπάνια, αφορούν κυρίως παιδιά και νέους και μπορεί να απαιτήσουν άμεση παρέμβαση λόγω ταχείας αύξησης του μεγέθους τους, που μπορεί να προκαλέσει συμπίεση της τραχείας. Οι 5-ετείς επιβιώσεις, αναλόγως σταδίου, κυμαίνονται από 50% έως 80% για το μικρό αριθμό ασθενών που παρουσιάζονται με στάδιο I-II<sup>33</sup>. Όλα τα στάδια αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο και περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία και προστασία του ΚΝΣ. Κατά τη χορήγηση θεραπείας απαιτείται προσοχή για ενδεχόμενο σύνδρομο λύσης όγκου.

Κατά την παρακολούθηση των ασθενών μετά τη θεραπεία τους για εξωλεμφαδενικό λέμφωμα υπάρχουν σημεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όπως: α) Γνώση της πιθανότητας και του χρόνου που μπορεί να εμφανιστεί υπότροπη. Π.χ. παραμονή υπολειμματικών ακτινογραφικών ευρημάτων 6 εβδομάδες μετά τη συμπλήρωση ακτινοθεραπείας για MALT λέμφωμα του οφθαλμικού κόγχου δεν σημαίνει αποτυχία της θεραπείας αφού η νόσος υποχωρεί αργά. β) Γνώση της μορφής της υποτροπής. Σε περιπτώσεις που η υποτροπή είναι ασυνήθης πχ στο λέμφωμα του κόγχου ή σε περιπτώσεις μικρών λεμφωμάτων του δακτυλίου του Waldeyer μετά από ακτινοθεραπεία, μακρόχρονος επαναλαμβανόμενος απεικονιστικός έλεγχος της περιοχής δεν ενδείκνυται, αλλά απαιτείται προσοχή σε περίπτωση εμφάνισης απομακρυσμένης λεμφαδενοπάθειας ή επίμονων συμπτωμάτων του γαστρεντερικού. Σε χαμηλού σταδίου DLBCL λεμφώματα το 50% των υποτροπιών συμβαίνει 2-3 έτη μετά την αρχική διάγνωση, μπορεί όμως να εμφανιστούν και 1.5 έτη μετά,

κάτι που κάνει επιτακτική την μακροχρόνια παρακολούθηση. γ) Συσχέτιση πρωτοπαθών εστιών με τις πιθανές περιοχές υποτροπής. Υποτροπή στο ΚΝΣ εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με λέμφωμα παραρρίνιων, υποτροπή στο γαστρεντερικό εμφανίζεται σε ασθενείς με λέμφωμα δακτυλίου του Waldeyer, ενώ είναι συχνή η αντίπλευρη υποτροπή στα διπλά όργανα π.χ. στους σιελογόνους ή δακρυϊκούς αδένες. δ) Γνώση επιπλοκών της νόσου ή της θεραπείας αυτής π.χ. υποδυρεοειδισμός μετά από ακτινοβολήση θυρεοειδούς, ξηροστομία σε ακτινοβολήση στοματοφάρυγγα ή σιελογόνων αδένων ε) Αν η βλάβη αφαιρέθηκε ή παραμένει in situ. Αν παραμένει in situ τότε μπορεί να αποτελέσει εστία υποτροπής ειδικά αν ο όγκος ήταν μεγάλος ή δεν ακτινοβολήθηκε<sup>34</sup>.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ NHLs ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΚΑΤΑ ΘΕΣΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ

### Λέμφωμα του δακτυλίου του Waldeyer

Ο δακτύλιος του Waldeyer περιλαμβάνει το λεμφικό ιστό των αμυγδαλών, της βάσης της γλώσσας και του ρινοφάρυγγα. Το εάν θα πρέπει να θεωρείται λεμφαδενικός ή εξωλεμφαδενικός ιστός είναι υπό συζήτηση. Αν και πρόσφατα κλινικά και ανοσοϊστοχημικά δεδομένα συνηγορούν ότι πρέπει να θεωρείται λεμφαδενικής προέλευσης, κατατάσσεται ως εξωλεμφαδενικής προέλευσης λόγω της ιδιαίτερης κλινικής παρουσίας και του χαρακτήρα των υποτροπιών. Το 50-60% των εξωλεμφαδενικών NHLs κεφαλής και τραχήλου σταδίων I και II αφορούν το δακτύλιο του Waldeyer, με τα μισά να εξορμούνται από τις αμυγδαλές. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει επίμονη φαρυγγαλγία, δυσφαγία, απόφραξη αεραγωγού, ωταλγία, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Συχνά η βλάβη είναι ορατή κατά την κλινική εξέταση και παρουσιάζεται ως διόγκωση αμυγδαλών, προπέτεια βλεννογόνου του ρινοφάρυγγα ή της βάσης της γλώσσας, παρεκτόπιση της μαλθακής υπερώας. Μπορεί επίσης να συνυπάρχει τοπική λεμφαδενοπάθεια. Λεπτομερής σταδιοποίηση της βλάβης

**Στα DLBCL λεμφώματα χορηγείται CMT<sup>39,40</sup>, δηλαδή συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας R-CHOP. Εντοπισμένα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας απαιτούν μόνο ακτινοθεραπεία. Η 5-ετής επιβίωση κυμαίνεται από 60%-90%.**

βης και τη λεμφαδενοπάθειες με CT ή MRI είναι επιτακτική καθώς το 30% των ασθενών έχει προχωρημένη νόσο<sup>35,36,37</sup>. Η αμυγδαλεκτομή μπορεί να μας παρέχει ιστολογική διάγνωση και να μειώσει την έκταση του όγκου αλλά από μόνη της δεν είναι θεραπευτική. Διερεύνηση του ανωτέρου γαστρεντερικού συστήματος είναι απαραίτητη καθώς υπάρχει καθαρή συσχέτιση λεμφωμάτων των αμυγδαλών και της γαστρεντερικής οδού (και το αντίστροφο). Περίπου το 30% των υποτροπών συμβαίνει εκεί<sup>38</sup>. Η πλειοψηφία των λεμφωμάτων (60-80%) που παρουσιάζονται ως τοπική νόσος στην περιοχή του στοματοφάρυγγα είναι DLBCL. Η θεραπεία των ασθενών εξαρτάται από τον ιστολογικό υπότυπο και το στάδιο του όγκου. Στα DLBCL λεμφώματα χορηγείται CMT<sup>39,40</sup>, δηλαδή συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας R-CHOP. Εντοπισμένα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας απαιτούν μόνο ακτινοθεραπεία. Η 5-ετής επιβίωση κυμαίνεται από 60%-90%.

### Λεμφώματα κόλπων προσώπου

Οι κόλποι του προσώπου περιλαμβάνουν τον ηθμοειδή, μετωπιαίο, σφηνοειδή και γναθιαίο κόλπους. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την εντόπιση στους κόλπους και στην ρινική κοιλότητα και μπορεί να περιλαμβάνει ρινική απόφραξη, επίσταξη, εξέλκωση, πάρεση κρανιακών νεύρων, οίδημα προσώπου, πρόπτωση οφθαλμού, πόνο. Τα λεμφώματα των κόλπων είναι ασυνήδη και παθολογικά και κλινικά ετερογενή. Στους Δυτικούς πληθυσμούς η επίπτωση της νόσου είναι λιγότερο από 3% των NHLs και αφορά στη μεγάλη πλειοψηφία τον DLBCL υπότυπο. Οι πληθυσμοί της Ασίας και Ν. Αμερικής έχουν μια επίπτωση που φτάνει το 7% και είναι NK/T υπότυπου<sup>41</sup>. Η διάκριση ανάμεσα στους 2 υπότυπους είναι σημαντική λόγω των διαφορών στη φυσική πορεία της νόσου και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Και οι 2 υπότυποι έχουν τοπική επιθετική πορεία. Το DLBCL λέμφωμα εμφανίζεται μετά τη μέση ηλικία, περιορίζεται συνήθως στους κόλπους και προεξάρχουν συμπτώματα προσβολής του οφθαλμικού κόγχου και του οφθαλμού<sup>42,43,44</sup>. Το NK/T κυτταρικό λέμφω-

**Τυπικά συσχετίζονται με ιστορικό νόσου Sjögren (44 φορές πιο αυξημένος κίνδυνος). Ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός θεωρείται ότι οδηγεί σε εξαλλαγή των B κυττάρων<sup>52</sup>. Έτσι ο πιο συχνός υπότυπος λεμφώματος στην περιοχή, σε ποσοστό 60-70%, είναι το MALT λέμφωμα και ακολουθεί το DLBCL σε ποσοστό 20-30%. Στο 80% των περιπτώσεων προσβάλλεται η παρωτίδα.**

μα, γνωστό παλιότερα ως θανατηφόρο κοκκίωμα της μέσης γραμμής ή αγγειοκνερικό λέμφωμα, εμφανίζεται συνήθως σε νεότερους ασθενείς, εξορμάται κυρίως από τη ρινική κοιλότητα,

συνήθως παρουσιάζεται με απόφραξη και επίσταξη και συνοδεύεται από εκτεταμένη νέκρωση ιστών<sup>45</sup>. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις συσχετίζονται με τον EBV και ο ISH (in situ hybridization) για EBER1/2 υποβοηθά τη διάγνωση όπως και η ανεύρεση του CD56+<sup>46</sup>. Η αντιμετώπιση του DLBCL περιλαμβάνει τη χορήγηση R-CHOP σε αριθμό κύκλων αναλόγως σταδίου, την τοπική ακτινοθεραπεία IFRT και την προφύλαξη του ΚΝΣ με μεθοτρεξάτη ή κυταραβίνη<sup>47,48</sup>. Η εγγύτητα των ανατομικών δομών των κόλπων του προσώπου με τον εγκέφαλο σε συνδυασμό με την πορώδη κατασκευή τους μπορεί να οδηγήσει σε επέκταση ή υποτροπή της νόσου στο ΚΝΣ σε ποσοστό από 20-40%. Η πλειοψηφία των ασθενών αρχικού σταδίου θεραπεύονται. Ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης του NK/Τα λεμφώματος είναι η ακτινοθεραπεία<sup>49,50</sup>. Τελικά η 5-ετής επιβίωση είναι 50%.

### Λεμφώματα των σιελογόνων αδένων

Τα λεμφώματα των σιελογόνων αδένων είναι ασυνήδη, αφορούν το 2-5% των όγκων των σιελογόνων αδένων και 5-10% όλων των NHLs κεφαλής και τραχήλου<sup>51</sup>. Τυπικά συσχετίζονται με ιστορικό νόσου Sjögren (44 φορές πιο αυξημένος κίνδυνος). Ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός θεωρείται ότι οδηγεί σε εξαλλαγή των B κυττάρων<sup>52</sup>. Έτσι ο πιο συχνός υπότυπος λεμφώματος στην περιοχή, σε ποσοστό 60-70%, είναι το MALT λέμφωμα και ακολουθεί το DLBCL σε ποσοστό 20-30%. Στο 80% των περιπτώσεων προσβάλλεται η παρωτίδα. Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι η ανώδυνη διόγκωση του προσβεβλημένου σιελογόνου αδένου<sup>53</sup>. Σχεδόν το 1/3 των ασθενών με MALT λέμφωμα θα έχει προσβολή και άλλων σιελογόνων αδένων κατά τη διάγνωση<sup>54</sup>. Κάποιες φορές αναφέρεται η σύγχρονη προσβολή του στομάχου και για αυτό συνίσταται από κάποιους συγγραφείς η προσθήκη ενδοσκόπησης ανώτερου

πεπτικού κατά την αρχική σταδιοποίηση εκτός από CT<sup>55</sup>. Σε μια σειρά ασθενών με MALT λέμφωμα σιελογόνων αδένων 7 από 33 είχαν ηπατίτιδα C, κοινό παράγοντα κινδύνου για marginal cell λέμφωμα σπληνός<sup>56</sup>. Η αντιμετώπιση των πιο επιθετικών ιστολογικών τύπων, όπως του DLBCL, περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία IFRT σε συνδυασμό με R-CHOP. Το MALT λέμφωμα χαμηλού σταδίου (I, IIE) μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με ακτινοβολία με επιβιώσεις από 85-94%. Επειδή οι υποτροπές είναι συχνές (1/3 των ασθενών) η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι επιτακτική<sup>57</sup>.

### Λεμφώματα του οφθαλμικού κόγχου

Τα πρωτοπαθή λεμφώματα των μαλακών ιστών του οφθαλμικού κόγχου αφορούν το 50% των όγκων του κόγχου και το 5% όλων των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών NHLs σταδίων I-II<sup>58,59</sup>. Είναι πολύ συχνότερα από το λέμφωμα του οφθαλμού, το οποίο θεωρείται πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ που έχει πιο επιθετική πορεία. Τελευταία παρουσιάζουν αυξητική τάση<sup>60</sup>. Μπορεί να εξορμούνται από το πρόσθιο τμήμα (επιπεφυκός, βλέφαρα, δακρυϊκοί αδένες) ή τον οπισθοβολβικό μαλακό ιστό. Η βλάβη του επιπεφυκότος μπορεί να παρουσιάζεται ως ροδοκίτρινη μάζα συνοδευόμενη από αίσθηση ξένου σώματος στον οφθαλμό, δακρύρροια, οίδημα, θολή όραση. Οι οπισθοβολβικές βλάβες παρουσιάζονται με οίδημα, πρόπτωση, διπλωπία. Σπανίως προσβάλλεται το οπτικό νεύρο. Αμφοτερόπλευρη εμφάνιση μπορεί να είναι παρούσα στο 20% των περιπτώσεων. Η μεγάλη πλειοψηφία των βλαβών αποδεικνύεται ότι είναι χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα από Β κύτταρα (MALT). Μιας και χρόνιαι αντιγονικοί ερεθισμοί από λοιμώδεις παράγοντες ή αυτοάνοσες διαταραχές σχετίζονται με το MALT λέμφωμα δεν είναι τυχαίες οι πρόσφατες αποδείξεις της συσχέτισης της λοίμωξης από *Chlamydia psittaci* με το λέμφωμα του οφθαλμικού κόγχου<sup>61</sup>. Η καθιερωμένη σταδιοποίηση θα αποκλείσει διάσπαρτη νόσο, κάτι που συμβαίνει στο 15-20% των περιπτώσεων. Λεπτομερής απεικόνιση της περιοχής του κόγχου θα προσδιορίσει με ακρίβεια την

έκταση της τοπικής νόσου και θα καθορίσει το πλάνο της ακτινοθεραπείας. Η θεραπεία εξαρτάται από την ιστολογία και την έκταση της νόσου. Τοπικά λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με ακτινοθεραπεία, καθώς είναι υψηλά αποτελεσματική και δυνητικά θεραπευτική. Η σωστή δόση ακτινοβολίας και η προστασία του φακού θα αποτρέψουν το σχηματισμό καταρράκτη, την ξηροφθαλμία και τη βλάβη του αμφιβληστροειδούς<sup>62,63</sup>. Πιο επιθετικοί ιστολογικοί τύποι απαιτούν συνδυαστική θεραπεία. Η επιβίωση ποικίλει από 40% στα επιθετικά έως 80% στα χαμηλής κακοήθειας. Εάν συμπεριλαμβάνονται οι κόλποι του προσώπου και υπάρχει ο κίνδυνος επέκτασης στο ΚΝΣ απαιτείται προστασία αυτού.

### Λέμφωμα του θυρεοειδούς αδένου

Τα λεμφώματα του θυρεοειδούς αδένου αποτελούν το 5% των κακοηθειών του θυρεοειδούς. Οι γυναίκες προσβάλλονται πολύ συχνότερα από τους άνδρες (8:1), με μέση ηλικία προσβολής τα 60 έτη<sup>64,65,66,67</sup>. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως στα πλαίσια θυρεοειδίτιδας Hashimoto, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος 40-80 φορές<sup>68,69</sup>. Η νόσος παρουσιάζεται με ανώδυνη μάζα στην περιοχή του θυρεοειδούς που οδηγεί σε δυσφαγία, βράγχος φωνής και δύσπνοια<sup>70,71</sup>. Δύο ιστολογικοί τύποι αφορούν τη συντριπτική πλειοψηφία των λεμφωμάτων του θυρεοειδούς, το DLBCL και το MALT. Το DLBCL αφορά το 1/3 των περιπτώσεων, το MALT επίσης το 1/3, ενώ το υπόλοιπο 1/3 φέρει στοιχεία και από τα δυο, γεγονός που οφείλεται στην μετατροπή του χαμηλής κακοήθειας MALT στο επιθετικό DLBCL<sup>72</sup>. Οι ασθενείς με τον DLBCL ιστολογικό τύπο παρουσιάζουν ταχεία αύξηση του μεγέθους της μάζας του θυρεοειδούς. Η FNA είναι δύσκολο να διαγνώσει το MALT λέμφωμα και προτιμάται η ανοιχτή βιοψία ως μέθοδος διάγνωσης. Οι περισσότερες περιπτώσεις MALT λεμφώματος θυρεοειδούς είναι σταδίου I-IIΕ και σπανίως ο λεπτομερής έλεγχος με CT αναδεικνύει συμμετοχή πέραν του τραχήλου και του μεσοθωρακίου. Η PET θα πρέπει να αποφεύγεται στην αρχική σταδιοποίηση MALT

**Η μεγάλη πλειοψηφία των βλαβών αποδεικνύεται ότι είναι χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα από Β κύτταρα (MALT). Μιας και χρόνιαι αντιγονικοί ερεθισμοί από λοιμώδεις παράγοντες ή αυτοάνοσες διαταραχές σχετίζονται με το MALT λέμφωμα δεν είναι τυχαίες οι πρόσφατες αποδείξεις της συσχέτισης της λοίμωξης από *Chlamydia psittaci* με το λέμφωμα του οφθαλμικού κόγχου<sup>61</sup>.**

λεμφωμάτων, λόγω πολλών ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων<sup>73</sup>. Τα DLBCL λεμφώματα είναι διάσπαρτα στο 50% των περιπτώσεων και εγείρουν το ερώτημα αν πρόκειται για πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Η PET/CT είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για τη σταδιοποίηση. Ασθενείς με DLBCL λέμφωμα, με ή χωρίς στοιχεία MALT θα αντιμετωπίζονται με συνδυασμό R-CHOP και IFRT ακτινοθεραπείας. Το χειρουργείο δεν έχει ρόλο στη θεραπεία. Η επιβίωση είναι 90% σε ασθενείς νεότερους των 60 ετών με νόσο σε πρώιμου σταδίου και 55-80% σε ασθενείς ηλικιωμένους με προχωρημένη νόσο, εξαρτώμενη και από άλλους παράγοντες κινδύνου<sup>74</sup>. Τα MALT λεμφώματα σταδίου I-IIΕ έχουν εξαιρετική πρόγνωση που υπερβαίνει το 95%. Η IFRT ακτινοθεραπεία είναι άκρως αποτελεσματική, ενώ σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σε προχωρημένου σταδίου νόσο ή υποτροπή<sup>75,76</sup>. Μετά τη θεραπεία οι ασθενείς καθίστανται υποδυρεοειδικοί με απαραίτητη τη θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη.

### Άλλες θέσεις

Άλλες θέσεις εμφάνισης μπορεί να αφορούν το λάρυγγα, τον παρειακό βλεννογόνο και τους μαλακούς ιστούς και το δέρμα του προσώπου. Το πρωτοπαθές λέμφωμα του λάρυγγα είναι σπάνιο με λιγότερες από 100 καταγεγραμμένες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία. Συνηθεστέρα είναι από Β κύτταρα, παρουσιάζεται με δυσφωνία, αίσθηση ξένου σώματος και απόφραξη αεραγωγού. Είναι υποβλεννογονία, εντοπιζόμενα κυρίως στην αρυταινογλωττιδικές πτυ-

χές και βαθιά βιοψία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία ή/και (ανοσο)χημειοθεραπεία<sup>77,78</sup>. Τα λεμφώματα του παρειακού βλεννογόνου είναι σπάνια όπως και τα δερματικά του προσώπου. Τα πρώτα είναι κυρίως από Β κύτταρα ενώ τα δεύτερα από Β ή Τ κύτταρα και σε πρώιμα στάδια η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε καλά αποτελέσματα.

### ΣΥΝΟΨΗ

Ο όρος πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά λεμφώματα περιλαμβάνει ένα ετερογενές σύνολο λεμφωμάτων, τόσο χαμηλής κακοήθειας όσο και επιθετικά, που μπορεί να αφορούν κάθε ιστό του σώματος. Στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου αφορούν το δακτύλιο του Waldeyer, το θυροειδή και τους σιελογόνους αδένες, τους παραρρινίους κόλπους και τον οφθαλμικό κόγχο. Μπορεί να θεωρηθούν ξεχωριστά από τα λεμφαδενικά, λόγω της αιτιολογίας, του χαρακτήρα της διασποράς και της υποτροπής τους, που απαιτούν ιδιαίτερη προσέγγιση. Ειδικά χαρακτηριστικά τους αφορούν την αντίπλευρη προσβολή στα διπλά όργανα, τη συσχέτιση με μικροβιακούς ή αυτοάνοσους παράγοντες, την υποτροπή σε άλλα συστήματα και την ποικιλία ιστολογικών τύπων. Ο ρόλος του ωτορινολαρυγγολόγου είναι κρίσιμος, ειδικά κατά την εκτέλεση βιοψίας. Η προσεκτική δέωση των παραπάνω είναι απαραίτητη για τη σωστή αντιμετώπιση τους. Έτσι οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να λάβουν υψηλά αποτελεσματική θεραπεία, που συχνά οδηγεί στην ίαση.

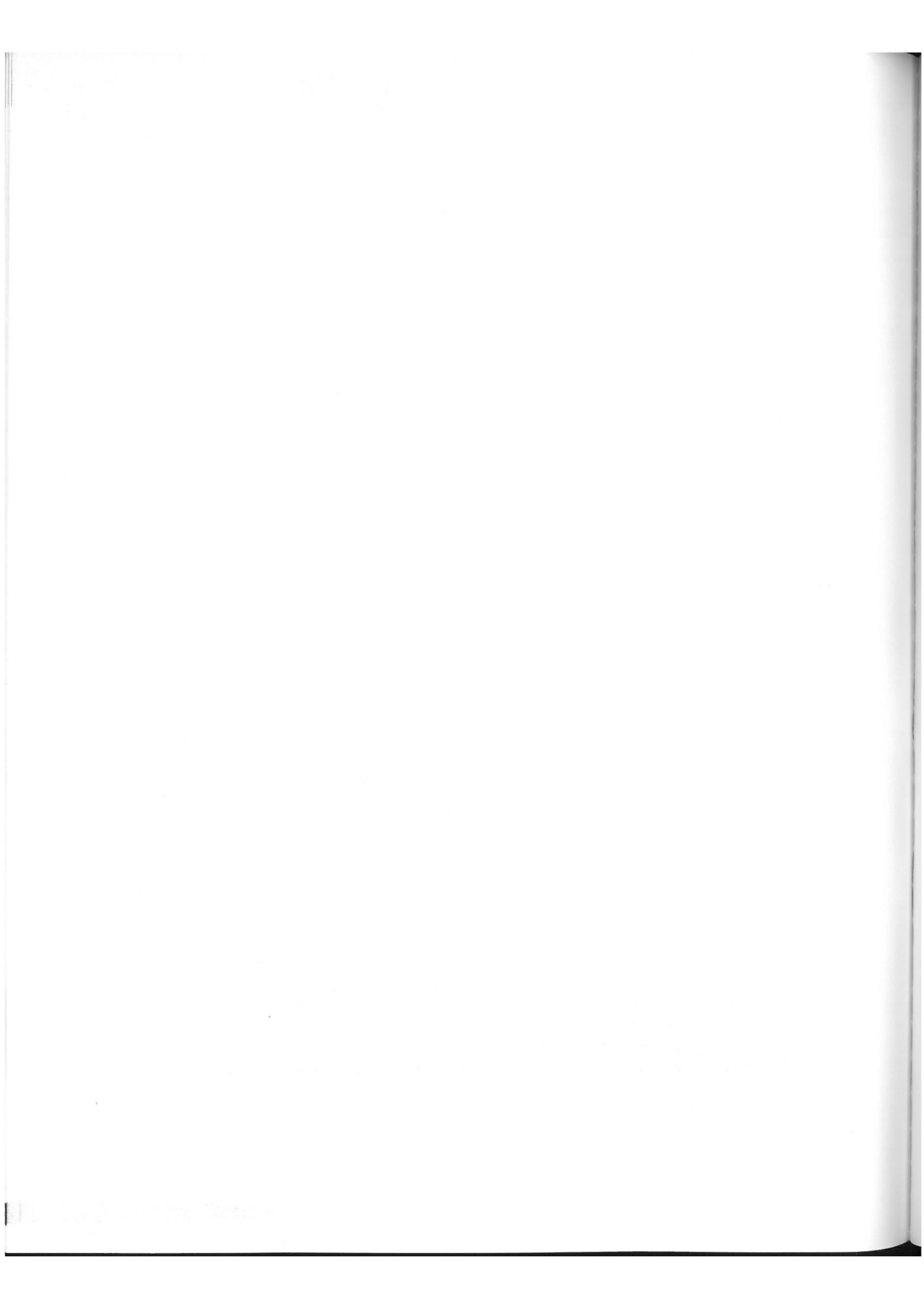
### REFERENCES

1. Flint P.W., Haughey B.H., Lund V.J., Niparko J.K. *Cumming's Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 5th ed. Mosby Elsevier. 2010. pp 1676-1681.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O. et al: Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236
3. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Annals of Oncology* 8: 727-737, 1997.
4. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Annals of Oncology* 10:1023-1033, 1999.
5. Fisher SG, Fisher RI: The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23:6524-6534.
6. Fisher SG, Fisher RI: The emerging concept of antigen-driven lymphomas: epidemiology and treatment implications. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:417-424.
7. Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos MA, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. A retrospective analysis of 810 cases. *Acta Haematol.* 2005;113(2):97-103.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008.

9. Henrique RM, Sousa ME, Godinho MI, et al: Immunophenotyping by flow cytometry of fine needle aspirates in the diagnosis of lymphoproliferative disorders: A retrospective study. *J Clin Lab Anal* 1999; 13:224-228.
10. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP: Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:3046-3052.
11. Agid R, Skair-Levy M, Bloom AI, et al: CT-guided biopsy with cutting-edge needle for the diagnosis of malignant lymphoma: experience of 267 biopsies. *Clin Radiol* 2003; 58:143-147.
12. Pfeiffer J, Kayser G, Technau-Ihling K, et al: Ultrasound-guided core-needle biopsy in the diagnosis of head and neck masses: indications, technique, and results. *Head Neck* 2007; 29:1033-1040.
13. Gong JZ, Snyder MJ, Lagoo AS, et al: Diagnostic impact of core-needle biopsy on fine-needle aspiration of non-Hodgkin lymphoma. *Diagn Cytopathol* 2004; 31:23-30.
14. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York, Springer, 2010.
15. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 104;5: 1258-1265
16. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP *Blood* 2007 vol. 109;5: 1857-1861
17. Tsang RW, Gospodarowicz MK: Non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Radiation Oncology*, Gunderson L, Tepper JE (Eds), pp 1158-1188, Churchill Livingstone, New York, 2000.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 4.2011
19. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26.
20. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al: Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258-2263.
21. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242
22. Sehn L, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23:5027-33
23. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al: CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:787-792.
24. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-4126.
25. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23:5027-5033.
26. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121-3127.
27. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-1423.
28. Hochster HS, Weller E, Ryan T, et al: Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent lymphoma (NHL). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22:558s.
29. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of CHOP significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106:3725-3732.
30. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al: Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-4164.
31. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102:2741-2745
32. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al: High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23:7013-7023.
33. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC: Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104:3009-3020.
34. Canellos G.P., Lister T.A., Young B. *The Lymphomas*. 2nd ed. Saunders Elsevier, 2006. pp.325-347.

35. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, et al: Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck* 2001; 23:547-558.
36. Gurkaynak M, Cenzig M, Akyurek S, et al: Waldeyer's ring lymphomas: treatment results and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:437-440.
37. Krol AD, La Cessie S, Snijder S, et al: Waldeyer's ring lymphomas: a clinical study from the Comprehensive Cancer Center West population based NHL registry. *Leuk Lymphoma* 2001; 42:1005-1013.
38. Bertoni F, Sanna P, Tinguely M, et al. Association of gastric and Waldeyer's ring lymphoma: a molecular study. *Hematol Oncol* 2000;18:15-9
39. Aviles A, Delgado S, Ruiz H, et al. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. *Eur J Cancer Boral Oncol* 1996;32B:19-23
40. Harabuchi Y, Tsubota H, Ohguro S, et al. Prognostic factors and treatment outcome in non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. *Acta Oncol* 1997;36:413-20.
41. Proulx GM, Caudra-Garcia I, Ferry J, et al: Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: treatment and outcome of early-stage disease. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:6-11.
42. Hatta C: Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the sinonasal tract: treatment outcome for 53 patients according to REAL classification. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28:55-60. and others
43. Quraishi MS and others: Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *Laryngoscope* 2000; 110:1489-1492.
44. Cuadra-Garcia I, Proulx GM, Wu CL, et al: Sinonasal lymphoma: a clinicopathologic analysis of 58 cases from the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1356-1369.
45. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, et al: Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:103-111.
46. Oshimi K: Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol* 2007; 139:532-544.
47. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al: Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258-2263.
48. Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, et al: Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1721-1727.
49. Li YX, Yao B, Jin J, et al: Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:181-189.
50. Ribrag V et al. Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx. *Leukemia* 15:1123-1126, 2001.
51. Jaehne M and others: The clinical presentation of non-Hodgkin lymphomas of the major salivary glands. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:647-651.
52. Zulman J, Jaffe R, Talal N: Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 2003; 299:1215-1220.
53. Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA: Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 1986; 58:699-704.
54. Roh JL, Huh J, Suh C: Primary non-Hodgkin's lymphomas of the major salivary glands. *J Surg Oncol* 2008; 97:35-39.
55. Dabaja BS, Ha CS, Wilder RB, et al: Importance of esophagogastroduodenoscopy in the evaluation of non-gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer J* 2003; 9:321-324.
56. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, et al: Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126:43-49.
57. Raderer M, Streubel B, Woehrer S, et al: High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3349-3352.
58. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the orbital adnexa. *Blood* (2009) 114(3): 501-510
59. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:170-184.
60. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, Fraumeni JF Jr. Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:936-939.
61. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):586-94
62. Ejima Y, Sasaki R, Okamoto Y, et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2006;78:6-9.
63. Suh CO, Shim SJ, Lee SW, Yang WI, Lee SY, Hahn JS. Orbital marginal zone B-cell lymphoma of MALT: radiotherapy results and clinical behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:228- 233.
64. Widder S, Pasiaka JL: Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5:307-313.
65. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM: Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26:316-323.

66. Junor EJ, Paul J, Reed NS: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:313-321.
67. Pederson RK, Pederson NT: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996; 28:25-32.
68. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312:601-604.
69. Hyjek E, Isaacson PG: Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19:1315-1326.
70. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, et al: Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:623-639.
71. Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks Jr WL, et al: Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:338-341.
72. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, et al: Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:105-111.
73. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101:3875-3876.
74. Ha CS, Shadle KM, Medeiros LJ: Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer* 2001; 91:629-635.
75. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV: The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol* 1994; 6:300-304.
76. MacDermid D, Thurber L, George TI, et al: Extranodal nonorbital indolent lymphomas of the head and neck: relationship between tumor control and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:788-795.
77. Nayak JV, Cook JR, Molina JT, et al: Primary lymphoma of the larynx: new diagnostic and therapeutic approaches. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65:321-326.
78. Ansell SM, Habermann TM, Hoyer JD, et al: Primary laryngeal lymphoma. *Laryngoscope* 1997; 107: 1502-1506.



## ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΗ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

## SELECTIVE AUTOPHAGY IN CANCER DEVELOPMENT AND THERAPY

<sup>1</sup>Ν. Χαροκόπος, <sup>2</sup>Β. Καλλιακμάνης,  
<sup>3</sup>Π. Γκινόπουλος

<sup>1</sup>N. Charokopoulos, <sup>2</sup>V. Kalliakmanis,  
<sup>3</sup>P. Ginopoulos

<sup>1</sup>Πνευμονολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Πύργου «Ανδρέας Παπανδρέου»

<sup>1</sup>Pulmonary Dept., General Hospital of Pirgos «Andreas Papandreou»

<sup>2</sup>Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Αγρινίου

<sup>2</sup>Surgery Clinic, General Hospital of Agrinio

<sup>3</sup>Μ.ΧΜΘ- Ογκολογικό, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

<sup>3</sup>Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras "St Andreas"

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Όπως και άλλα κύτταρα του σώματος, τα καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται από το εξελικτικά διατηρούμενο μονοπάτι της αυτοφαγίας για να επιβιώσουν της αστίας και του στρες. Ταυτόχρονα, η αυτοφαγία αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό ογκοκατασταλτικό μηχανισμό. Πρόσφατες μελέτες έριξαν νέο φως σε αυτή την προφανή αντίφαση και αποκάλυψαν μηχανισμούς μέσω των οποίων η αυτοφαγία μπορεί να ρυθμίσει διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης του καρκίνου. Η μοριακή βάση της επιλεκτικότητας στην αυτοφαγία απασχολεί δεδομένους μοριακούς υποδοχείς, όπως ο p62/SQSTM1, οι οποίοι είναι ικανοί να συνδέσουν στόχους αυτοφαγίας και αυτοφαγοσωματικές μεμβράνες. Στο παρόν αναφέρονται οι προκύπτουσες αρχές της επιλεκτικής αυτοφαγίας στην παθογένεση και θεραπεία του καρκίνου.

**Λέξεις κλειδιά:** αυτοφαγία, κυτταρικό στρες, υποξία

### ABSTRACT

Like other cells in the body, tumor cells depend on the evolutionarily conserved autophagy pathway to survive starvation and stress. Simultaneously, autophagy represents an important tumor-suppressive mechanism. Recent studies have shed new light on this apparent discrepancy and revealed mechanism by which autophagy can modulate different stages of cancer development. The molecular basis of selectivity in autophagy employs specific receptor molecules, such as p62/SQSTM1, which are able to link autophagy targets and autophagosomal membranes. In the present article the emerging principles of selective autophagy in cancer pathogenesis and treatment are discussed.

**Key words:** autophagy, cellular stress, hypoxia

Τα κύτταρα προσαρμόζονται σε ερεθίσματα που προκαλούνται από προϊόντα καταβολισμού δομών που έχουν υποστεί βλάβη ή δεν είναι απαραίτητα, διατηρώντας έτσι την ομοιοστασή τους. Η αυτοφαγία είναι το αρχαίο μονοπάτι κάθαρσης άχρηστων δομών ή κυτταρικών υπολειμμάτων, η οποία εμπλέκεται, μετά από προσαρμογή, σε μια σειρά στρεσογόνων καταστάσεων. Στην καλύτερη χαρακτηρισμένη μορφή της (μακροαυτοφαγία, Σχήμα 1), η αυτοφαγία εκδηλώνει τον εαυτό της στον σχηματισμό της απομονωμένης μεμβράνης, η οποία εγείρει ένα κυστιδίο διπλής μεμβράνης, το αυτοφαγόσωμα, το οποίο διαχωρίζει κυτοσολικά υποστρώματα και τα παραδίδει στο λυσόσωμα για διάσπαση<sup>1</sup>. Πρόσφατα, η αυτοφαγία συνδέθηκε με την ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου: 1) μπορεί να διεγερθεί από τα ογκοκατασταλτικά PTEN, TSCI, TSC2, 2) αναστέλλεται από τα πρωτο-ογκογονίδια PI3K και Akt, 3) ατέλειες στην αυτοφαγία μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου<sup>2</sup>. Η αμφιλεγόμενη εικόνα της αυτοφαγίας ως ένας μηχανισμός κυτταρικού θανάτου<sup>2</sup>, είναι επίσης υποστηρικτική του ογκοκατασταλτικού ρόλου αυτού του μονοπατιού. Εισέτι, δεδομένα υποδεικνύουν ότι σχηματισμένοι όγκοι εξαρτώνται από την αυτοφαγία για να επιβιώσουν της αστίας και υποξίας<sup>3</sup>. Επίσης, αντικαρκινικές θεραπείες, όπως ορμονικοί ανταγωνιστές, φάρμακα που προκαλούν βλάβες στο DNA και η ακτινοθεραπεία, προκαλούν αυτοφαγία ως μια ανταπόκριση προ-επιβίωσης<sup>4</sup>, που μπορεί να εξηγούν την ανθεκτικότητα των καρκίνων στην θεραπεία (που συναντάται στην κλινική πράξη). Εξαιτίας του προφανούς διπλού ρόλου της αυτοφαγίας στον καρκίνο, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό το μονοπάτι πρέπει να αναστέλλεται ή να προκαλείται στα πλαίσια της αντικαρκινικής στρατηγικής.

Η επιλεκτική αυτοφαγία είναι ένας εξειδικευμένος τύπος αυτοφαγίας, ο οποίος ειδικά στοχεύει πρωτεϊνικά συσσωματώματα, οργανίδια και ενδοκυττάρια παθογόνα<sup>5</sup>. Αφαιρώντας επικίνδυνα κυτοσολικά

συστατικά, η επιλεκτική αυτοφαγία προστατεύει τα κύτταρα από οξειδωτικό και γονοτοξικό στρες<sup>6</sup>, και μπορεί, κατ'επέκταση, να αποτελεί έναν ογκοκατασταλτικό μηχανισμό (Σχήμα 1C, D). Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από πρωτεϊνικούς υποδοχείς (π.χ. p62/SQSTM1), οι οποίοι συνδέουν τον αυτοφαγικό μηχανισμό με τα υποστρώματα (Σχήμα 1B). Μια παρακώλυση στην αυτοφαγία επιφέρει ταχεία συσσώρευση αμφοτέρων των αυτοφαγικών υποστρωμάτων και μοριακών υποδοχέων, τα οποία επίσης ρυθμίζουν την κυτταρική σηματοδότηση<sup>6,8</sup>. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να αξιοποιηθεί για στόχευση όγκων και για παρακολούθηση της αυτοφαγικής τους κατάστασης.

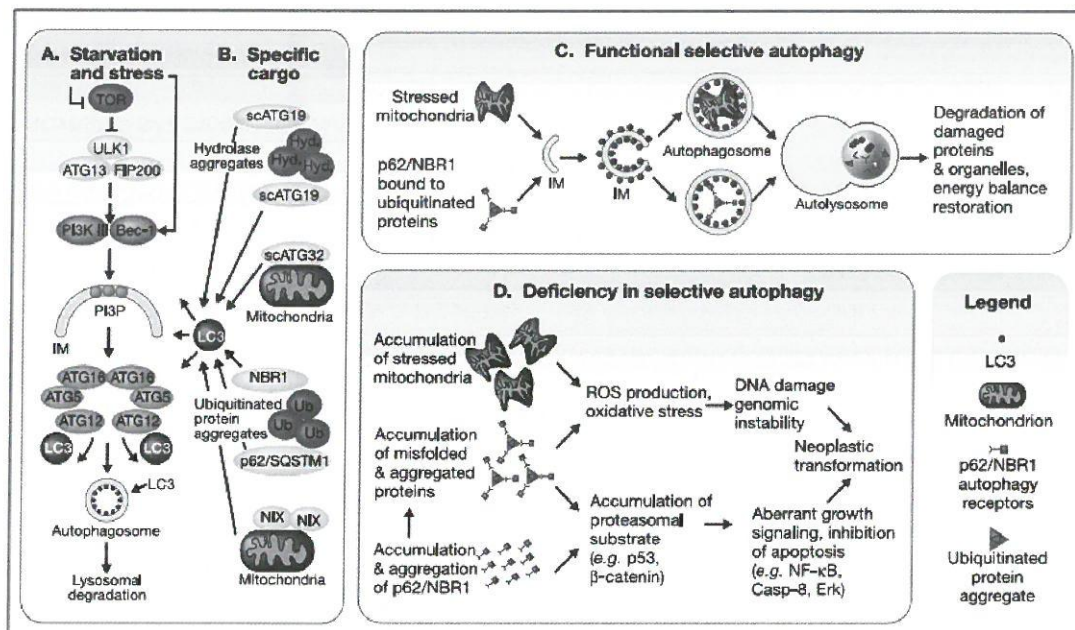
### Η επιλεκτική αυτοφαγία ως ογκοκατασταλτικός μηχανισμός

Ο ογκοκατασταλτικός ρόλος της αυτοφαγίας επιδείχθηκε αρχικά σε ετερόζυγα ποντίκια για την αυτοφαγική πρωτεΐνη Beclin-1<sup>2</sup>. Αυτά τα ποντίκια έδειξαν μειωμένη αυτοφαγία και αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, το οποίο μεταφράστηκε στην πράξη σε αυξημένη επίπτωση αυτογενών κακοηθειών, όπως τα λεμφώματα, καρκίνοι του πνεύμονος και του ήπατος<sup>9</sup>. Παρόλο που είναι δελεαστική η εξήγηση της ογκοκατασταλτικής επίδρασης της αυτοφαγίας βάσει του προτεινόμενου ρόλου προ-αποβίωσης, αυτή η θεωρία είναι

δύσκολη να εναρμονιστεί με τις καλά καθιερωμένες λειτουργίες ομοιόστασης της αυτοφαγίας<sup>2</sup>. Μια πιο αληθοφανής εξήγηση της ογκοκατασταλτικής επίδρασης της αυτοφαγίας μπορεί να παραχθεί από τον ρόλο της ως ένα επιλεκτικό μονοπάτι διάσπασης (Σχήμα 1C, D).

Πειραματική αφαίρεση της αυτοφαγίας σε ιστούς ποντικίου, π.χ σε ποντίκια Atg7<sup>-/-</sup>, οδηγεί σε έντονη συσσώρευση επιβλαβών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων και μιτοχονδρίων που έχουν υποστεί βλάβες, τα οποία είναι υπεύθυνα για τον θάνατο μη διαιρεμένων νευρώνων<sup>10</sup>. Εμμένουσα βλάβη του DNA, προκαλού-

**Εισέτι, δεδομένα υποδεικνύουν ότι σχηματισμένοι όγκοι εξαρτώνται από την αυτοφαγία για να επιβιώσουν της αστίας και υποξίας<sup>3</sup>. Επίσης, αντικαρκινικές θεραπείες, όπως ορμονικοί ανταγωνιστές, φάρμακα που προκαλούν βλάβες στο DNA και η ακτινοθεραπεία, προκαλούν αυτοφαγία ως μια ανταπόκριση προ-επιβίωσης<sup>4</sup>, που μπορεί να εξηγούν την ανθεκτικότητα των καρκίνων στην θεραπεία (που συναντάται στην κλινική πράξη). Εξαιτίας του προφανούς διπλού ρόλου της αυτοφαγίας στον καρκίνο, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτό το μονοπάτι πρέπει να αναστέλλεται ή να προκαλείται στα πλαίσια της αντικαρκινικής στρατηγικής.**



**Σχήμα 1.** Η επιλεκτική αυτοφαγία και ο ρόλος της στην ανάπτυξη του καρκίνου. Α. Η αναστολή της στόχευσης της κινάσης γαμαμυρίν (TOR) κατά την διάρκεια της ασπίας, αναστέλλει απευθείας την δράση του συμπλέγματος ULK1-ATG13-FIP200. Το σύμπλεγμα IIIPI3K (PI3KIII)/Beclin-1 μπορεί να ρυθμιστεί από προ-αποπτωτικά σήματα, τα οποία προκαλούνται από διάφορες στρεσογόνες καταστάσεις. Η Phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P; graycircles) είναι ένα λιπιδικό προϊόν της δράσης PI3KIII, η οποία προωθεί την προσέλκυση διαφόρων πρωτεϊνών όπως, π.χ. το σύμπλεγμα ATG16-ATG5-ATG12, στην μεμβράνη απομόνωσης (IM). Το ATG12 ενώνεται ομοιοπολικά με το ATG5 και προκαλεί ένωση των πρωτεϊνών LC3/GABARAP (LC3) με την phosphatidylethanolamine (δεν φαίνεται στο σχήμα), ένα λιπίδιο που συναντάτε στην IM. Οι πρωτεΐνες LC3/GABARAP μπορούν να μεσολαβούν στην διεύθυνση της μεμβράνης. Τα αυτοφαγοσώματα, εν τέλει, πρέπει να συγχωνευθούν με τα λυσοσώματα ώστε τα περιεχόμενά αυτών να εκφυλιστούν. Β. Η επιλεκτική αυτοφαγία προκαλείται από ένα ειδικό φορτίο, ένα πρωτεϊνικό ίζημα, τα οργανίδια. Ειδικές πρωτεΐνες, *Saccharomyces cerevisiae* (sc) ATG19, scATG32, και mammalian p62/SQSTM1, NBR1, και NIX, οι οποίες προσδέονται και στο υπόστρωμα και στις πρωτεΐνες LC3/GABARAP που σχετίζονται με αυτοφαγοσώματα, μπορούν να καθοδηγούν τον σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων. C, D. Η επιλεκτική αυτοφαγία πραγματοποιεί εκκαθάριση πρωτεϊνικών μειγμάτων και μιτοχονδρίων που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά ερεθίσματα, και, ταυτόχρονα, παρέχει υποστρώματα για μεταβολικές αντιδράσεις, οι οποίες προωθούν κυτταρική ενεργειακή ισορροπία. Ατέλειες στην επιλεκτική αυτοφαγία οδηγούν σε συσσώρευση μιτοχονδρίων, που έχουν υποστεί βλάβη, και πρωτεϊνικών ιζημάτων, τα οποία σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό στρες και γενωμική αστάθεια. Η συσσώρευση των υποδοχέων επιλεκτικής αυτοφαγίας p62 και NBR1, μπορούν, με την σειρά τους, να οδηγήσουν σε ανώμαλη κυτταρική σηματοδότηση με αποτέλεσμα τα κύτταρα να χάσουν το έλεγχο της αύξησης και της απόπτωσης. Η προκύπτουσα νεοπλασματική μετάλλαξη μπορεί περαιτέρω να υποστηριχτεί από συνυπάρχουσα φλεγμονή (δεν φαίνεται στο σχήμα), η οποία συσχετίζεται με νέκρωση, η οποία εμφανίζεται όταν οι λειτουργίες της απόπτωσης έχουν εξουδετερωθεί.

μενη από τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξειδωτικού (ROS), τα οποία σχετίζονται με τις συσσωρευμένες μεταλλαγμένες πρωτεΐνες και δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια, τα οποία ανευρίσκονται σε ελλείψεις, για αυτοφαγία, ιστούς, επίσης προτείνεται ως αιτιολογικός σύνδεσμος μεταξύ της αναστολής της αυτοφαγίας και της ενισχυμένης διαμόρφωσης του όγκου<sup>3,6</sup>. Πρόσφατα, η συσσώρευση του υποδοχέα επιλεκτικής

αυτοφαγίας, p62 σε κύτταρα ελλιπή σε αυτοφαγία, συσχετίστηκε άμεσα με ογκογένεση<sup>6</sup>. Ο p62 αποτελεί μέλος της συνεχώς αυξανόμενης λίστας των αυτοφαγικών υποδοχέων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας περιοχής αλληλεπίδρασης του (LIR) LC-3, η οποία επιτρέπει την αλληλεπίδραση αυτών των πρωτεϊνών με τον αυτοφαγικό μηχανισμό (μέσω της οικογένειας πρωτεϊνών ATG8, Σχήμα 1B).

Μέσω πρόσδεσης της ουβικουιτίνης (Ub) διαμέσου των περιοχών UBA του C-terminal, η ρb2 και η σχετική πρωτεΐνη NBR1 διαμεσολαβεί στην διάσπαση του ουβικουιτινωμένου φορτίου μέσω επιλεκτικής αυτοφαγίας<sup>5</sup>.

Ενδιαφέρον είναι ότι η συσσώρευση του ρb2, σε κύτταρα ελλιπή σε αυτοφαγία, έδειξε να αναστέλλει την διάσπαση των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον καρκίνο, των οποίων το επίπεδο έκφρασης ρυθμιζόταν πρωταρχικά από το Ub-πρωτεασωμικό μονοπάτι (π.χ. ρ53 και β-κατενίνη). Ο ρb2 το κάνει αυτό απομονώνοντας τις ουβικουιτινωμένες πρωτεΐνες και συνεπώς προλαμβάνοντας την αύξησή τους μέσω του πρωτεασώματος (Σχήμα 1D).

Ένεκα της ισχυρής του δυνατότητας πολυμερισμού, ο ρb2 (γνωστός και ως sequestosome-1) προωδεί τον διαχωρισμό των τμημάτων σηματοδότησης, όπως τα αPKC, TRAF6, MEK5 και κινάση ρυθμιζόμενη από εξωκυττάριο σήμα (ERK), σε δεδομένα πρωτεϊνικά συμπλέγματα, ρυθμίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την απόπτωση<sup>8,11-14</sup>. Επομένως, η αταξία στην αφθονία; ή/και ο εντοπισμός του ρb2, ως αποτέλεσμα της διαμόρφωσης της αυτοφαγίας, μπορεί να έχει ευρείες συνέπειες στην εκτέλεση κύριων σηματοδοτούντων μονοπατιών μετατροπής. Για παράδειγμα, η εξουδετέρωση του ρb2, αλλά και η υποέκφραση μέσω αυτοφαγίας διαμεσολαβούμενης από υποξία, σχετίζονται με υψηλότερη σηματοδότηση ERK<sup>12,15</sup>. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του NF-Kb (nuclear factor kappa-B) σε κύτταρα με τροποποιημένο Ras, είναι εξασθενημένη σε ποντίκια με εξουδετερωμένο ρb2<sup>11</sup>. Επίσης, η ενεργοποίηση και απόπτωση της κασπάσης-8 σε ανταπόκριση της απόπτωσης του TNF-α, προκαλούμενης από θεραπεία με TRAIL, είναι επίσης εξασθενημένη σε κύτταρα με ελλιπή ρb2<sup>8</sup>. Το λογικό συμπέρασμα από αυτά τα ευρήματα θα ήταν ότι η συσσώρευση του ρb2 ακολούθως στην αναστολή αυτοφαγίας, θα οδηγούσε σε υποέκφραση της σηματοδότησης ERK, ενώ η ενεργοποίηση του NF-Kb και της κασπάσης-8 σε ανταπόκριση στο κατάλληλο ερέθισμα, θα ενισχυόταν.

Η εντυπωσιακή πάντως αναστολή της αυτοφαγίας

**Η χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου (υποξία) είναι τυπικό χαρακτηριστικό των συμπαγών όγκων. Έχει δειχθεί ότι προκαλεί αυτοφαγική διάσπαση των μιτοχονδρίων (μιτοφαγία) σε προσβεβλημένα κύτταρα 16. Αυτό το μέτρο θεωρείται ότι προστατεύει τα κύτταρα από την αυξημένη παραγωγή ROS κάτω από μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου και εξαρτάται από την μεταγραφική υπερέκφραση του BNIP3 μέσω του HIF-117.**

και η ακόλουθη συσσώρευση συσσωματωμάτων ρb2, ανέστειλαν την έκφραση των γονιδίων ανταπόκρισης του NF-Kb σε αδάνατα κύτταρα νεφρού από μωρό ποντίκι (iBMK)6. Παρόλο που ο λόγος για αυτή την προφανή

αντίφαση είναι προς το παρόν άγνωστος, είναι πιθανό μεγάλα συσσωματώματα ρb2 να διακυβεύουν την ορδή λειτουργικότητα των συμπλεγμάτων που προωθούν σήματα.

Το γεγονός ότι η συσσώρευση του ρb2 ως μια συνέπεια της αναστολής της αυτοφαγίας θα μπορούσε να ενισχύσει ογκογενετικές ιδιότητες των κυττάρων iBMK6, υποδεικνύει ότι η επιλεκτική αυτοφαγία, συμπληρωματικά στον καθαρισμό προϊόντων μεταβολισμού, μπορεί να περιορίσει τον σχηματισμό του όγκου μέσω άμεσου επηρεασμού της κυτταρικής σηματοδότησης. Ξεκάθαρα, απαιτείται πολύ περισσότερη δουλειά για ενδελεχή εξέταση αυτής της υπόθεσης καθώς και για αξιολόγηση της επίδρασης της μετατροπής της αυτοφαγίας στην ογκογόνο σηματοδότηση σε σχηματισμένους όγκους.

### Επιλεκτική αυτοφαγία σε ανταπόκριση του στρες του όγκου

**Υποξία.** Η χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου (υποξία) είναι τυπικό χαρακτηριστικό των συμπαγών όγκων. Έχει δειχθεί ότι προκαλεί αυτοφαγική διάσπαση των μιτοχονδρίων (μιτοφαγία) σε προσβεβλημένα κύτταρα<sup>16</sup>. Αυτό το μέτρο θεωρείται ότι προστατεύει τα κύτταρα από την αυξημένη παραγωγή ROS κάτω από μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου και εξαρτάται από την μεταγραφική υπερέκφραση του BNIP3 μέσω του HIF-1<sup>17</sup>. Η BNIP3, όπως η σχετική πρωτεΐνη NIX (Σχήμα 1B), εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια μέσω της διαμεμβρανικής περιοχής του C-terminal, όπου μπορεί άμεσα να προκαλεί μιτοφαγία μέσω της αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες GABARAP και LC3<sup>18</sup>. Επίσης, οι BNIP3 και NIX μπορεί να έχουν έναν πιο γενικό ρόλο στην αυτοφαγία που προκαλείται από υποξία μέσω ρήξης της αλληλεπίδρασης Bcl-2/Beclin-1 και δι' αυτού, ενεργοποιώντας το σύμπλεγμα Beclin-1/class III PI3k<sup>17</sup>. Η αναστολή της επιλεκτικής αυτο-

φαγίας υπό υποξικές καταστάσεις θα πρέπει να οδηγήσει σε συσσώρευση μιτοχονδρίων, τα οποία έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά ερεθίσματα, και αύξηση της επιβίωσης του οξειδωτικού στρες. Θεωρητικά, αυτή η

προσέγγιση θα μπορούσε να βοηθήσει στον περιορισμό της αύξησης του όγκου. Βέβαια, αναφέρθηκε ότι η απλοειδική ανεπάρκεια της Beclin-1 και η μείωση της αυτοφαγίας οδήγησε σε αυξημένη νέκρωση των υποξικών όγκων, η οποία διέγειρε την αύξηση των όγκων με Beclin-1±19 που υπερεκφράζει την Akt. Είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες που να χρησιμοποιούν την αποσιώπηση των μεμονωμένων γονιδίων ATG, για να γίνει κατανοητό το εάν η αναστολή της αυτοφαγίας στην υποξία θα μπορούσε να αποτελέσει ζωτική αντικαρκινική στρατηγική.

**Λανθασμένη αναδίπλωση πρωτεΐνης.** Ένεκα της γενωμικής αστάθειας και των αυξημένων ποσοστών μεταλλάξεων, τα καρκινικά κύτταρα έχουν προβλεφθεί ότι παρουσιάζουν υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής λανθασμένης αναδίπλωσης. Τοπικές μη αναδιπλούμενες αλυσίδες πολυπεπτιδίων τείνουν να αλληλεπιδρούν μη εξειδικευμένα μέσω υδροφοβικών επιφανειών, οι οποίες περιορίζονται συνήθως σε εσωτερικά διαστήματα αναδιπλούμενων πρωτεϊνών. Μοριακοί συνοδοί της οικογένειας Heat Shock Protein (HSP), όπως το HSP90, υπερεκφράζονται σε καρκίους για να προωθούν την πρωτεϊνική αναδίπλωση και να προστατεύουν τα κύτταρα από τις τοξικές επιδράσεις της πρωτεϊνικής συσσωμάτωσης, ενώ οι E3-λιγάσες που σχετίζονται με συνοδούς της Ub (chaperone-associated Ub E3-ligases), όπως η Parkin, μεσολαβεί στην ουβικουιτινίωση και στην πρωτεωλυτική καταστροφή των καταληκτικών πρωτεϊνών λανθασμένης αναδίπλωσης<sup>5</sup>. Πάντως, καθώς το πρωτεάσωμα δεν μπορεί να προσπελάσει ογκώδη υποστρώματα, ουβικουιτινωμένες πρωτεΐνες τείνουν να συσσωματώνονται και να σχηματίζουν έγκλειστα σώματα. Αυτή η διαδικασία μπορεί να προάγεται από το p62 και NBR1, τα οποία αμφότερα διασυνδέουν ουβικουιτινωμένες πρωτεΐνες λανθασμένης αναδί-

**Ένεκα της γενωμικής αστάθειας και των αυξημένων ποσοστών μεταλλάξεων, τα καρκινικά κύτταρα έχουν προβλεφθεί ότι παρουσιάζουν υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής λανθασμένης αναδίπλωσης. Τοπικές μη αναδιπλούμενες αλυσίδες πολυπεπτιδίων τείνουν να αλληλεπιδρούν μη εξειδικευμένα μέσω υδροφοβικών επιφανειών, οι οποίες περιορίζονται συνήθως σε εσωτερικά διαστήματα αναδιπλούμενων πρωτεϊνών.**

πλώσης και μεσολαβούν στην αυτοφαγική τους διάσπαση<sup>5</sup>. Η επιλεκτική αυτοφαγία είναι συνεπώς ένας μηχανισμός back up για την αποτυχημένη πρωτεασωμική διάσπαση των ουβικουιτινωμένων πρωτεϊνών λανθασμέ-

νης αναδίπλωσης και πρωτεϊνών οι οποίες ρέπουν στην συσσωμάτωση. Επειδή η ουβικουιτινίωση εμπλέκεται επίσης στη μιτοφαγία<sup>5</sup>, η διαμόρφωση των επιπέδων έκφρασης των αυτοφαγικών υποδοχέων που προσδέουν στην Ub, p62 and NBR1, μέσω επιλεκτικής αυτοφαγίας μπορεί επίσης να κατέχει κάποιον ρόλο στην μιτοφαγία.

Η αναστολή της αυτοφαγίας σε σχηματισμένους όγκους με υψηλή γενωμική αστάθεια θα μπορούσε εύλογα να οδηγήσει σε συσσώρευση πρωτεϊνών λανθασμένης αναδίπλωσης και ενδοπλασματικών δικτύων και οξειδωτικού στρες, που θα μπορούσε να συνεπιφέρει θάνατο των καρκινικών κυττάρων είτε μέσω πρόκλησης απόπτωσης ή νέκρωσης. Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει αυτή την ιδέα, κατά την οποία φάρμακα που οδηγούν στην συσσώρευση πρωτεϊνών λανθασμένης αναδίπλωσης συνδυάστηκαν με αναστολή της αυτοφαγίας. Σε μια μελέτη η παρεμπόδιση της αυτοφαγίας (μέσω χρήσης είτε λυσοσωμιακού αναστολέα chloroquine ή ATG7 siRNA), ενίσχυσε σθεναρά την απόπτωση μέσω vorinostat σε καρκινικά κύτταρα παχέως εντέρου<sup>20</sup>. Το vorinostat είναι ένας ενζυμικός αναστολέας ιστόνης (HDACi), ο οποίος διακόπτει τον σχηματισμό, μέσω HDAC6, του aggresome, τα οποία είναι μια υποκυττάρια δομή, η οποία απομονώνει πρωτεϊνικά συσσωματώματα και θεωρείται ότι έχει μια προστατευτική λειτουργία<sup>5</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι η συνδυασμένη αναστολή της αυτοφαγίας μέσω HDAC οδήγησε σε συσσώρευση ουβικουιτινωμένων πρωτεϊνών και παραγωγή ROS, που συσχετίστηκε με ενισχυμένο κυτταρικό θάνατο<sup>20</sup>.

Το bortezomib είναι ένα άλλο φάρμακο που επηρεάζει την διάσπαση των ουβικουιτινωμένων πρωτεϊνών. Εμποδίζει το πρωτεάσωμα, και η αποτελεσματικότητά του στο πολλαπλούν μυέλωμα μπορεί να είναι εξαιτίας μιας αποτυχίας των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος να διαχειριστούν συσσωρευμένες

ανοσοσφαιρίνες λανθασμένης αναδίπλωσης. Για να διερευνήσουν αυτή την υπόθεση, ο Hoan και συν, συνδύασαν το bortezomib με αυτοφαγικούς αναστολείς chloroquine, 3-methyladenine, και Beclin-1 siRNA. Απροσδόκητα, παρόλο που η αυτοφαγία στα κύτταρα πολλαπλού μυελώματος ενισχύθηκε από την θεραπεία με bortezomib (υποδεικνύοντας μια ανταπόκριση στο στρες, προκαλούμενη από την συσσώρευση των ουβικουπινωμένων πρωτεϊνών), η παρεμπόδιση της αυτοφαγίας δεν ενίσχυσε την κυτταροτοξικότητα μέσω του bortezomib και μάλιστα είχε μια ανταγωνιστική επίδραση<sup>21</sup>. Στην ίδια μελέτη, πάντως, οι συγγραφείς αναφέρονται σε μη δημοσιευμένα αποτελέσματα από άλλες ομάδες, στα οποία επιτεύχθηκε μια συνέργεια μεταξύ του πρωτεασώματος και αναστολής της αυτοφαγίας στο πολλαπλούν μυέλωμα<sup>21</sup>. Ξεκάδα, απαιτείται μια πιο επικεντρωμένη ανατομή της αλληλεπίδρασης μεταξύ του πρωτεασώματος και των μονοπατιών αυτοφαγικής διάσπασης ώστε να γίνει κατανοητό εάν η αναστολή της αυτοφαγίας θα είναι ωφέλιμη σε συνδυασμό με το bortezomib ή παρόμοια φάρμακα.

Γηρασμός. Τα ποσοστά λανθασμένης αναδίπλωσης πρωτεϊνών αυξάνουν καθώς τα κύτταρα γηράσκουν. Επίσης τα κύτταρα μπορούν να υποβληθούν σε προγραμματισμένο γηρασμό, ως μέρος της στρεσογόνου αντίδρασης που ρυθμίζεται από το p53<sup>22</sup>. Πρόσφατα, ο συνοδός BAG3 περιγράφηκε ως υπερεκφρασμένος σε γηράσκοντα κύτταρα, όπου εντοπίζεται σε πρωτεϊνικά συσσωματώματα, δετικά σε Ub και p62<sup>23</sup>. Ο γηρασμός είναι γνωστό ότι εξαρτάται από την αυτοφαγία<sup>24</sup> και το BAG3 καθίσταται έτσι ένας υποψήφιος διαμεσολαβητής για αυτοφαγική διάσπαση, εξειδικευμένη στο γηρασμό, των ουβικουπινωμένων πρωτεϊνών. Περιέργως, το σχετιζόμενο BAG1 εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα σε νεότερα κύτταρα, όπου κατέχει έναν ρόλο στην πρωτεασωμική διάσπαση των ουβικουπινωμένων πρωτεϊνών. Προτείνεται ότι μια αλλαγή στην αναλογία της έκφρασης BAG1-BAG3 κατά την κυτταρική γήρανση μπορεί να ενεργοποιήσει την αυτοφαγία σε γηρασμένα κύτταρα<sup>23</sup>. Τα BNIP3 και NIX φαί-

**Η στόχευση της μη εξειδικευμένης αυτοφαγίας καθώς και των επιλεκτικών μορφών της μπορεί να αποδεικτεί ωφέλιμη στην αντιμετώπιση κακοηθειών. Καθώς τα p62 και NBR1 κατέχουν έναν ρόλο στα μονοπάτια σηματοδότησης μετατροπής τα οποία προωθούν τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση, η στόχευση αυτοφαγικών υποδοχέων, στο πλαίσιο του καρκίνου, μπορεί να επιφέρει διπλό όφελος: αναστολή της σηματοδότησης καρκινικών κυττάρων και αποβολή των σκουπιδιών.**

νεται επίσης να υπερεκφράζονται σε γηρασμένα κύτταρα<sup>24</sup>, υποδεικνύοντας ότι η μιτοφαγία μπορεί να είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό των γηρασκόμενων κυττάρων. Επειδή η πρόκληση γήρανσης είναι ένα επιθυμητό αποτέλεσμα των αντικαρκινικών θεραπειών,

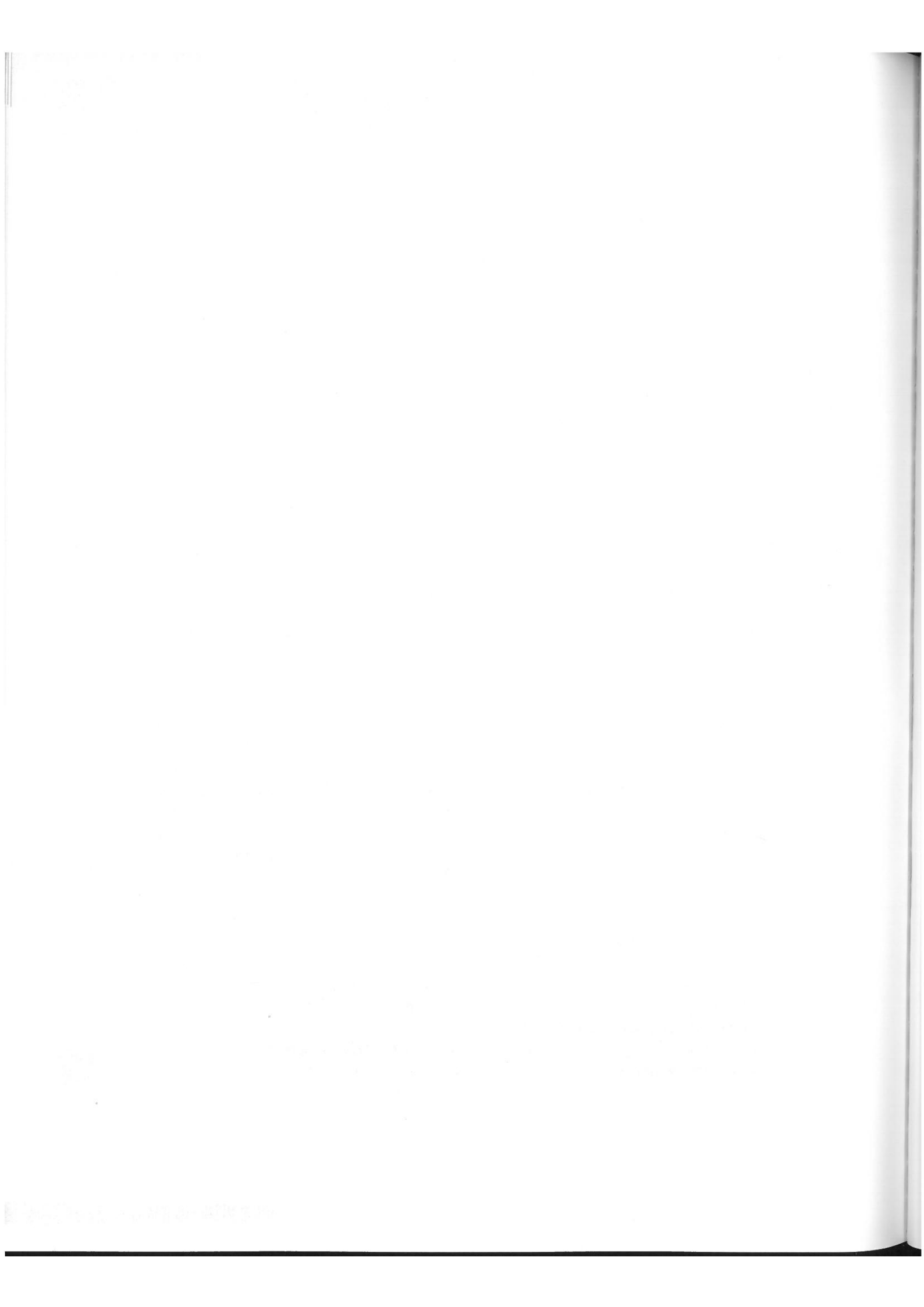
απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να γίνει κατανοητός ο ρόλος της αυτοφαγίας στη γήρανση.

### Συμπεράσματα και προοπτικές

Ευρεία συντήρηση του μονοπατιού αυτοφαγίας υπογραμμίζει τον ζωτικό ρόλο της αυτοφαγίας στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Εισέτι, σε έντονη αντίθεση στα μονοκύτταρα ευκαρυωτικά, η ασπία δεν είναι το θέμα που θα αντιμετωπίσει ένα φυσιολογικό κύτταρο ενός πολυκύτταριου οργανισμού, σε τακτική βάση. Μάλλον, συσσωρευμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η mammalian αυτοφαγία χρειάζεται κυρίως για κυτταρική εκκαθάριση και αναμόρφωση. Η επιλεκτική αυτοφαγία, διαμεσολαβούμενη από εξειδικευμένους πρωτεϊνικούς υποδοχείς φαίνεται να είναι συντελεστική σε αυτές τις διαδικασίες. Αποτυχία στην επιλεκτική αυτοφαγία είναι πιθανό να προκαλέσει συσσώρευση πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων και οργανιδίων που έχουν υποστεί βλάβη, που μπορεί να μεσολαβούν για νεοπλασματική μετατροπή. Αντίθετα, σχηματισμένοι όγκοι εξαρτώνται από την αυτοφαγία για να καλύψουν τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες τους. Η επιλεκτική αυτοφαγία μπορεί να εξασφαλίσει επιβίωση του όγκου μέσω διάσπασης των πρωτεϊνών λανθασμένης αναδίπλωσης και οργανιδίων που έχουν υποστεί βλάβη, τα οποία συσσωρεύονται στα γενετικά ασταθή καρκινικά κύτταρα. Η στόχευση της μη εξειδικευμένης αυτοφαγίας καθώς και των επιλεκτικών μορφών της μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη στην αντιμετώπιση κακοηθειών. Καθώς τα p62 και NBR1 κατέχουν έναν ρόλο στα μονοπάτια σηματοδότησης μετατροπής τα οποία προωθούν τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση, η στόχευση αυτοφαγικών υποδοχέων, στο πλαίσιο του καρκίνου, μπορεί να επιφέρει διπλό όφελος: αναστολή της σηματοδότησης καρκινικών κυτ-

REFERENCES

1. Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 458-67.
2. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42.
3. Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:961-7.
4. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, et al. Anti- and pro-tumor functions of autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:1524-32.
5. Kirkin V, Mc Ewan DG, Novak I, Dikic I. A role for ubiquitin selective autophagy. *Mol Cell* 2009;34:259-69.
6. Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell* 2009;137:1062-75.
7. Korolchuk VI, Mansilla A, Menzies FM, Rubinsztein DC. Autophagy inhibition compromises degradation of ubiquitin - proteasome pathway substrates. *Mol Cell* 2009; 33:517-27.
8. Jin Z, Li Y, Pitti R, et al. Cullin3-based polyubiquitination and p62-dependent aggregation of caspase-8 mediate extrinsic apoptosis signalling. *Cell* 2009; 137: 721-35.
9. Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest* 2003; 112:1809-20.
10. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature* 2006; 441:880-4.
11. Duran A, Linares JF, Galvez AS, et al. The signalling adaptor p62 is an important NF-kappa B mediator in tumorigenesis. *Cancer Cell* 2008;13:343-54.
12. Rodriguez A, Duran A, Selloum M, et al. Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signalling adapter p62. *Cell Metab* 2006; 3:211-22.
13. Sanz L, Diaz-Meco MT, Nakano H, Moscat J. The atypical PKC-interacting protein p62 channels NF-kappa B activation by the IL-1-TRAF6 pathway. *EMBO J* 2000;19:1576-86.
14. Lamark T, Perander M, Outzen H, et al. Interaction codes within the family of mammalian Phox and Bem1p domain-containing proteins. *J Biol Chem* 2003; 278: 34568-81.
15. Pursiheimo JP, Rantanen K, Heikkinen PT, Johansen T, Jaakkola PM. Hypoxia-activated autophagy accelerates degradation of SQSTM1/p62. *Oncogene* 2009; 28:334-44.
16. Zhang J, Ney PA. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. *Cell Death Differ* 2009; 16:939-46.
17. Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol* 2009; 29:2570-81.
18. Novak I, Kirkin V, Mc Ewan DG, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance. *EMBO Rep* 2010; 11:45-51.
19. Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10:51-64.
20. Carew JS, Medina EC, Esquivel JAll, et al. Autophagy inhibition enhances vorinostat-induced apoptosis via ubiquitinated protein accumulation. *J Cell Mol Med* 2009, Epub 2009 Jul 6.
21. Hoang B, Benavides A, Shi Y, Frost P, Lichtenstein A. Effect of autophagy on multiple myeloma cell viability. *Mol Cancer Ther* 2009; 8:1974-84.
22. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, et al. A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy. *Cell* 2002; 109:335-46.
23. Gamberdinger M, Hajieva P, Kaya AM, Wolfrum U, Hartl FU, Behl C. Protein quality control during aging involves recruitment of the macroautophagy pathway by BAG3. *EMBO J* 2009; 28:889-901.
24. Young AR, Narita M, Ferreira M, et al. Autophagy mediates the mitotic senescence transition. *Genes Dev* 2009; 23:798-803.



## Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

## THE CLINICAL USE OF SENSITIVITY AND RESISTANCE BIOMARKERS IN LUNG CANCER

<sup>1</sup>Π. Γκινόπουλος, <sup>2</sup>Π. Κυριαζής, <sup>3</sup>Α. Σκούτα,  
<sup>4</sup>Ν. Χαροκόπος

<sup>1</sup>Μ.ΧΜΘ- Ογκολογικό, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος  
Ανδρέας»

<sup>2</sup>Πνευμονολόγος, Γαστούνη

<sup>3</sup>Πνευμονολόγος, Αμαλιάδα

<sup>4</sup>Πνευμονολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Πύργου «Ανδρέας  
Παπανδρέου»

<sup>1</sup>P. Ginopoulos, <sup>2</sup>P. Kyriazis, <sup>3</sup>A. Skouta,  
<sup>4</sup>N. Charokopos

<sup>1</sup>Dept of Clinical Oncology, General Hospital of  
Patras "St Andreas"

<sup>2</sup>Pulmonologist, Gastouni

<sup>3</sup>Pulmonologist, Gastouni

<sup>4</sup>Pulmonary Dept., General Hospital of Pirgos  
«Andreas Papandreou»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχουν δημοσιευτεί εργασίες για πολλούς βιοδείκτες για τους οποίους ισχυρίζονται να έχουν προγνωστική συσχέτιση στον καρκίνο του πνεύμονος. Οι αναλύσεις των δεικτών βασίζονται σε διαφορετικές βάσεις: πρωτεϊνική έκφραση μέσω ανοσοϊστοχημείας (IHC), επίπεδα mRNA μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), αριθμός αντιγράφων γονιδίων μέσω επιτόπιας υβριδοποίησης φθορισμού (FISH), κ.ά. Επίσης, με στόχο την εξατομικευμένη ιατρική, ο τομέας των προληπτικών βιοδεικτών αποτελεί επίκεντρο τα τελευταία χρόνια, και έχουν προκύψει ενθαρρυντικά δεδομένα και για την χημειοθεραπεία και για νέες στοχευμένες θεραπείες. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται και στα δύο αυτά είδη βιοδεικτών στον καρκίνο του πνεύμονος, και ιδιαίτερα στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος.

**Λέξεις κλειδιά:** ΜΜΚΠ, προγνωστικοί δείκτες, προληπτικοί δείκτες

### ABSTRACT

Many studies have been published for multiple biomarkers for which is claimed that they have a prognostic association in lung cancer. The marker analysis are based on different platforms; protein expression by immunohistochemistry (IHC), mRNA level by polymerase chain reaction (PCR), gene copy number by fluorescence in situ hybridization (FISH), etc. Also, with the goal of personalized medicine the field of predictive biomarkers has been in focus over the last years and encouraging data has emerged both for chemotherapy and for new targeted therapies. Present review discuss both of these biomarkers in lung cancer and especially in non small cell lung cancer.

**Keywords:** NSCLC, prognostic biomarkers, predictive biomarkers

Βιοδείκτες στον καρκίνο του πνεύμονος έχουν χρησιμοποιηθεί για διαφορετικούς σκοπούς:

1. Προγνωστικοί δείκτες ή/και
2. Προληπτικοί δείκτες για δεδομένες θεραπείες και πρωτεωμική

### ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

**Ορισμός:** Ένας βιοδείκτης, που συσχετίζεται με την πρόγνωση ανεξάρτητα από την θεραπεία. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν δημοσιευτεί εργασίες για πολλαπλούς βιοδείκτες για τους οποίους ισχυρίζονται να έχουν προγνωστική συσχέτιση στον καρκίνο του πνεύμονος. Οι αναλύσεις των δεικτών βασίζονται σε διαφορετικές βάσεις: πρωτεϊνική έκφραση μέσω ανοσοϊστοχημείας (IHC), επίπεδα mRNA μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), αριθμός αντιγράφων γονιδίων μέσω επιτόπιας υβριδοποίησης φθορισμού (FISH), γενωμικό και πρωτεωμικό επίπεδο μέσω χρήσης πρωτεωμικών τεχνολογιών.

Μέχρι τώρα, κανένας δείκτης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς και δεν είναι έτοιμος για κλινική εφαρμογή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος.

Η International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) δημοσίευσε πρόσφατα μια πρόταση για νέα ταξινόμηση σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονος<sup>1</sup>. Τα δεδομένα πάνω στα οποία βασίστηκε το σύστημα σταδιοποίησης, έδειξαν ότι τα ποσοστά της 5ετούς επιβίωσης για τα στάδια IA, IB, IIA και IIB είναι 73%, 58%, 46% και 36%, αντιστοίχως. Αυτό σημαίνει ότι το 27% των ασθενών σταδίου IA και το 42% σταδίου IB θα υποτροπιάσουν και θα πεθάνουν (Σχήμα 1). Πως αναγνωρίζονται αυτοί οι ασθενείς; Ενώ για το στάδιο II έχει καθιερωθεί η επικουρική θεραπεία, δεν υπάρχει ομόφωνη γνώμη για την επικουρική θεραπεία στο στάδιο IA και B, παρά τα σχετικά χαμηλά ποσοστά επιβίωσης. Κατ' επέκταση, υπάρχει ανάγκη, σε αυτά τα στάδια, για επιλογή ασθενών μέσω βιοδεικτών με σκοπό την καλύτερη επιλογή των ασθενών για επικουρική θεραπεία.

**για τον διαχωρισμό ασθενών σταδίου I σε «καλή» και «δυσμενή» προγνωστική ομάδα. Το μοντέλο αξιολογείται στην προοπτική μελέτη CALGB2. Το National Cancer Institute (NCI) του Καναδά παρουσίασε πρόσφατα ένα μοντέλο 15 γονιδίων, το οποίο είχε προκύψει από την επικουρική μελέτη BR-10 (παρακολούθηση έναντι οισπλατίνης/βινορελμπίνης), και τα δεδομένα ήταν πολύ ενθαρρυντικά**

### Βιοδείκτες για επικουρική θεραπεία

Έχουν προταθεί πολλοί προγνωστικοί βιοδείκτες για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος (ΜΜΚΠ) σε πρώιμα στάδια. Θα πρέπει να τονιστεί ότι και αν ένας βιοδείκτης ή ένας ταξινομητής πρόγνωσης αναγνωρίσει μια υποομάδα με φτωχή πρόγνωση, δεν σημαίνει ότι αυτή η ομάδα υποχρεωτικά θα ωφεληθεί από όποια επικουρική χημειοθεραπεία. Το τελευταίο χρειάζεται εφαρμογή ενός προγνωστικού ταξινομητή.

Στο Πανεπιστήμιο Duke, προτάθηκε το μοντέλο γονιδιακής συστοιχίας «Metagene», το οποίο περιλαμβάνει 133 γονίδια, για τον διαχωρισμό ασθενών σταδίου I σε «καλή» και «δυσμενή» προγνωστική ομάδα. Το μοντέλο αξιολογείται στην προοπτική μελέτη CALGB<sup>2</sup>. Το National Cancer Institute (NCI)

του Καναδά παρουσίασε πρόσφατα ένα μοντέλο 15 γονιδίων, το οποίο είχε προκύψει από την επικουρική μελέτη BR-10 (παρακολούθηση έναντι οισπλατίνης/βινορελμπίνης), και τα δεδομένα ήταν πολύ ενθαρρυντικά αναφορικά με τον διαχωρισμό

των ομάδων που ωφελήθηκαν από την επικουρική θεραπεία και αυτών που δεν ωφελήθηκαν, με την ομάδα υψηλού ρίσκου να παρουσιάζει HR=0.33 (p=0.0005) με χημειοθεραπεία<sup>3</sup>. Η ίδια ομάδα, σε άλλες μελέτες, προσδιόρισε έναν ταξινομητή 3 γονιδίων με προγνωστική συσχέτιση<sup>4</sup>. Αρκετές άλλες μελέτες έχουν δημοσιευτεί και έχουν αναγνωρισθεί σε αυτές προγνωστικοί δείκτες βασισμένοι στην PCR<sup>5</sup> και στη πρωτεωμική<sup>6</sup>.

Έχουν, επίσης, αναφερθεί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες με προγνωστική συσχέτιση, όπως p53, cMET, EGFR. Ωστόσο, απαιτούνται προοπτικές μελέτες τεκμηρίωσης για όλους αυτούς τους βιοδείκτες, πριν την χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

### ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

**Ορισμός:** Ένας βιοδείκτης που σχετίζεται με διαφορετικό αποτέλεσμα βασισμένο σε δεδομένη θεραπεία. Με σκοπό την εξατομικευμένη ιατρική, αυτός ο τομέ-

ας αποτελεί επίκεντρο τα τελευταία χρόνια, και έχουν προκύψει ενθαρρυντικά δεδομένα και για την χημειοθεραπεία και για νέες στοχευμένες θεραπείες.

### Χημειοθεραπεία

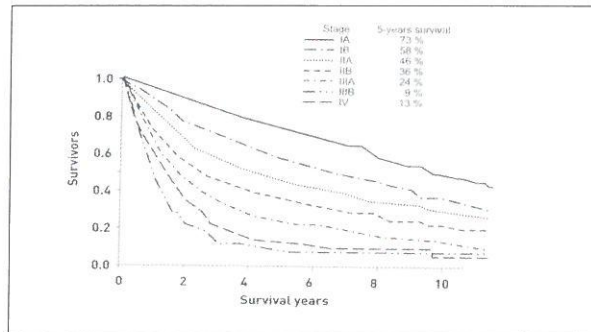
#### Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Οι διπλές με σισπλατίνη παραμένουν η καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με ΜΜΚΠ. Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν επιδείξει την ισοδυναμία διαφόρων διπλετών με σισπλατίνη, συμπεριλαμβανομένου της γεμισταβίνης (Gemzar), δοσεταξέλης (Taxotere), βινορελμπίνης (Navelbine), remetrexed (Alimta), με φτωχά ποσοστά ανταπόκρισης και απαισιόδοξα αποτελέσματα επιβίωσης. Εντούτοις, η ανταπόκριση και τα αποτελέσματα ήταν σε σημαντικό βαθμό ποικίλα μεταξύ των ασθενών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μοριακούς προληπτικούς δείκτες γι' αυτούς τους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

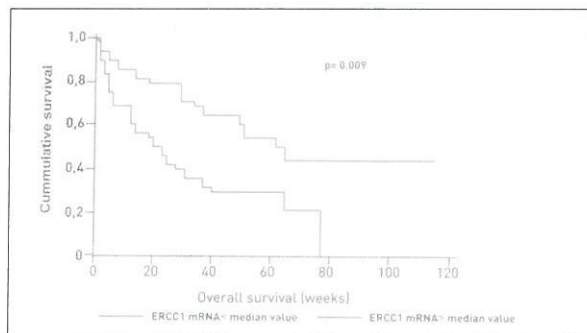
Η επιδιόρθωση του νουκλεοτιδίου με εκτομή (NER) είναι ένα υψηλά ασταδές μονοπάτι για αφαίρεση της βλάβης του DNA, και συχνά δυσλειτουργικό στον ΜΜΚΠ. Το ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) πραγματοποιεί ένα ουσιαστικό τελικό βήμα στην διαδικασία NER, όπου αποκόπτε το τμήμα του DNA που έχει βλάβη στην 5' θέση της βλάβης του παραμορφωμένου έλικα μέσω σισπλατίνης. Γι' αυτό, το ERCC1 έχει διερευνηθεί για την συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου έκφρασης και της αποτελεσματικότητας της σισπλατίνης. Το ERCC1 μπορεί επίσης να κατέχει αρκετούς άλλους σημαντικούς ρόλους στην διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA<sup>7</sup>.

Το ERCC1 μπορεί να μετρηθεί με διάφορους τρόπους. Σε κλινικές μελέτες τα επίπεδα mRNA του ERCC1 έχουν μετρηθεί μέσω RT-PCR, και τα πρωτεϊνικά επίπεδα του ERCC1 έχουν μετρηθεί μέσω ανοσοϊστοχημείας και μέσω του συστήματος AQUA (μέθοδος αυτόματης αξιολόγησης)<sup>8</sup>. Και τα δύο έχουν εφαρμοστεί σε ιστό σταθεροποιημένο με παραφίνη. Αρκετές μελέτες έχουν επιδείξει συσχέτιση μεταξύ χαμηλής έκφρασης ERCC1 και παρατεταμένης επιβίωσης με χημειοθεραπεία βασισμένη στην σισπλατίνη.

Μια αμερικανο-ισπανική μελέτη παρατήρησε μεγαλύτερη επιβίωση (62 εβδομάδες έναντι 20 εβδομάδες,  $p=0.009$ ) και μία τάση για βελτιωμένη ανταπόκριση με γεμισταβίνη/σισπλατίνη σε ασθενείς με



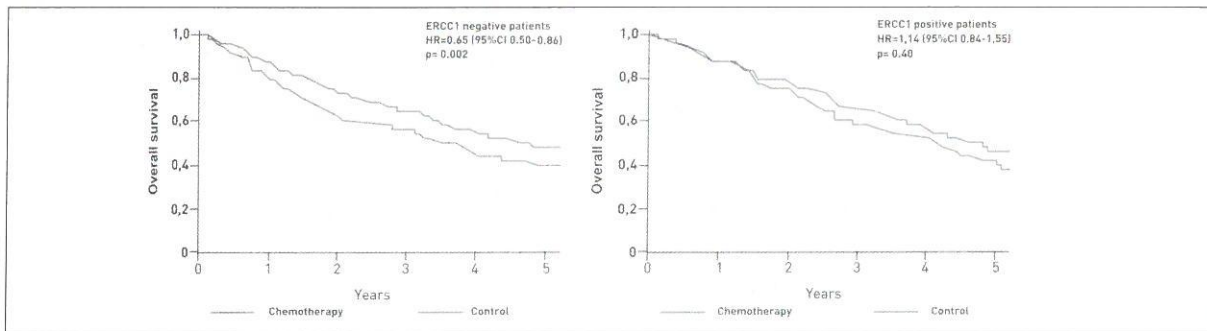
**Σχήμα 1.** Σταδιοποίηση και πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονος (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 1).



**Σχήμα 2.** Καμπύλες επιβίωσης (Kaplan - Meier) ασθενών με υψηλά και χαμηλά ενδο-ογκικά επίπεδα mRNA του ERCC1 προβλέπουν μεγαλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλά επίπεδα mRNA του ERCC1 (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 9).

ΜΜΚΠ σταδίου IV με χαμηλά (κάτω του μέσου) ενδο-ογκικά επίπεδα mRNA του ERCC1 σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλά (άνω του μέσου) επίπεδα mRNA του ERCC1 (Σχήμα 2)<sup>9</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη από την Spanish Lung Cancer Group, 444 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου IV τυχαίοποιήθηκαν προοπτικά με βάση τα επίπεδα mRNA του ERCC1: οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:2, είτε στην ομάδα ελέγχου είτε στο γονοτυπικό σκέλος πριν την αξιολόγηση του ERCC1. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν δοσεταξέλη και σισπλατίνη. Στο γονοτυπικό σκέλος, ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ERCC1 έλαβαν δοσεταξέλη και σισπλατίνη, ενώ οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα έλαβαν μη πλατινούχο σχήμα: δοσεταξέλη και γεμισταβίνη. Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης ήταν το συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Η μελέτη έδειξε ότι στο γονοτυπικό σκέλος που έλαβε θεραπεία (η θεραπεία επιλέχτηκε σύμφωνα με τα επί-

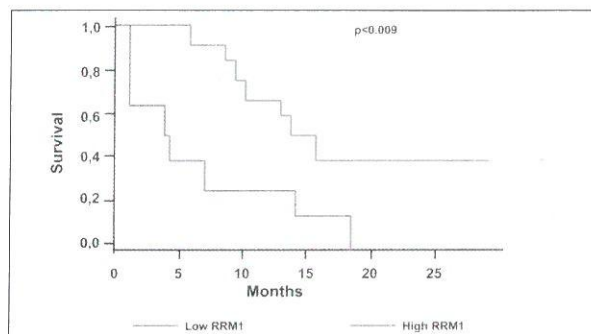


**Σχήμα 3.** Καμπύλες επιβίωσης (Kaplan - Meier) για επικουρική χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη σε ασθενείς με αρνητικό ERCC1 (α) και θετικό ERCC1 (β). Οφέλη από την επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη προβλέφθηκαν για τους αρνητικούς σε ERCC1 όγκους. Δεν υπήρχε διαφορά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ή όχι, θεραπεία μεταξύ των ασθενών με θετικό ERCC1 - περιγράφει τον ERCC1 ως έναν προληπτικό δείκτη στην επικουρική θεραπεία με σισπλατίνη (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 8).

πεδα mRNA του ERCC1) το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 50.7% και ουσιαστικά υψηλότερο σε σύγκριση με το 39.3% της ομάδας ελέγχου ( $p=0.019$ ). Αν και η μελέτη δεν επέδειξε καμία βελτίωση στην επιβίωση, έδειξε ότι η αξιολόγηση της έκφρασης mRNA του ERCC1 είναι εφικτή σε κλινικό επίπεδο και μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στον συνδυασμό δοσεταξέλης και σισπλατίνης<sup>10</sup>.

Στην μελέτη International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), αξιολογήθηκαν για πρωτεϊνική έκφραση ERCC1 μέσω ανοσοϊστοχημείας, πλήρως εκτομηθέντες όγκοι από 761 τυχαίοποιημένους ασθενείς με ΜΜΚΠ. Το ERCC1 ήταν θετικό στο 44% και αρνητικό στο 56%, και ένα όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη συσχετίστηκε με την απουσία του ERCC1: Οι όγκοι με αρνητικό ERCC1 είχαν ένα προσαρμοσμένο HR= 0.65 (95% CI 0.50-0.86), ενώ αντίθετα, δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ θεραπευμένων και μη θεραπευμένων ασθενών μεταξύ των ασθενών με θετικό ERCC1, HR=1.14 (0.84-1.55), (Σχήματα 3α και 3β αντιστοίχως). Διεξήχθη το συμπέρασμα ότι ασθενείς με ΜΜΚΠ με πλήρως εξαιρεθέντες όγκους με αρνητικό ERCC1 φαίνεται να είναι καλύτεροι υποψήφιοι για επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την σισπλατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς με θετικό ERCC1<sup>18</sup>.

Τέλος, ο Cerri και συν<sup>12</sup>, επίσης, επέδειξε, σε μια αναδρομική μελέτη 70 ασθενών, ότι χαμηλό ERCC1, μέσω ανοσοϊστοχημείας, προέβλεψε μεγαλύτερη επιβίωση για την χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, είναι πολύ πιθανό



**Σχήμα 4.** Υπολογισμός της επιβίωσης κατά Kaplan Meier, σύμφωνα με τα επίπεδα έκφρασης mRNA του RRM1 μεταξύ ασθενών με νόσο σταδίου IIIB/IV που αντιμετωπίστηκαν με γεμισταβίνη/ σισπλατίνη. Χαμηλή έκφραση mRNA του RRM1 προέβλεψε μεγαλύτερη επιβίωση με γεμισταβίνη/ σισπλατίνη σε σύγκριση με υψηλά επίπεδα mRNA του RRM1 (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 14).

στο κοντινό μέλλον, να μπορεί να γίνει επιλογή χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, σύμφωνα με την έκφραση του ERCC1. Εν τούτοις, χρειάζονται συμπληρωματικές μελέτες για να πρωτυποποιηθούν και να βελτιστοποιηθούν μεθοδολογίες για την ανάλυση του ERCC1 σε ιστό όγκου ώστε να προσδιοριστεί το προφίλ του βιοδείκτη για την πρόβλεψη του αποτελέσματος.

#### Θεραπεία με γεμισταβίνη

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την υπομονάδα 1 αναγωγής του ριβονουκλεοτιδίου (RRM1) είναι ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την μεγάλη και ρυθμιστική υποενοτικότητα της αναγωγής του ριβονουκλεοτιδίου (RR)

και εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 στο τμήμα 15.5. Επειδή η RRM1 ρυθμίζει την λειτουργία της RR και επομένως την παραγωγή δεοξυνουκλεοτιδίων, είναι πιθανό να έχει

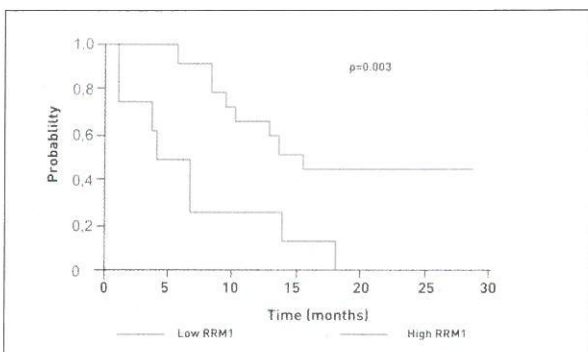
**Μεταξύ αυτών, η γεμισταβίνη έχει μελετηθεί εκτεταμένα, και η RRM1 είναι ο κύριος κυτταρικός παράγοντας της αποτελεσματικότητας της γεμισταβίνης. Η πρωτεΐνη είναι αξιολογήσιμη μέσω ανοσοϊστοχημείας, τα επίπεδα mRNA μέσω PCR, και πολλές προκλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης RRM1 και της κυταροτοξικότητας της γεμισταβίνης.**

όπου γενετικά τροποποιημένες καρκινικές κυτταρικές γραμμές πνεύμονος αύξησαν το IC50 της γεμισταβίνης με μια εκατονταπλάσια εμβέλεια<sup>13</sup>. Η ανάλυση της έκφρασης του ERCC1 στην ίδια

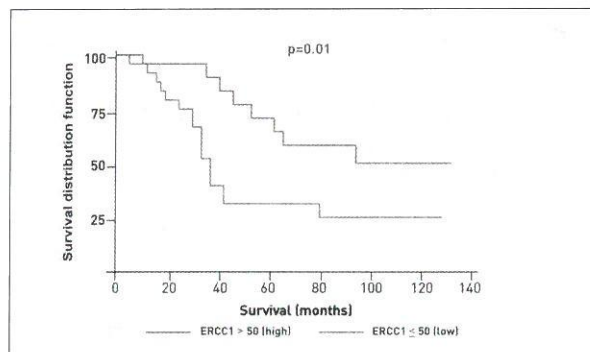
ουσιαστική επίδραση σε φάρμακα που άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν τους μεταβολισμούς νουκλεοτιδίων, δηλαδή τους αντιμεταβολίτες και συγκεκριμένα τα νουκλεοσιδικά ανάλογα. Μεταξύ αυτών, η γεμισταβίνη έχει μελετηθεί εκτεταμένα, και η RRM1 είναι ο κύριος κυτταρικός παράγοντας της αποτελεσματικότητας της γεμισταβίνης. Η πρωτεΐνη είναι αξιολογήσιμη μέσω ανοσοϊστοχημείας, τα επίπεδα mRNA μέσω PCR, και πολλές προκλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης RRM1 και της κυταροτοξικότητας της γεμισταβίνης. Σε μια κλινική μελέτη από τον Berler και συν<sup>13</sup>, μια προοπτική αξιολόγηση της έκφρασης mRNA της RRM1 στον όγκο, πραγματοποιήθηκε (RT-PCR) σε 35 ασθενείς με ΜΜΚΠ. Η ανταπόκριση της νόσου ήταν ουσιαστικά ( $p=0.002$ ) και αντίστροφα συσχετισμένη με τα επίπεδα έκφρασης της RRM1, υποδεικνύοντας ότι η χαμηλή έκφραση RRM1 συσχετίζεται με ανταπόκριση του όγκου στην χημειοθεραπεία με βάση τη γεμισταβίνη, και ότι υψηλά επίπεδα συσχετίζονται με ανθεκτικότητα του όγκου (Σχήμα 3). Αυτά τα δεδομένα υποστηρίχθηκαν από μια παρόμοια μελέτη in vitro

μελέτη έδειξε παρόμοια τάση ( $p=0.099$ ). Ένας συνδυασμός του ERCC1, μια πρωτεΐνη με λειτουργίες σχετιζόμενες με αυτές της RRM1, και του RRM1 είναι πιθανό να παράσχει αποτελέσματα για τη χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα και γεμισταβίνη.

Ο Rosell και συν, ανέλυσε την έκφραση mRNA (RT-PCR) των RRM1 και ERCC1 σε δείγματα σταθεροποιημένα σε παραφίνη προερχόμενα από βρογχοσκοπήσεις 100 ασθενών (μέρος μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης), συγκρίνοντας γεμισταβίνη/σισπλατίνη έναντι γεμισταβίνης/σισπλατίνης/βινoreλμπίνης έναντι γεμισταβίνης/βινoreλμπίνης ακολουθούμενο από βινoreλμπίνη/ιφωσφαμίδη. Στο σκέλος με την γεμισταβίνη/σισπλατίνη, ασθενείς με χαμηλά επίπεδα έκφρασης mRNA της RRM1 είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση επιβίωση από αυτούς με υψηλά επίπεδα (13.7 έναντι 3.6 μήνες,  $p=0.009$ ) (Σχήμα 4). Η μέση επιβίωση ήταν επίσης ουσιαστικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα έκφρασης mRNA των RRM1 και ERCC1 (η μέση επιβίωση δεν προσεγγίστηκε), σε σχέση με αυτούς με υψηλά επίπεδα και των δύο γονιδίων (6.8 μήνες,  $p=0.016$ ).



**Σχήμα 5** Υπολογισμός της επιβίωσης, σύμφωνα με την έκφραση mRNA του RRM1 μεταξύ ασθενών με νόσο σταδίου IIIB/IV που αντιμετωπίστηκαν με γεμισταβίνη/σισπλατίνη. Χαμηλή έκφραση mRNA του RRM1 προέβλεψε μεγαλύτερη επιβίωση με γεμισταβίνη/σισπλατίνη σε σύγκριση με υψηλά επίπεδα mRNA του RRM1 (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 15).



**Σχήμα 6.** Τα επίπεδα mRNA του ERCC1 είναι προγνωστικά της επιβίωσης μετά από χειρουργική εκτομή σε ΜΜΚΠ, όπου υψηλά επίπεδα αύξησαν σημαντικά την επιβίωση σε σύγκριση με χαμηλά επίπεδα mRNA του ERCC1 σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 16).

Σε μια άλλη μελέτη του Rosell και συν<sup>15</sup>, απομονωμένο mRNA από βιοψίες όγκων, 75 ασθενών με ΜΜΚΠ (τμήμα μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης) αναλύθηκε για επίπεδα RRM1. Στο σκέλος με την γεμισταβίνη/σισπλατίνη (n=22), χαμηλά επίπεδα RRM1 (έναντι υψηλών) έδειξαν μια τάση για καλύτερη ανταπόκριση και επηρέασαν σημαντικά τον χρόνο προόδου νόσου (p=0.05) και την επιβίωση (15.5 μήνες έναντι 6.5 μήνες, p=0.0028) (Σχήμα 5). Επίσης, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για το RRM1 ώστε να καθιερωθεί η μεθοδολογία. Προοπτικές, πολυκεντρικές μελέτες σε εξέλιξη διερευνούν περαιτέρω το θέμα.

**Τα ERCC1 και RRM1, βάσει ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης, έχουν επιδείξει να κατέχουν προγνωστική εμπλοκή μετά το χειρουργείο, με την υψηλή έκφραση του ενός ή και των δύο να συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση.**

(πρωτεϊνική έκφραση μέσω ανοσοϊστοχημείας) επιβίωσαν σημαντικά περισσότερο από αυτούς με αρνητικούς για ERCC1 όγκους (adjusted HR

for death, 0.66, 95% CI, 0.49-0.90, p=0.009).

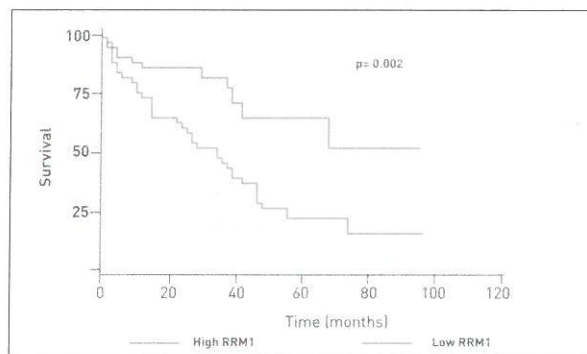
Μια μελέτη από τον Berler αξιολόγησε αναδρομικά ένα σύνολο 49 ασθενών και ένα αντίστοιχο 77 ασθενών με χειρουργηθέν ΜΜΚΠ. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς, εκτός από έναν, δεν είχε λάβει όποια νέο-επικουρική ή επικουρική θεραπεία. RNA είχε αποσπαστεί από τον όγκο και φυσιολογικό ιστό του πνεύμονα, και η έκφραση της RRM1 καθορίστηκε μέσω RT-PCR. Η έκφραση mRNA της RRM1 σε ιστό όγκου ήταν υψηλά προγνωστική της συνολι-

**Τα ERCC1 και RRM1 ως προγνωστικοί δείκτες**

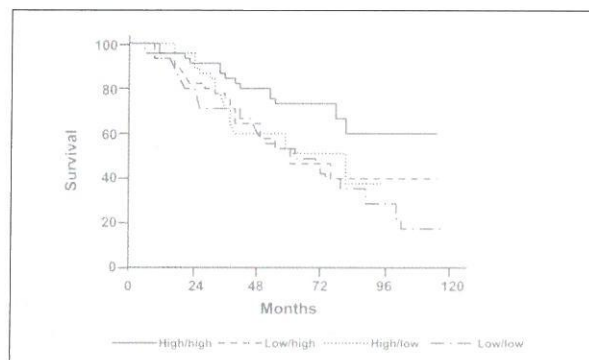
Τα ERCC1 και RRM1, βάσει ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης, έχουν επιδείξει να κατέχουν προγνωστική εμπλοκή μετά το χειρουργείο, με την υψηλή έκφραση του ενός ή και των δύο να συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση.

Εξαιρεθέντες όγκοι και αντίστοιχα φυσιολογικά δείγματα πνεύμονος από 51 ασθενείς με ΜΜΚΠ (στάδια IA έως IIIB ΜΜΚΠ), αξιολογήθηκαν για επίπεδα mRNA του ERCC1, σε μια μελέτη από τον Simon και συν. Σαράντα πέντε ασθενείς (88%) δεν έλαβαν επικουρική ή νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Η ανάλυση της επιβίωσης έδειξε ότι υπήρχε μια στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση επιβίωση, στους ασθενείς με υψηλή έκφραση του ERCC1 σε σύγκριση με την χαμηλή έκφραση του ERCC1 (94.6 μήνες έναντι 35.5 μήνες, p=0.01) (Σχήμα 6). Η πολυπαραγοντική ανάλυση επέδειξε ότι η υψηλή έκφραση του ERCC1 ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μεγαλύτερη επιβίωση. Οι συγγραφείς διατύπωσαν ότι ένας άδικτος μηχανισμός επιδιόρθωσης του DNA (π.χ. ERCC1) μπορεί να μειώσει την συσσώρευση γενετικών ανωμαλιών που θεωρούνται ότι συμβάλλουν στην κακοήγη δυνατότητα όγκων, και, κατ' επέκταση, στο ρίσκο υποτροπής μετά την οριστική θεραπεία<sup>16</sup>.

Ο προγνωστικός παράγοντας ERCC1, επίσης επιβεβαιώθηκε στην πιο πάνω αναφερόμενη μελέτη IALT<sup>3</sup>: Μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, αυτοί με θετικούς όγκους για ERCC1



**Σχήμα 7.** Υπολογισμός της επιβίωσης, κατά Kaplan Meier, σε ασθενείς με επίπεδα έκφρασης mRNA του RRM1 υψηλότερα από τις μεσαίες τιμές (υψηλό RRM1) και χαμηλότερα από τις μεσαίες (χαμηλό RRM1). Η RRM1 φαίνεται να έχει μια προγνωστική εμπλοκή στην επιβίωση μετά το χειρουργείο, με την υψηλή έκφραση (IHC) να σχετίζεται με υψηλότερη επιβίωση (p<0,011) (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 17).



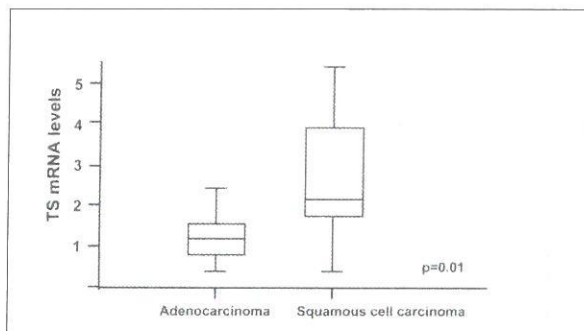
**Σχήμα 8.** Συνολική επιβίωση των ασθενών σύμφωνα με την πρωτεϊνική έκφραση των RRM1 και ERCC1, αντίστοιχα (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 11).

κής επιβίωσης ( $p=0.011$ ) και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου ( $p=0.002$ ) (Σχήμα 7). Ασθενείς με υψηλά επίπεδα έκφρασης επιβίωσαν περισσότερο και παρουσίασαν υποτροπή της νόσου μεταγενέστερα σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα RRM1. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση, η υψηλή έκφραση της RRM1 ήταν προγνωστικός παράγοντας εκτεταμένης επιβίωσης, ανεξάρτητα από το στάδιο, τη φυσική κατάσταση και την απώλεια βάρους<sup>17</sup>.

Ο Zheng και συν<sup>11</sup>, αξιολόγησε τη πρωτεϊνική έκφραση της RRM1 σε 187 ασθενείς σταδίου I (παθολογοανατομική σταδιοποίηση), οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε νεοεπιχειρητική ή επικουρική χημειοθεραπεία, χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες ιστού από τον πρωτοπαθή όγκο. Η συνολική επιβίωση ήταν άνω των 120 μηνών για τους ασθενείς με όγκους με υψηλή έκφραση της RRM1 και 60.2 μήνες για τους ασθενείς με χαμηλή έκφραση της RRM1 (HR=0.61,  $p=0.02$ ). Η μελέτη επίσης αξιολόγησε τη πρωτεϊνική έκφραση του ERCC1 στην ίδια ομάδα ασθενών. Η έκφραση της RRM1 συσχετίστηκε με την έκφραση του ERCC1 ( $p<0.001$ ). Η υψηλή έκφραση όποιας από τις δύο πρωτεΐνες μεμονωμένα συσχετίστηκε με καλή πρόγνωση, αλλά η συνέκφραση των δύο πρωτεϊνών έδωσε στην ομάδα άριστα αποτελέσματα (Σχήμα 8).

### Θεραπεία βασισμένη στη πεμετρεξίδη

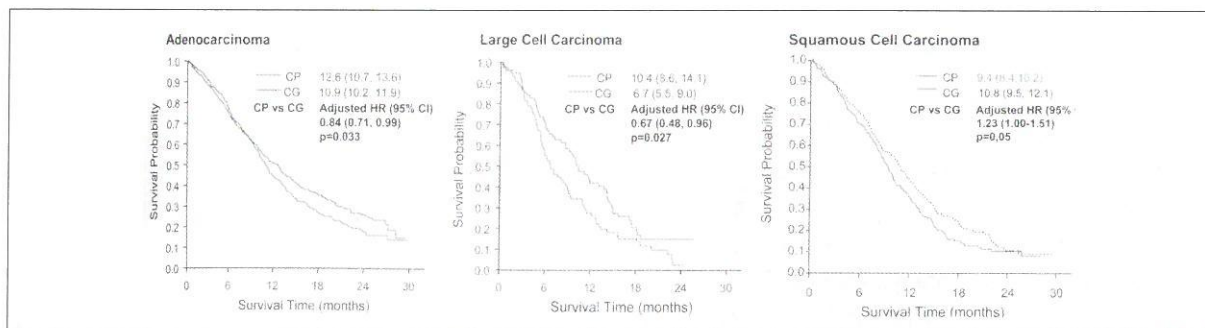
Η πεμετρεξίδη είναι ένας πολυστοχευμένος ανταγωνιστής φυλλικού οξέος (αντιμεταβολίτης), ο οποίος έχει εγκριθεί ως 2ης γραμμής θεραπεία στο προχωρημένο ΜΜΚΠ και ως καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση του μεσοθελιώματος. Πρόσφατα η



**Σχήμα 9.** Τα επίπεδα mRNA της θυμιδικής συνδεάσης εκφράζονται σημαντικά υψηλότερα στο πλακώδες καρκίνωμα σε σύγκριση με το αδενοκαρκίνωμα σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 21).

πεμετρεξίδη εγκρίθηκε ως 1ης γραμμής θεραπεία στο προχωρημένο ΜΜΚΠ. Μελέτες φάσεως II συνδυασμού πεμετρεξίδης και πλατίνας έχουν επιδείξει δραστηριότητα στο ΜΜΚΠ, και πρόσφατα, μια μεγάλη μελέτη 1ης γραμμής (JMDB) για τη γεμισαβίνη/σισπλατίνη έναντι πεμετρεξίδης/σισπλατίνη επέδειξε υψηλότερη επιβίωση για τη πεμετρεξίδη/σισπλατίνη σε ασθενείς με αδενοκαρκινώματα και μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα ως 1ης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Οι μηχανισμοί δράσης της πεμετρεξίδης σχετίζονται με την αναστολή σημαντικών ενζύμων για την σύνθεση RNA και DNA στον υποδοχέα του φυλλικού οξέος του καταρράκτη σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένου της θυμιδικής συνδεάσης (TS), της φορμυλοτρανσφεράσης του γλυκιναμιδικού ριβονουκλεοτιδίου (GARFT) και της διϋδροφυλλικής αναγωγής (DHFR). Σε αρκετές προκλινικές μελέτες, η



**Σχήμα 10.** JMDB: γεμισαβίνη / σισπλατίνη έναντι πεμετρεξίδης / σισπλατίνης επέδειξε μεγαλύτερη επιβίωση για την πεμετρεξίδη / σισπλατίνη σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα ως 1ης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένη νόσο. Μεταξύ των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα, η γεμισαβίνη / σισπλατίνη επέδειξε μεγαλύτερη επιβίωση έναντι της πεμετρεξίδης / σισπλατίνης (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 23).

ανδεκτικότητα στη πεμετρεξίδη φαίνεται να συσχετίζεται με αυξανόμενη έκφραση του TS και στο mRNA και σε πρωτεϊνικό επίπεδο<sup>18-20</sup>. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι βασικά επίπεδα TS (mRNA και πρωτεϊνικό) ήταν υψηλότερα σε καρκινικό ιστό πνεύμονος σε σύγκριση με φυσιολογικό ιστό πνεύμονα, και, πιθανά πιο σημαντικό, υψηλότερα σε πλακώδη καρκινώματα άνευ χημειοθεραπείας σε σύγκριση με αδενοκαρκινώματα άνευ χημειοθεραπείας<sup>21</sup> (Σχήμα 9).

Η έκφραση του TS μπορεί γι' αυτό να συσχετίζεται με την διαφοροποιημένη ευαισθησία στη πεμετρεξίδη στις διαφορετικές ιστολογίες. Αυτή η ιστολογική αλληλεπίδραση παρατηρείται σε τρεις κλινικές μελέτες φάσεως III με πεμετρεξίδη: Σε ένα πληθυσμό ασθενών με μη πλακώδες καρκίνωμα (π.χ. ασθενείς με χαμηλά επίπεδα TS σε σύγκριση με ασθενείς με πλακώδη ιστολογία) η πεμετρεξίδη επέδειξε ανώτερα αποτελέσματα και στην 2ης γραμμής θεραπεία έναντι δοσεταξέλης (9.3 έναντι 8.0 μήνες, HR=0.78, p=0.047), και στην 1ης γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με σισπλατίνη έναντι γεμισαβίνης/σιπλατίνης (11.8 μήνες έναντι 10.4, HR=0.84, 0.70-0.94,

p=0.005), όπως περιγράφηκε στην μελέτη JMEI<sup>22</sup> και στην JMDB<sup>23</sup> αντίστοιχα. Αντίθετα, στους ασθενείς με πλακώδη καρκινώματα, τα συγκρινόμενα σχήματα (δοσεταξέλη και γεμισαβίνη/σιπλατίνη, αντίστοιχα) επέδειξαν ανώτερη επιβίωση έναντι της πεμετρεξίδης. Οι καμπύλες επιβίωσης για τις τρεις ομάδες διαφορετικής ιστολογίας στη μελέτη JMDB παρουσιάζονται στο Σχήμα 10. Μεταξύ των αδενοκαρκινωμάτων στη μελέτη JMDB, η συνολική επιβίωση ήταν 12.6 έναντι 10.9 μήνες (HR:0.84, p=0.033) υπέρ της πεμετρεξίδης.

Δεδομένα που παρουσιάστηκαν στο ASCO από μια τρίτη μελέτη, την JMEN, επιβεβαίωσαν την ανώτερη αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης σε ασθενείς με μη πλακώδη καρκινώματα. Σε αυτή την πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη φάσεως III, ασθενείς που δεν παρουσίασαν πρόοδο νόσο στον 4ο κύκλο της εισαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη, έλαβαν πεμετρεξίδη ή placebo ως θεραπεία διατήρησης. Η πεμετρεξίδη είχε σημαντικά καλύτερη αποτελεσματικότητα αναφορικά με τον πρωταρχικό σκοπό PFS (4.3 μήνες έναντι 2.6, HR=0.50, p<0.00001) σε όλους τους ασθενείς, αλλά ιδιαίτε-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Περίληψη κλινικών μελετών φάσεως III οι οποίες αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης σύμφωνα με την ιστολογία (22-24)

Study	Non - squamous			Squamous			All patients		
	Pem+	Gem+	HR*	Pem+	Gem+	HR*	Pem+	Gem+	HR***
JMDB (1st line)	Cis	Cis	p-value	Cis	Cis	p-value	Cis	Cis	p-value
OS** (months)	11,8	10,4	0,81	9,4	10,8	1,23	10,3	10,3	0,94
			p=0.01			p=0.051			p<0,001
RR (%)	31,1	25,5	p=0,038	26,9%	36,7%	p=0,033	30,6	28,2	p=0,31
JMEI (2nd line)	Pem	Doc	HR	Pem	Doc	HR	Pem	Doc	HR
			p-value			p-value			p-value
OS** (months)	9,3	8,0	0,78	6,2	7,4	1,56	8,3	7,9	0,99
			p=0.01			p=0.018			p=0.23
RR (%)	NR	NR	-	NR	NR	-	9,1	8,8	NS
JMEN (maintenance)	Pem	Plc	HR	Perm	Plc	HR	Perm	Plc	HR
			p-value			p-value			p-value
PFS** (months)	4-5	2,6	0,444	2,8	2,6	0,692	4,3	2,6	0,502
			p<0,00001			p=0.039			p<0.00001
RR (%)	57-7	32,7	NR	34,8	34,8	1,000	49	29	NR
			p=0.01						<0.001

OS= overall survival, RR= response rates, PFS= progression free survival, Pem=pemetrexed, Gem=gemcitabine, Doc=docetaxel, Plc=placebo, HR= Hazard Ration, NR= not reported, NS= not significant, \*=superiority, \*\*=primary endpoint, \*\*\*=non inferiority

ρα σε ασθενείς με μη πλακώδη καρκινώματα (PFS 4.5 έναντι 2.6 μήνες, HR=0.444,  $p<0.00001$ ) (ασθενείς με πλακώδη: PFS 2.8 έναντι 2.6 [HR=0.692;  $p=0.039$ ]<sup>24</sup>. Προκαταρκτικά αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης από τη

μελέτη JMEN, που επίσης παρουσιάστηκαν στο ASCO, επιβεβαίωσαν τα ιστολογικά ευρήματα που αναφέρθηκαν για το PFS, με καλύτερη αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με μη πλακώδη καρκινώματα. Συνεχίζεται η παρακολούθηση των ασθενών για την τελική ανάλυση της ολικής επιβίωσης και αναμένεται να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα. Μια περίληψη των κλινικών μελετών φάσεως III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της πεμετρεξίδης σύμφωνα με την ιστολογία παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πρόσφατα, στο Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology, παρουσιάστηκε μια ανάλυση των παραπάνω αναφερόμενων μελετών φάσεως III, χρησιμοποιώντας τις θεραπευτικές αλληλεπιδράσεις κατά ιστολογία, η οποία επιβεβαίωσε την μη πλακώδη ιστολογία ως ένα προγνωστικό δείκτη για την βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης στην θεραπεία του ΜΜΚΠ<sup>25</sup>, ενώ τα συγκρινόμενα σχήματα δεν έδειξαν όποια διαφοροποιημένη αποτελεσματικότητα κατά ιστολογία. Ο Treat και συν, και ο Scagliotti και συν, ανέφεραν δύο ξεχωριστές αλλά παρόμοιες αναλύσεις για τις θεραπευτικές αλληλεπιδράσεις κατά ιστολογία για άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα πλατινούχα και μη, σχήματα, στο προχωρημένο ΜΜΚΠ. Αυτές οι αναδρομικές αναλύσεις, βασισμένες σε προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες φάσεως III, συμπεριελάμβαναν δεδομένα συνολική επιβίωσης και χρόνου έως προόδου νόσου για βινορελμπίνη/σισπλατίνη, πακλιταξέλη/καρμποπλατίνη, γεμισαβίνη/σισπλατίνη, γεμισαβίνη/καρμποπλατίνη και γεμισαβίνη/πακλιταξέλη, και συμπέραναν ότι η ιστολογία δεν αποτελούσε προγνωστικό δείκτη του θεραπευτικού αποτελέσματος για όποιο από τα πέντε σχήματα<sup>26,27</sup>. Με βάση αυτά, η ιστολογία ως προγνωστικός δείκτης για βελτιωμένη αποτελεσματικότητα των κοινά χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων στο ΜΜΚΠ σταδίου

**Τα επίπεδα του TS, έχουν παρατηρηθεί, επίσης, να συσχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης σε άλλους τύπους καρκίνου. Προκαταρκτικά δεδομένα από μελέτες με καρκίνο μαστού και πεμετρεξίδης αναφέρουν ότι χαμηλές τιμές mRNA του TS αναλογούσαν σε μεγαλύτερη επιβίωση για τη πεμετρεξίδα, ενώ υψηλές τιμές TS αναλογούσαν σε μικρότερη επιβίωση<sup>30</sup>. Ομοίως, σε ασθενείς με γαστρεντεροπαγκρεατικό**

IIIb/IV φαίνεται να είναι μοναδικός για τη πεμετρεξίδα.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, με βάση τα δεδομένα από τις μελέτες JMEI, JMDB και JMEN, άλλαξε τον χαρακτηρισμό της πεμετρεξίδης. Βάσει της

μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας (και ανεκτικότητας) σε αδενοκαρκινώματα και μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα, η πεμετρεξίδα πλέον, ενδείκνυται για ασθενείς με ΜΜΚΠ χωρίς κυρίαρχα πλακώδες καρκίνωμα, ως 1ης και 2ης γραμμής θεραπεία<sup>28</sup>.

Το γεγονός ότι η έκφραση TS φαίνεται να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών ιστολογικών τύπων ΜΜΚΠ, μπορεί να επηρεάσει την παρατηρούμενη διαφοροποιημένη ευαισθησία στη πεμετρεξίδα. Μια ανάλυση βιοδεικτών πραγματοποιήθηκε σε μια υποομάδα ασθενών της μελέτης JMDB (232 εκ των 1725) για την αξιολόγηση του συσχετισμού της έκφρασης του βιοδείκτη και του κλινικού αποτελέσματος. Συλλέχθηκε υλικό μέσω βιοψιών πριν τη θεραπεία για ανάλυση της πρωτεϊνικής έκφρασης (IHC) και έκφρασης mRNA (RT-PCR) 5 και 9 γονιδίων αντίστοιχα, συμπεριλαμβανομένου των TS, ERCC1, EGFR, RRM1 και άλλα. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση ήταν εφικτή στην πλειοψηφία των δειγμάτων που συλλέχθηκαν, αλλά ο προσδιορισμός του mRNA μέσω TaqMan ήταν εφικτός μόνο στο 30% αυτών. Γι' αυτό αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να θεωρούνται περιορισμένα. Αξιόλογο είναι ότι οι συσχετίσεις μεταξύ έκφρασης και κλινικών αποτελεσμάτων ήταν ισχυρότερες για το mRNA σε σχέση με την ανοσοϊστοχημεία (πρωτεϊνική έκφραση). Όταν οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ομάδες υψηλής και χαμηλής έκφρασης TS, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ομάδων και των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Πάντως, όταν το TS θεωρείται ως μια συνεχόμενη μεταβλητή, μια συσχέτιση μεταξύ έκφρασης mRNA του TS και κλινικού αποτελέσματος ήταν εξαρτώμενη από την θεραπεία ( $p<0.05$ ). Η μείωση mRNA του TS υπέδειξε καλύτερο χρόνο προόδου νόσου (TTP) και χρόνο έως αποτυχίας της θεραπείας (TTF). Αντίθετα, για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με GC, υπήρχε μια συσχέτιση μεταξύ υψηλότερου TS και αυξημένου

ΤΡ. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συμβατά με προκλινικές μελέτες, όπου χαμηλή έκφραση TS σχετίζεται με βελτιωμένη ευαισθησία στη πεμετρεξίδη<sup>29</sup>.

Τα επίπεδα του TS, έχουν παρατηρηθεί, επίσης, να συσχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης σε άλλους τύπους καρκίνου. Προκαταρκτικά δεδομένα από μελέτες με καρκίνο μαστού και πεμετρεξίδης αναφέρουν ότι χαμηλές τιμές mRNA του TS αναλογούσαν σε μεγαλύτερη επιβίωση για τη πεμετρεξίδη, ενώ υψηλές τιμές TS αναλογούσαν σε μικρότερη επιβίωση<sup>30</sup>. Ομοίως, σε ασθενείς με γαστρεντεροπαγκρεατικό καρκίνο, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με 5-fu (ίδια κατηγορία παραγόντων όπως η πεμετρεξίδη), υψηλά επίπεδα mRNA του TS συσχετίστηκαν με μικρότερο χρόνο έως προόδου νόσου και συνολική επιβίωση<sup>31</sup>. Αυτά τα δεδομένα μαζί με τα προαναφερόμενα για τον ΜΜΚΠ, υποδεικνύουν ισχυρά ότι το TS είναι ένας πιθανός προγνωστικός δείκτης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας με παράγοντες της ίδιας κατηγορίας όπως η πεμετρεξίδη. Αυτή η υπόθεση διερευνάται σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη με επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Άλλοι δείκτες ευαισθησίας της πεμετρεξίδης είναι υπό διερεύνηση μέσω συνεχιζόμενων κλινικών μελετών με πεμετρεξίδη, όπου καρκινικοί ιστοί συλλέγονται και μελετώνται.

### Θεραπεία βασισμένη στη ταξάνη

Με βάση δεδομένα που προέρχονται από προκλινικές και κάποιες κλινικές μελέτες, οι οποίες επέδειξαν

ότι υπερέκφραση της β-τουμπουλίνης τάξεως III σχετίζεται με ανθεκτικότητα σε παράγοντες που προσδένονται στην τουμπουλίνη, δικαιολογημένα σήμερα πιστεύεται ότι κάποιοι προγνωστικοί δείκτες μπορούν επίσης να έχουν εφαρμογή στην πρόβλεψη του αποτελέσματος σε ταξάνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται συνήθως στην καθιερωμένη αντιμετώπιση ασθενών με ΜΜΚΠ. Υψηλή έκφραση της β-τουμπουλίνης τάξεως III έχει συσχετιστεί με χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης και μικρότερη επιβίωση μετά την χορήγηση σχημάτων που εμπεριέχουν ταξάνες (και βινoreλμπίνη) στον ΜΜΚΠ και άλλους τύπους όγκων. Δύο μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που λάμβαναν πακλιταξέλη και των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν υψηλά επίπεδα β-τουμπουλίνης τάξεως III, είχαν χαμηλότερη ανταπόκριση στην πακλιταξέλη και μικρότερη επιβίωση, ενώ αυτή η μεταβλητή δεν βρέθηκε να είναι προγνωστική σε ασθενείς που λάμβαναν σχήματα χωρίς παράγοντες που προσδένονται στη τουμπουλίνη<sup>32</sup>. Αντίθετα, ανάλυση από τη μελέτη BR-10, η οποία συνέκρινε επικουρική χημειοθεραπεία με τη μη περαιτέρω θεραπεία σε χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ, έδειξε ότι η χημειοθεραπεία φαίνεται να ξεπερνά τις αρνητικές προγνωστικές επιπτώσεις των υψηλών επιπέδων έκφρασης της β-τουμπουλίνης τάξεως III, και ότι το μεγαλύτερο όφελος από την σισπλατίνη/βινoreλμπίνη παρατηρήθηκε σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα έκφρασης β-τουμπουλίνης τάξεως III<sup>33</sup>. Παρόλο που καμία από αυτές τις μελέτες δεν είναι καθοριστική, υποδεικνύουν ότι η

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Περίληψη κλινικών μελετών οι οποίες αξιολογούν την β-τουμπουλίνη τάξεως III (πίνακας βασισμένος στην βιβλ. 33)

	Class III β-tubulin assessment	No of pts N(Low/high)	Regimen	RR (%)		PFS (months)		OS (months)	
				Low	High	Low	High	Low	High
Rose et al	RT-PCR	22 (10/12)	Vinorelbine/cis	25	39	7	4	11	8
			Paclitaxel/carbo	56	9	7	4	9	13
Seve et al	IHC	93 (49/44)	Vinorelbine based	56	22	7	3	10	5
Dumontet et al	IHC	19 (10/9)	Taxane based	60	22	18	1	13	10
Seve et al	IHC	47 (22/25)	Taxane based	60	13	11	4	17	7
			Gemcitabine based	33	33	5	5	11	7

β-τουμπουλίνη τάξεως III θα μπορούσε να είναι προγνωστικός και προληπτικός παράγων και δικαιολογούν μελλοντικές προοπτικές μελέτες τεκμηρίωσης. Περιλήψη αυτών των μελετών βρίσκεται στον Πίνακα 2.

Παρόλο που η τουμπουλίνη και τα μικροσωληνάρια αποτελούν επίσης τους κύριους στόχους των αλκαλοειδών της βίνκα (π.χ. βινoreλμίνη, βινμπλαστίνη, βινκριστίνη), ο ρόλος της β-τουμπουλίνης τάξεως III ως προγνωστικός δείκτης παραμένει αμφιλεγόμενος, και απαιτούνται περαιτέρω προκλινικές και κλινικές μελέτες.

### Στοχευμένες θεραπείες

#### Αναστολή του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα

Αναστολείς του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) είναι αποτελεσματικοί σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί, και παρουσίασαν πρόοδο νόσου υπό χημειοθεραπεία<sup>34</sup>. Τα περισσότερα δημοσιευμένα δεδομένα αφορούν τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) του EGFR, γεφτινίμη (iressa) και ερλοτινίμη (tarceva). Τα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης σε μελέτες φάσεως II με γεφτινίμη και ερλοτινίμη είναι 10-18% σε δυτικούς πληθυσμούς και άνω του 27% σε ασιατικούς πληθυσμούς<sup>35-37</sup>. Επίσης, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΜΜΚΠ που δεν ανταποκρίθηκε σε προηγούμενες χημειοθεραπείες, παρουσίασε μακράς διάρκειας σταθερή νόσο, οδηγώντας σε ένα ποσοστό ελέγχου της νόσου που να υπερβαίνει το 50% των ασθενών και συχνά συσχετίστηκε με βελτίωση των συμπτωμάτων και παρατεταμένη επιβίωση. Κατά συνέπεια, η ανάπτυξη ενός βιοδείκτη ικανού να προβλέπει το ποσοστό ελέγχου της νόσου είναι ισοδύναμο, εάν όχι περισσότερο σημαντικό, από ένα δείκτη που προβλέπει μόνο αυτούς με αντικειμενική ανταπόκριση. Δύο μεγάλες ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες placebo πραγματοποιήθηκαν με EGFR TKIs ως 2ης ή 3ης γραμμής θεραπεία<sup>34,38</sup>. Η μελέτη BR-21 με ερλοτινίμη έδειξε για πρώτη φορά ένα όφελος επιβίωσης για την στοχευμένη θεραπεία στον ΜΜΚΠ, ενώ η μελέτη ISEL με την γεφτινίμη δεν επέδειξε ένα σημα-

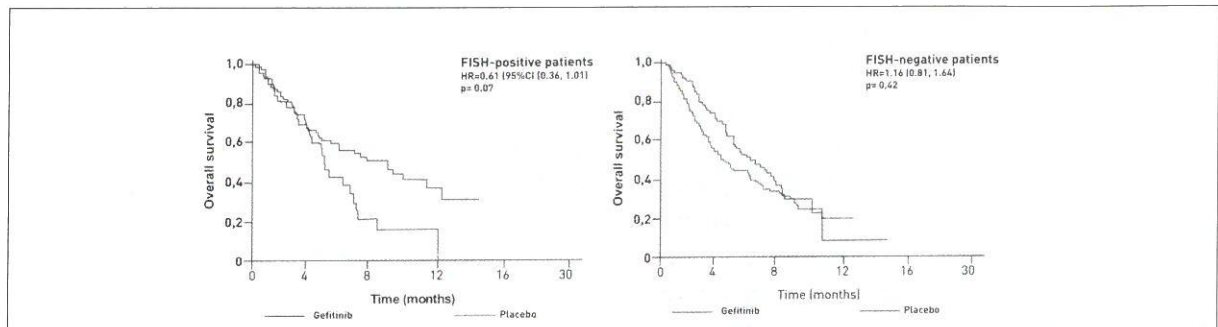
**Τα επίπεδα του TS, έχουν παρατηρηθεί, επίσης, να συσχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της πεμετρεξίδης σε άλλους τύπους καρκίνου. Προκαταρκτικά δεδομένα από μελέτες με καρκίνο μαστού και πεμετρεξίδης αναφέρουν ότι χαμηλές τιμές mRNA του TS αναλογούσαν σε μεγαλύτερη επιβίωση για τη πεμετρεξίδα, ενώ υψηλές τιμές TS αναλογούσαν σε μικρότερη επιβίωση<sup>39</sup>. Ομοίως, σε ασθενείς με γαστρεντεροπαγκρεατικό**

ντικό πλεονέκτημα επιβίωσης, αν και ανάλυση των υπο-ομάδων στην μελέτη ISEL επέδειξε όφελος επιβίωσης σε δεδομένες κλινικές υπο-ομάδες (π.χ. άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ και Ασιάτες)<sup>39</sup>. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε

επίσης κλινική επίδραση των EGFR TKIs στην επιβίωση, σε ασθενείς με δυσμενή κλινικά χαρακτηριστικά (π.χ. άρρενες, καπνιστές και ασθενείς με όγκους πλακώδους ιστολογίας)<sup>38,40</sup>. Κατ' επέκταση, τα κλινικά χαρακτηριστικά φαίνεται να είναι ανεπαρκή για την αναγνώριση ασθενών που θα είχαν ή όχι όφελος επιβίωσης από αυτούς τους νέους παράγοντες.

Μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των EGFR TKIs σε ασθενείς με υποτροπή της νόσου, ήταν φυσική η περαιτέρω μελέτη αυτών των φαρμάκων σε συνδυασμό με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία 1ης γραμμής στο προχωρημένο ΜΜΚΠ. Σε μεγάλες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες, χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με καθιερωμένες διπλές, σε συνδυασμό με EGFR TKIs ή placebo, ακολουθούμενη από θεραπεία διατήρησης με τα ενεργά φάρμακα ή placebo<sup>41-44</sup>. Και στις τέσσερις μελέτες, δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος από την προσθήκη EGFR TKIs στην καθιερωμένη χημειοθεραπεία, και πάλι, τα κλινικά χαρακτηριστικά (εκτός από την κατάσταση των ασθενών που δεν είχαν καπνίσει ποτέ στην μελέτη TRIBUTE) δεν μπόρεσαν να αναγνωρίσουν υπο-ομάδες ασθενών που ωφελήθηκαν από την συνδυασμένη θεραπεία. Συνεπώς, η έρευνα για άλλα μέτρα, π.χ. βιοδείκτες, για την επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε EGFR TKIs είναι αναγκαία.

Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, κυρίως της σετουξιμάμπης (erbitux), έχει διερευνηθεί στον ΜΜΚΠ, και πρόσφατα παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης FLEX, εις την οποία συγκρίνεται η χορήγηση σισπλατίνης/βινoreλμίνης με ή χωρίς σετουξιμάμπη σε ασθενείς με δετικό, ανοσοϊστοχημικά, EGFR. Η μελέτη υπέδειξε ένα όφελος επιβίωσης για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και σετουξιμάμπη ως 1ης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένο ΜΜΚΠ με δετικό EGFR. Ενώ το όφελος επιβίωσης ήταν στατιστικά σημαντικό (μέση επιβίωση 11.3



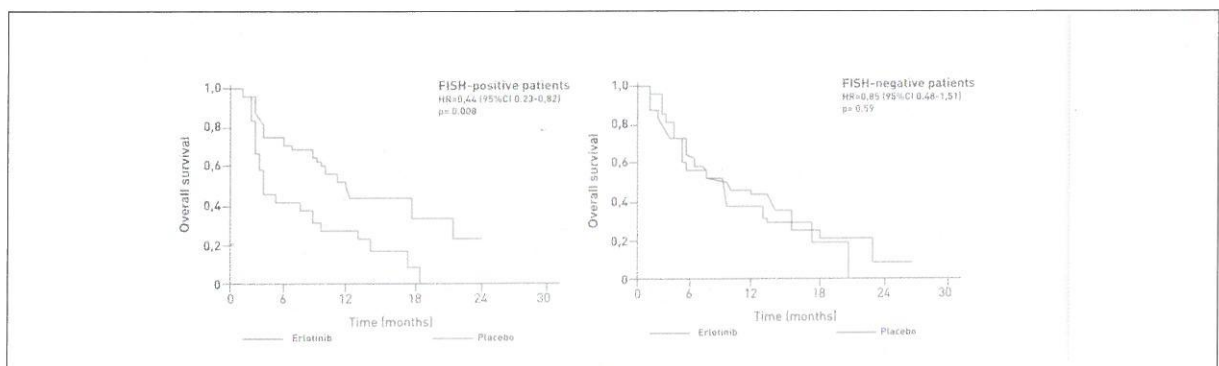
**Σχήμα 11.** Δεδομένα από την ISEL δείχνουν ότι ο αριθμός γονιδιακών αντιγράφων του EGFR (FISH) είναι ένας προληπτικός δείκτης για τα EGFR TKIs στο ΜΜΚΠ, και θετικοί ασθενείς μέσω FISH, φαίνεται να ωφελούνται αρκετά από τα TKIs σε σύγκριση με τους αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 51).

μήνες έναντι 10.1 μήνες,  $HR=0.87$ ), η αποτελεσματικότητα δεν φάνηκε να βελτιώνεται ιδιαίτερα, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για βελτίωση της επιλογής ασθενών μέσω βιοδεικτών, για το δεδομένο τύπο θεραπείας. Διαφορετικές βάσεις βιοδεικτών EGFR αναλύονται παρακάτω.

**Αριθμός γονιδιακών αντιγραφών EGFR**

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η υπερέκφραση του γονιδίου HER2 (το HER2 είναι μέλος της οικογένειας EGFR) που ανιχνεύεται μέσω FISH, είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας του θεραπευτικού οφέλους με το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-HER2, τη τραστοζουμάμπη, και προτεινόμενο για χρήση στην κλινική πρακτική<sup>45</sup>. Το EGFR είναι ένα σημαντικό μονοπάτι σηματοδότησης για καρκινογένεση στον πνεύμονα<sup>46</sup>, και έχει επιδείξει αρνητική προγνωστική επίδραση<sup>47,48</sup>. Για τον λόγο αυτό, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι το γενωμικό όφελος του EGFR

είναι ένας παράγοντας που συμβάλει στο πλεονέκτημα αύξησης των κυττάρων ΜΜΚΠ και μπορεί να είναι ένας σημαντικός βιοδείκτης της ευαισθησίας στα EGFR TKIs. Ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Colorado, Cancer Center ανέπτυξαν ένα πρότυπο σύστημα βαθμολόγησης για τον αριθμό γονιδιακών αντιγράφων EGFR, αξιολογούμενο μέσω FISH, εις το οποίο όγκοι ταξινομήθηκαν σε έξι κατηγορίες, με βάση τον αύξοντα αριθμό γονιδιακών αντιγράφων ανά κύτταρο<sup>49</sup>. Τα δείγματα που ήσαν αρνητικά μέσω FISH ταξινομήθηκαν ως αυτά με καθόλου ή χαμηλό γενωμικό όφελος ( $\geq$  τεσσάρων αντιγράφων του γονιδίου ανά κύτταρο σε  $<40\%$  των κυττάρων), και τα θετικά, μέσω FISH, δείγματα καθορίστηκαν ως όγκοι με υψηλό αριθμό γονιδιακών αντιγράφων ( $\geq$  τεσσάρων αντιγράφων του γονιδίου ανά κύτταρο σε  $\geq 40\%$  των κυττάρων) ή γονιδιακό πολλαπλασιασμό (γονιδιακές ομάδες με αναλογία γονιδίου/χρωμοσώματος ανά κύτταρο  $\geq 2$ , ή  $\geq 15$  γονιδιακά αντίγραφα ανά κύτ-



**Σχήμα 12.** Δεδομένα από την BR-21 δείχνουν ότι ο αριθμός γονιδιακών αντιγράφων του EGFR (FISH) είναι ένας προληπτικός δείκτης για τα EGFR TKIs στο ΜΜΚΠ, και θετικοί ασθενείς μέσω FISH, φαίνεται να ωφελούνται αρκετά από τα TKIs σε σύγκριση με τους αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 53).

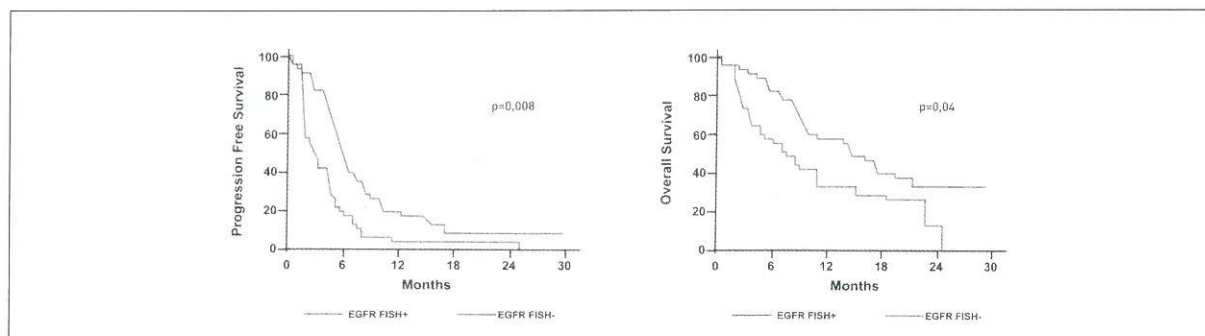
ταρο σε  $\geq 10\%$  των κυττάρων). Μέχρι σήμερα, αρκετές σημαντικές μελέτες έχουν διερευνήσει την συσχέτιση μεταξύ του αριθμού γονιδιακών αντιγράφων EGFR μέσω FISH και του θεραπευτικού αποτελέσματος με τα EGFR TKIs. Όλες οι δημοσιευμένες μελέτες επέδειξαν κλινικά σημαντικά θεραπευτικά οφέλη σε ασθενείς με υψηλό αριθμό γονιδιακών αντιγράφων EGFR με EGFR TKIs έναντι placebo, και το τεστ αυτό βρίσκεται για τεκμηρίωση σε προοπτικές κλινικές μελέτες σε πληθυσμό ασθενών με ΜΜΚΠ.

### Συσχετισμός μεταξύ EGFR FISH και αποτελέσματος με EGFR TKIs ως 2ης γραμμής θεραπεία

Ο Carpuzzo και συν, ανέλυσε 102 ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με γεφτινίμη σύμφωνα με την πρωτεϊνική έκφραση του EGFR, την έκφραση phospho-Akt, τον αριθμό γονιδιακών αντιγράφων EGFR μέσω FISH, και τις μεταλλάξεις EGFR<sup>49</sup>. Ασθενείς που ήταν θετικοί μέσω FISH, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (36% έναντι 3% σε αρνητικούς ασθενείς, μέσω FISH), μέσο χρόνο έως προόδου νόσου (9,0 έναντι 2,5 μήνες αντίστοιχα), και μέση ολική επιβίωση (18,7 έναντι 7,0 μήνες, αντίστοιχα). Η συσχέτιση της θετικότητας μέσω FISH και υψηλότερης επιβίωσης επιβεβαιώθηκε σε μια πολύ-παραγοντική ανάλυση επιβίωσης. Αξιολόγηση του αριθμού γονιδιακών αντιγράφων EGFR μέσω FISH, πραγματοποιήθηκε, επίσης, σε δείγματα όγκων 81 συμμετεχόντων στην μελέτη SWOG0126, όπου αξιολογήθηκε ο ρόλος της γεφτινίμης στο βρογχοφατνιακό καρκίνωμα και σε αδενοκαρκίνωμα με βρογχοφατνιακά χαρακτηριστικά.

Σε αυτή τη μελέτη, οι θετικοί ασθενείς μέσω FISH παρουσίασαν περίπου 50% μείωση του ρίσκου θανάτου σε σύγκριση με τους αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH50. Δεδομένα αξιολόγησης του FISH από τη μελέτη ISEL, τα οποία βασίζονται σε μια υποομάδα 370 ασθενών, αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη αξιολόγηση αυτού του βιοδείκτη στην μελέτη των EGFR TKIs στο προχωρημένο ΜΜΚΠ, και ευνοούν την αξιολόγηση του αριθμού γονιδιακών αντιγράφων EGFR μέσω FISH ως ένα κλινικά χρήσιμο προγνωστικό δείκτη του θεραπευτικού οφέλους από την γεφτινίμη έναντι placebo<sup>51</sup>. Το ποσοστό ανταπόκρισης σε θετικούς ασθενείς μέσω FISH ήταν 16% σε σύγκριση με 3% σε αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH, και η μέση επιβίωση ήταν περίπου η διπλή - 8.3 σε θετικούς ασθενείς μέσω FISH που αντιμετώπιστηκαν με γεφτινίμη έναντι 4.5 μήνες σε αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH που αντιμετώπιστηκαν με placebo, HR-0.61 (Σχήμα 11). Ασθενείς με υψηλό αριθμό αντιγράφων EGFR που αντιμετώπιστηκαν με placebo είχαν ελαφρώς κατώτερη επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλό αριθμό γονιδιακών αντιγράφων EGFR (4.5 μήνες έναντι 6.2 μήνες, αντίστοιχα), υποδεικνύοντας ότι ο αυξημένος αριθμός γονιδιακών αντιγράφων EGFR, μέσω FISH, είναι καθαρά προγνωστικός του οφέλους από EGFR TKI και όχι ένας προγνωστικός δείκτης.

Η έλλειψη της προγνωστικής αξίας του EGFR FISH υποστηρίζεται επίσης από τα αποτελέσματα αξιολόγησης του αριθμού γονιδιακών αντιγράφων EGFR από ασθενείς με ΜΜΚΠ που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο<sup>47</sup> και από ασθενείς με ΜΜΚΠ που αντιμε-



**Σχήμα 13.** Διπλασιασμός του PFS από 3 μήνες σε 6 μήνες και της μέσης συνολικής επιβίωσης από 7 μήνες σε 15 μήνες παρατηρήθηκε σε ασθενείς αρνητικούς και θετικούς αντίστοιχα. Οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία και σετουζιμόμη ταυτόχρονα ή διαδοχικά (σχήμα βασισμένο στην βιβλ. 61).

τωπίστηκαν με χημειοθεραπεία μόνο<sup>52</sup>. Μοριακή ανάλυση των δειγμάτων όγκων από τη μελέτη BR21 πραγματοποιήθηκε με την χρήση FISH σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια, αν και σε διαφορετικό ίδρυμα. Παρόλο που τα αποτελέσματα του FISH μπόρεσαν να ανακτηθούν μόνο στα 125 από τα 221 δείγματα (57%), η υπο-ομάδα με τους θετικούς ασθενείς μέσω FISH παρουσίασε σημαντικά θεραπευτικά οφέλη από την ερλοτινίμη (20% ποσοστό ανταπόκρισης και HR=0.44)(Σχήμα 12), ενώ αυτό το όφελος ήταν μέτριο σε αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH (2% ποσοστό ανταπόκρισης και HR=0.85)<sup>50</sup>.

Ενώ οι μελέτες ISEL και BR-21 συνέκριναν το EGFR TKI με το placebo, πρόσφατα παρουσιάστηκαν τυχαίοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τα EGFR TKIs με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία ως 2ης γραμμής αντιμετώπιση. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες ήταν η INTEREST, η

οποία συνέκρινε την γεφτινίμη με την δοσεταξέλη ως 2ης γραμμής θεραπεία<sup>54</sup>. Η μελέτη περιελάμβανε περισσότερους από 1.400 ασθενείς και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην συνολική επιβίωση δεν υπήρχε διαφο-

ρά μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης. Η ανάλυση του EGFR μέσω FISH αποτελούσε έναν κλινικό στόχο της μελέτης, αν και τα αποτελέσματα του EGFR μέσω FISH ήταν διαδεσίμα μόνο για το 26% του συνολικού πληθυσμού υπό μελέτη. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των θετικών και αρνητικών ασθενών μέσω FISH μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Βάσει των προηγούμενων δημοσιευμένων αναδρομικών δεδομένων, θα ήταν αναμενόμενο οι EGFR θετικοί ασθενείς μέσω FISH να έδιναν καλύτερα αποτελέσματα με την γεφτινίμη σε σύγκριση με την δοσεταξέλη. Ένας λόγος για την έλλειψη του αναμενόμενου αποτελέσματος στους θετικούς ασθενείς μέσω FISH, είναι ότι αυτή η δεδομένη υπο-ομάδα ασθενών έχει φτωχή πρόγνωση χωρίς την οποία συστηματική θεραπεία<sup>51</sup>, και ότι αυτή η φτωχή συνολική επιβίωση θα βελτιώνονταν από την χημειοθεραπεία μόνη της. Παρόλο που στη μελέτη INTEREST χρησιμοποιήθηκε η ίδια ταξινόμηση για την αξιολόγηση του

EGFR FISH όπως και στις προηγούμενες μελέτες, τεχνικές διαφορές από το ένα εργαστήριο στο άλλο δεν μπορούν να αποκλειστούν στην παρούσα φάση.

### Συσχετισμός μεταξύ EGFR FISH και αποτελέσματος με EGFR TKIs ως 1ης γραμμής θεραπεία

Τα EGFR TKIs έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία ως 1ης γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ. Καμία από τις τέσσερις μελέτες δεν μπόρεσε να επιδείξει κάποιο πλεονέκτημα επιβίωσης από την προσθήκη EGFR TKI στην καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Ανάλυση EGFR FISH πραγματοποιήθηκε μόνο στη μελέτη TRIBUTE από την οποία έχουν δημοσιευτεί αρχικά αποτελέσματα<sup>55</sup>. Ενώ καμία διαφορά δεν καταδείχθηκε στον συνολικό πληθυσμό, οι θετικοί ασθενείς μέσω FISH, είχαν στατιστικά σημα-

ντική μεγαλύτερη επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου σε σύγκριση με τους αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH. Ενδιαφέρον είναι ότι αυτή η διαφορά στην επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου παρουσιάστηκε 6 μήνες μετά, όπου είναι το διάστημα που οι ασθενείς

σταματούν την χημειοθεραπεία και συνεχίζουν με ερλοτινίμη μόνο.

Επίσης, χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν στην ομάδα με θετικό EGFR FISH που λάμβαναν χημειοθεραπεία και ερλοτινίμη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και placebo (11.6% έναντι 29.8%, p=0.495). Η άμεση ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων και η προκύπτουσα υπόθεση είναι ότι κατά την διάρκεια της θεραπείας με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και EGFR TKI, οι παράγοντες ενεργούν ανταγωνιστικά. Αυτή η υπόθεση είναι σύμφωνη με προηγούμενες παρατηρήσεις που διατυπώθηκαν από ερευνητές του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια, Davis. Η θεραπεία με EGFR TKI αποβαίνει σε αναστολή της φάσεως G1 του κυτταρικού κύκλου και καθιστά την δράση της G2/M φάσης -specific chemotherapy λιγότερο ευνοϊκή<sup>56</sup>. Με βάση αυτή την υπόθεση, το βέλτιστο θα ήταν ένας φαρμακοδυναμικός διαχωρισμός μεταξύ της χημειοθεραπείας και του

**Επίσης, χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν στην ομάδα με θετικό EGFR FISH που λάμβαναν χημειοθεραπεία και ερλοτινίμη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και placebo (11.6% έναντι 29.8%, p=0.495). Η άμεση ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων και η προκύπτουσα υπόθεση είναι ότι κατά την διάρκεια της θεραπείας με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και EGFR TKI, οι παράγοντες ενεργούν ανταγωνιστικά.**

EGFR TKI, και αυτή η υπόθεση βρίσκεται υπό μελέτη σε προοπτικές κλινικές μελέτες<sup>57</sup>.

Πρόσφατα παρουσιάστηκαν δεδομένα από τρεις κλινικές μελέτες φάσεως II για το EGFR FISH ως προγνωστικός δείκτης για την μονοθεραπεία με γεφτινίμη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία. Στη μελέτη INSTEP, 201 ασθενείς με ΜΜΚΠ, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, και με χαμηλή φυσική κατάσταση (PS2-3), τυχαιοποιήθηκαν σε γεφτινίμη έναντι placebo<sup>58</sup>. Σε συνάρτηση με προηγούμενες παρατηρήσεις, ανάλυση υπομάδας ασθενών με διαθέσιμες βιοψίες όγκων, επέδειξαν ότι ασθενείς θετικοί μέσω FISH είχαν HR=0.44 για την επιβίωση σε σύγκριση με HR=1.02 των αρνητικών ασθενών μέσω FISH. Στη μελέτη INVITE, 196 ασθενείς με ΜΜΚΠ, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, ηλικίας  $\geq 70$  ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε γεφτινίμη έναντι βινορελμπίνης. Σε αυτή τη μελέτη, το HR για την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου σε θετικούς ασθενείς μέσω FISH, ήταν 3.13 σε σύγκριση με 0.93 των αρνητικών ασθενών μέσω FISH<sup>59</sup>. Αυτά τα αποτελέσματα μαζί με αυτά της μελέτης INTERST<sup>54</sup>, υποδεικνύουν ότι το EGFR FISH δεν φαίνεται να προβλέπει ποιος θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με EGFR TKIs έναντι ποίου θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία, είτε ως 1ης ή 2ης γραμμής θεραπεία. Χρειάζονται άμεσα περισσότερα δεδομένα γι' αυτό το τόσο σημαντικό ζήτημα.

Η γεφτινίμη έχει επίσης διερευνηθεί σε μία κλινική μελέτη φάσεως II (ONCOBELL) η οποία περιελάμβανε 42 ασθενείς με ΜΜΚΠ, μη θεραπευμένους, με δύο τουλάχιστον από τα εξής χαρακτηριστικά: ιστορικό μη καπνίσματος, θετικό EGFR FISH, ή θετικό μέσω ανοσοϊστοχημείας phosphor-Akt<sup>60</sup>. Οι ασθενείς με θετικό EGFR FISH παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (68% έναντι 9%), μεγαλύτερο μέσο χρόνο έως προόδου νόσου (7.6 μήνες έναντι 2.7 μήνες), και μια τάση για μεγαλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητικό EGFR FISH. Παρόλο που αυτά τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, ο μικρός αριθμός ασθενών, τα κριτήρια πολλαπλής επιλογής και η έλλειψη ομάδας ελέγχου δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας του EGFR FISH με βάση αυτή τη μελέτη.

### Συσχετισμός μεταξύ EGFR FISH και αποτελέσματος με αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα

Ενώ οι περισσότερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με ανταγωνιστές EGFR σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, έχουν χρησιμοποιήσει αναστολείς TKI μικρού μοριακού βάρους διαθέσιμους από το στόμα, τα αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσεως II<sup>61-64</sup>, χωρίς όμως να έχει αναγνωριστεί κάποιος προγνωστικός δείκτης του αποτελέσματος και της επιλογής των ασθενών. Αρκετά νέα συστατικά διερευνούνται αλλά τα περισσότερα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα αφορούν τη σετουξιμάμη. Η Southwest Oncology Group (SWOG) παρουσίασε πρόσφατα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τη μελέτη φάσεως II 0342, εις την οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ χημειοθεραπείας και σετουξιμάμης χορηγούμενης είτε ταυτόχρονα ή ακολουθώντας.

Η ανάλυση EGFR FISH πραγματοποιήθηκε σε βιοψίες από υπο-ομάδα ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Παρατηρήθηκε ένας διπλασιασμός της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου από 3 μήνες σε 6 μήνες και μια μέση ολική επιβίωση από 7 μήνες σε 15 μήνες για τους αρνητικούς ασθενείς μέσω FISH και τους θετικούς ασθενείς, αντίστοιχα<sup>61</sup> (Σχήμα 13). Συνεπώς, αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το EGFR FISH μπορεί επίσης να συσχετίζεται ουσιαστικά με το αποτέλεσμα μετά την θεραπεία με σετουξιμάμη. Ενδιαφέρον είναι ότι τα καλύτερα αποτελέσματα, στους θετικούς ασθενείς μέσω FISH, παρατηρήθηκαν στο σκέλος με την ταυτόχρονη χορήγηση, με μια μέση επιβίωση των 16 μηνών σε σύγκριση με 7 μήνες της αρνητικής ομάδας μέσω FISH. Έτσι, φαίνεται ότι η συνχορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος και χημειοθεραπείας παρέχει την αναμενόμενη συνεργατική επίδραση στους θετικούς ασθενείς μέσω FISH, σε αντίθεση με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και EGFR TKIs, όπου παρατηρείται ανταγωνιστική επίδραση. Δύο μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως III με σετουξιμάμη σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, δημοσιεύθηκαν πρόσφατα. Η μελέτη BMS099, η οποία συνέκρινε την καρμποταξέλη/σισπλατίνη με ή χωρίς σετουξιμάμη, πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΜΜΚΠ και δεν επέδειξε καλύτερα αποτελέσματα στην επιβίωση

ελεύθερης προόδου νόσου στο πειραματικό σκέλος<sup>65</sup>. Η άλλη μελέτη, FLEX (First-Line Treatment for Patients with EGFR-expressing Advanced NSCLC), συνέκρινε την οσιπλάτινη/βινορελμπίνη με και χωρίς σετουξιμάμπη σε δετικούς ασθενείς στο EGFR μέσω ανοσοϊστοχημείας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επέδειξαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση με τη προσθήκη σετουξιμάμπης (11.3 μήνες έναντι 10.1 μήνες)<sup>66</sup>, αλλά αναμένεται η πλήρης δημοσίευση της. Υπό τα αντιφατικά αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών, η επιλογή ασθενών για θεραπεία με σετουξιμάμπη βασισμένη σε μοριακά κριτήρια φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας. Μελέτες με άλλα αντισώματα αντι-EGFR στον ΜΜΚΠ δεν αναφέρονται στην κατάσταση του EGFR μέσω FISH<sup>67,68</sup>.

### Μεταλλάξεις EGFR

Η αναγνώριση των μεταλλάξεων EGFR στην περιοχή της τυροσινικής κινάσης του γονιδίου EGFR και η συσχέτιση της ευαισθησίας στα EGFR TKIs, το 2004, ήταν μια σημαντική ανακάλυψη και εστίασε την έρευνα του EGFR προς την αναζήτηση της καλύτερης κατανόησης των μηχανισμών ευαισθησίας. Ακόλουθες κλινικές μελέτες επέδειξαν περαιτέρω την ύπαρξη διαφορών στη δομή μετάλλαξης μεταξύ των ασθενών Ασιατικής εθνικότητας και Δυτικής. Άνω του 90% των μεταλλάξεων ευρίσκονται στο εξόνιο 19 όπως οι διαγραφές, ή σημειακές μεταλλάξεις στο εξόνιο 21. Κλινικές μελέτες, ιδιαίτερα αυτές που προέρχονται από δυτικούς πληθυσμούς, υποδεικνύουν ότι οι διαγραφές στο εξόνιο 19 φαίνονται να είναι πιο σημαντικές για το κλινικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τις μεταλλάξεις στο εξόνιο 21<sup>69-71</sup>. Η συνολική συχνότητα των μεταλλάξεων EGFR στους Ασιατικούς πληθυσμούς είναι περίπου 50% σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, ενώ η συχνότητα των μεταλλάξεων EGFR στους Δυτικούς πληθυσμούς είναι περίπου 10% σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Οι μεταλλάξεις του EGFR επισυμβαίνουν πιο συχνά σε ασθενείς με αδενοκαρκινώματα και/ή σε άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ, που είναι χαρακτηριστικά και της αυξημένης

**Η συνολική συχνότητα των μεταλλάξεων EGFR στους Ασιατικούς πληθυσμούς είναι περίπου 50% σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, ενώ η συχνότητα των μεταλλάξεων EGFR στους Δυτικούς πληθυσμούς είναι περίπου 10% σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Οι μεταλλάξεις του EGFR επισυμβαίνουν πιο συχνά σε ασθενείς με αδενοκαρκινώματα και/ή σε άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ, που είναι χαρακτηριστικά και της αυξημένης ευαισθησίας στα EGFR TKIs.**

ευαισθησίας στα EGFR TKIs. Οι μεταλλάξεις EGFR στο ΜΜΚΠ σχετίζονται με σημαντικά βελτιωμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που έχει αντιμετωπιστεί με EGFR TKIs, αλλά σε μελέτες με δυτικούς πληθυσμούς, μια σημαντική συσχέτιση με το αποτέλεσμα μετά τα EGFR TKIs, δεν έχει ακόμα αποδειχθεί σε προοπτικές μελέτες. Στη μελέτη BR-21 με ερλοτινίμη έναντι placebo ως 2ης ή 3ης γραμμής θεραπείας το HR των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ήταν 0.74 ( $p=0.09$ ) σε σύγκριση με HR=0.43 ( $p=0.004$ ) για EGFR FISH<sup>72</sup>. Πάντως, ελάχιστες προοπτικές μελέτες ενός σκέλους, σε ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με ποσοστά ανταπόκρισης να κυμαίνονται μεταξύ 58-84%, και παρατεταμένη μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (12-13 μήνες) σε σύγκριση με ιστορικές ομάδες ελέγχου<sup>73</sup>.

Η ισχυρότερη υποστήριξη του προγνωστικού ρόλου των μεταλλάξεων του EGFR στα EGFR TKIs, προέρχονται από την μελέτη IPASS (Iressa Pan ASia Study) όπου ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, ελαφρά καπνιστές ή μη καπνιστές, με PS κατά ΠΟΥ 0-2, ιστολογική αδενοκαρκινώματος, και στάδιο IIIB/IV ΜΜΚΠ, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε γεφτινίμη ή χημειοθεραπεία. Μεταλλάξεις του EGFR υπήρχαν στο 60% των ασθενών, και στους ασθενείς, δετικούς για μεταλλάξεις EGFR, παρατηρήθηκε ξεκάθαρη ανωτερότητα της γεφτινίμης, στο πρωταρχικό σκοπό της μελέτης, αυτόν της επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου (HR=0.48), ενώ στους ασθενείς, αρνητικούς για μεταλλάξεις EGFR, η χημειοθεραπεία επέφερε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα (HR=2.85)<sup>74</sup>. Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε σε μελέτη τυχαιοποίησης, φάσεως II, 1ης γραμμής, όπου συγκρίθηκε η ερλοτινίμη με την χημειοθεραπεία και ερλοτινίμη<sup>75</sup>. Συνεπώς, οι πιο πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν σθεναρά ότι σε ασθενείς δετικούς για μεταλλάξεις EGFR με προχωρημένο ΜΜΚΠ, το EGFR TKI ως μονοθεραπεία 1ης γραμμής θα ήταν δικαιολογημένη. Στην αξιολόγηση του προγνωστικού ρόλου των μεταλλάξεων EGFR, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι μεταλλάξεις του EGFR έχουν

ελευθερίας στα EGFR TKIs. Οι μεταλλάξεις EGFR στο ΜΜΚΠ σχετίζονται με σημαντικά βελτιωμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που έχει αντιμετωπιστεί με EGFR TKIs, αλλά σε μελέτες με δυτικούς πληθυσμούς, μια σημαντική συσχέτιση με το αποτέλεσμα μετά τα EGFR TKIs, δεν έχει ακόμα αποδειχθεί σε προοπτικές μελέτες. Στη μελέτη BR-21 με ερλοτινίμη έναντι placebo ως 2ης ή 3ης γραμμής θεραπείας το HR των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ήταν 0.74 ( $p=0.09$ ) σε σύγκριση με HR=0.43 ( $p=0.004$ ) για EGFR FISH<sup>72</sup>. Πάντως, ελάχιστες προοπτικές μελέτες ενός σκέλους, σε ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR, έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με ποσοστά ανταπόκρισης να κυμαίνονται μεταξύ 58-84%, και παρατεταμένη μέση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (12-13 μήνες) σε σύγκριση με ιστορικές ομάδες ελέγχου<sup>73</sup>.

επίσης μια προγνωστική συσχέτιση. Σε μια υποανάλυση της μελέτης TRIBUTE (χημειοθεραπεία +/- ερλοτινίμη ως 1ης γραμμής θεραπεία) υποδείχθηκε ξεκάθαρα ότι ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR έχουν καλύτερο αποτέ-

λεσμα ανεξάρτητα της χορήγησης ερλοτινίμης ή όχι<sup>77</sup>. Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις στο εξόνιο 19 και 21, οι μεταλλάξεις στο εξόνιο 20, ιδιαίτερα οι μεταλλάξεις T790, σχετίζονται με επίκτητη ανθεκτικότητα στα EGFR TKIs.

### Πρωτεϊνική έκφραση του EGFR

Η πρωτεϊνική έκφραση του EGFR, ανιχνεύσιμη μέσω ανοσοϊστοχημείας, θεωρούνταν αρχικά ένας καλός προγνωστικός δείκτης της ανταπόκρισης και του αποτελέσματος στους αναστολείς EGFR. Πάντως, κλινικές μελέτες σε ΜΜΚΠ δεν μπόρεσαν να επιδείξουν ότι η ανοσοϊστοχημεία είναι καλύτερη από άλλες μεθόδους. Κάποια συσχέτιση με το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στις μελέτες BR-21 (HR=0.68, p=0.02) και στην ISEL με τη γεφτινίμη (HR=0.77, p=0.13). Πιο πρόσφατα, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα από την ευρωπαϊκή μελέτη FLEX (χημειοθεραπεία +/- σετουξιμάμη ως 1ης γραμμής θεραπεία), τα οποία ήταν βασισμένα σε δετικούς για EGFR ασθενείς μέσω ανοσοϊστοχημείας. Η μελέτη επέδειξε ανώτερη επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν σετουξιμάμη, ενώ η άλλη παρόμοια μελέτη στις ΗΠΑ (BMS/ImClone 099) σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, δεν επέφερε τον πρωταρχικό στόχο για ανωτερότητα της σετουξιμάμης στην επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν η επιλογή μέσω ανοσοϊστοχημείας ήταν ουσιαστική για την διαφορά στο αποτέλεσμα ή άλλοι παράγοντες έπαιξαν κάποιο ρόλο, καθώς η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου δεν ήταν ανώτερη για τη σετουξιμάμη και στη μελέτη FLEX<sup>66</sup>.

### Μεταλλάξεις KRAS

Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η μετάλλαξη KRAS είναι ένας καλός αρνητικός προγνωστικός δείκτης για θεραπεία με αναστολείς EGFR στο ΜΜΚΠ. Αντί-

έκουν αναπτύξει ένα πρωτεωμικό προφίλ, το οποίο σε αρκετές αναδρομικές μελέτες έχει επιδείξει να ταξινομεί ασθενείς με ΜΜΚΠ σε ομάδες με «άσχημα» και «καλά» αποτελέσματα μετά από θεραπεία με EGFR TKI, ως 1ης και ως 2ης γραμμής θεραπεία<sup>84</sup>. Το πρωτεωμικό προφίλ 11-peak υπάρχει στο εμπόριο από την Biodesix (Steamboat Spring, Colorado, US) με την ονομασία Veristat, και βρίσκεται για τεκμηρίωση σε αρκετές προοπτικές μελέτες στο ΜΜΚΠ.

θετα με τον ορδοκολικό καρκίνο, όπου οι μεταλλάξεις KRAS επισυμβαίνουν στο 40-50%, και έχει υποδειχτεί να σχετίζεται με έλλειψη ανταπόκρισης και μικρότερη επιβίωση, η κατάσταση στο ΜΜΚΠ είναι διαφορετική. Οι

μεταλλάξεις KRAS είναι λιγότερο συχνές και επισυμβαίνουν σε περίπου 15-20% των ασθενών, λίγο υψηλότερα στα αδενοκαρκινώματα και με ουσιαστικά μικρότερη συχνότητα σε όγκους με πλακώδη ιστολογία. Επίσης, οι μεταλλάξεις KRAS στο ΜΜΚΠ φαίνεται να σχετίζονται με καρκινογένεση προκαλούμενη από το κάπνισμα (δεν εμφανίζεται στο ορδοκολικό καρκίνο), και μεταλλάξεις KRAS στο ΜΜΚΠ επίσης έχουν συσχετιστεί με φτωχή πρόγνωση<sup>77-81</sup>. Κατά συνέπεια, ο δείκτης KRAS φαίνεται να είναι μικρότερης κλινικής σημασίας στο ΜΜΚΠ. Πάντως, είναι αλήθεια ότι ασθενείς με ΜΜΚΠ, των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν μεταλλάξεις KRAS, είναι πιθανότερο να μην ανταποκριθούν στα EGFR TKIs<sup>81-83</sup>, αλλά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο εάν η μετάλλαξη KRAS επηρεάζει αρνητικά και την επιβίωση, πέρα από μια αρνητική προγνωστική συσχέτιση, η οποία έχει πρότερα υποδειχθεί.

### Πρωτεωμικό προφίλ ορού

Ερευνητές από τα πανεπιστήμια Colorado και Vanderbilt έχουν αναπτύξει ένα πρωτεωμικό προφίλ, το οποίο σε αρκετές αναδρομικές μελέτες έχει επιδείξει να ταξινομεί ασθενείς με ΜΜΚΠ σε ομάδες με «άσχημα» και «καλά» αποτελέσματα μετά από θεραπεία με EGFR TKI, ως 1ης και ως 2ης γραμμής θεραπεία<sup>84</sup>. Το πρωτεωμικό προφίλ 11-peak υπάρχει στο εμπόριο από την Biodesix (Steamboat Spring, Colorado, US) με την ονομασία Veristat, και βρίσκεται για τεκμηρίωση σε αρκετές προοπτικές μελέτες στο ΜΜΚΠ.

### Αναστολή του υποδοχέα του insulin - like growth factor (IGFR)

Πολλοί νέοι παράγοντες που στοχεύουν το μονοπάτι IGFR βρίσκονται σε κλινικές μελέτες, ως μονοκλωνικά αντισώματα και ως μόρια μικρού μοριακού βάρους. Ενθαρρυντικά δεδομένα από μελέτες φάσεως II

έχουν ήδη παρουσιαστεί με ποσοστά ανταπόκρισης να υπερβαίνουν το 50% και με υψηλή επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου<sup>85</sup>. Η ιστολογία φαίνεται να κατέχει ρόλο στην ευαισθησία αυτών των παραγόντων καθώς τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία σε σύγκριση με μη πλακώδη. Μεγάλες μελέτες φάσεως III βρίσκονται υπό εξέλιξη, και θα είναι αυτές που θα επιβεβαιώσουν τελικά την συσχέτιση μεταξύ ιστολογίας και αποτελέσματος. Ενώ υπάρχουν αρκετοί πιθανοί υποψήφιοι για προγνωστικοί δείκτες πέρα από την ιστολογία, έως σήμερα, δεν έχει προκύψει κανένας προγνωστικός δείκτης για κλινική χρήση.

### Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Αρκετοί παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR), είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό με τις ικανότητες στόχευσης του EGFR, έχουν αναπτυχθεί και εισέλθει σε κλινικές μελέτες. Με βάση τη μελέτη της ECOG5499 που συνέκρινε τη χημειοθεραπεία +/- μπεβασιζουμάμπη, η μπεβασιζουμάμπη (Avastin) εγκρίθηκε ως 1ης γραμμής θεραπεία στο ΜΜΚΠ στις ΗΠΑ και Ευρώπη<sup>86</sup>. Η μέση επιβίωση

ήταν 12.3 μήνες στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη, σε σύγκριση με 10.3 μήνες για την ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία μόνο (HR=0.79, p=0.003). Η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου στις δύο ομάδες ήταν 6.2 και 4.5 μήνες, αντίστοιχα (HR=0.66, p<0.001). Λεπτομερή δεδομένα επιβίωσης από μια παρόμοια ευρωπαϊκή μελέτη φάσεως II, την AVAIL, παρουσιάστηκαν στο συνέδριο της ESMO, το 2008, όπου δεν παρουσιάστηκε κάποιο σημαντικό όφελος στην επιβίωση με την προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στην χημειοθεραπεία. Η μέση επιβίωση ήταν 13.6 και 13.4 μήνες στην ομάδα με την χημειοθεραπεία (γεμισιταβίνη και σισπλατίνη) συν μπεβασιζουμάμπη (7.5mg/kg και 15mg/kg αντίστοιχα), σε σύγκριση με 13.1 μήνες στην ομάδα με την χημειοθεραπεία μόνο (HR=0.93, p=0.42, και HR=1.03, p=0.76), αντίστοιχα. Πάντως, η μέση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, η οποία ήταν ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν σημαντικά καλύτερη: 6.8, 6.6 και 6.2 στις τρεις ομάδες, αντίστοιχα (HR=0.75, p=0.0003, HR=0.85, p=0.0456)<sup>87</sup>. Αναφορικά με τους προγνωστικούς δείκτες, οι μελέτες μέχρι σήμερα ήταν προκλητικές, χωρίς να έχει προκύψει προγνωστικός δείκτης για

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Περίληψη των βιοδεικτών που συζητηθήκαν

Βιοδείκτης	Παράμετρος/ Μέθοδος	Σχετιζόμενο φάρμακο	Προληπτική συσχέτιση	Προγνωστική συσχέτιση
ERCC1	mRNA/PCR protein: IHC	Platinum compounds	High level → low efficacy	High level → good prognosis
RRM1	mRNA/PCR protein: IHC	Gemcitabine	High level → low efficacy	High level → good prognosis
TS	mRNA/PCR	Pemetrexed	High level → low efficacy	?
EGFR protein	Protein: IHC	Gefitinib, erlotinib	High level → high efficacy	High level → poor prognosis
EGFR gene copy	FISH/CISH	Gefitinib, erlotinib, cetuximab	High level → high efficacy	High level → poor prognosis
EGFR mutations	DNA sequencing	Gefitinib, erlotinib	Present → high efficacy	High level → good prognosis
KRAS mutations	DNA sequencing	Gefitinib, erlotinib	Present → low efficacy	High level → poor prognosis

κλινική χρήση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Υποψήφιοι δείκτες μεταξύ άλλων ήταν και η έκφραση των VEGFR και PDGFR σε ιστό, όπως επίσης βρίσκονται υπό εξέλιξη μελέτες με διαφορετικά VEGFR στο

περιφερικό αίμα<sup>88</sup>. Στον Πίνακα 3 αναφέρονται οι πιο πάνω βιοδείκτες, μαζί με τους σχετιζόμενους παράγοντες, και τη προγνωστική συσχέτιση.

## REFERENCES

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage grouping in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; Aug; 2(8): 706-14. Erratum in: *J Thorac Oncol* 2007; Oct; 2(10): 985.
2. Potti A, Mukherjee, Petersen R et al: A genomic strategy to refine prognosis in early stage non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 570-80
3. Tsao MS, Zhu C, Dind D et al: A 15-gene expression signature prognostic for survival and predictive for adjuvant chemotherapy benefit in JBR-10 patients *J Clin Oncol* 2008; 26;15S:399 (abstract 7510)
4. Lau SK, Boutras PC, Pintilie M et al: Three-gene prognostic classifier for early -stage non -small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5562-5569
5. Chen H-Y, Yu S-L, Chen C-H et al: A five-gene signature and clinical outcome in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:11-20
6. Yanagisawa K, Tomida S, Shimada Y et al: A 25-signal proteomic signature and outcome for patients with resected non-small cell lung cancer. *Journal Natl Cancer Insti* 2007;99:858-67
7. Altaha R, Liang X, Yu J et al: Excision repair cross complementing group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* 2004;14:959-970
8. Olausson KA, Dunant A, Fouret P et al: DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;335:983-91
9. Lord RV, Brabender J, Gandara D et al: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286-2291
10. Cobo M, Isla D, Massuti D et al: Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;1;25(19):2747-54
11. Zheng Z, Chen T, Li X et al: DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356(8):800-8
12. Ceppi P, Volante M, Novello S et al: ERCC1 and RRM1 gene expression but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17:1818-1825
13. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S et al: RRM1- modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 4731-4737
14. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V et al: Ribonucleotide Reductase Messenger RNA Expression and Survival in Gemcitabine/Cisplatin-Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Clinical. *Cancer Research* 2004;10:1318-1325
15. Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD et al: Transcripts in pretreatment biopsies from a three - arm randomized trial in metastatic non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003;22:3548-3553
16. Simon G, Sharma S, Cantor A. et al: ERCC1 Expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978-983
17. Bepler G, Sharma S, Cantor A et al: RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease free survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1878-1885
18. Hanauske AR, Eisman U, Oberschmidt O et al: In vitro chemosensitivity of freshly explanted tumor cells to pemetrexed is correlated with target gene expression. *Invest New Drugs* 2007: 25:417-423
19. Sigmund Ja, Backus HHJ, Wouters D et al: Induction of resistance to the multitargeted antifolate pemetrexed (alimta) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochemical Pharmacology* 2003;66:431-438
20. Giovannetti E, Mey V, Nannizzi S et al: cellular and pharmacogenetics foundation of synergistic interaction of pemetrexed and gemcitabine in human non-small cell lung cancer cell. *Mol Pharmacol* 2005;68:110-118
21. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S et al: Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006;107:1589-96
22. Peterson P, Park K, Fosella F et al: Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in Squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase II trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2:851(abstrP2-328)
23. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin

- plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551
24. Ciuleanu TE, Kurteva G, Ocvirk J et al: Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl 15) (abstr 8011)
  25. Belani CP, Brodowicz T, Peterson P et al: Non Squamous histology: a predictor of efficacy for pemetrexed treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). An analysis of phase III trials using treatment-by-histology interaction. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3 (suppl 4):S266-S267 (abstr10)
  26. Scagliotti GV, Zhao YD, Liepa AM et al: Exploring predictive and prognostic histological effects for common first-line regimens for advanced non-small cell lung cancer: Retrospective analysis of a 3-arm randomized trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3(suppl 4):S285 (abstr 139)
  27. Treat J, Edelman M, Belani C et al: Outcomes were similar across histological subgroups in a three arm phase II trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin for advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3(suppl 4):S280-S281 (abstr 120)
  28. European Medicines Agency: Evaluation of Medicines for Human Use. Doc. Ref EMEA/CHMP/92929/2008, London 21 February 2008
  29. Scagliotti G, Kaiser C, Biesma B et al: Correlations of biomarker expression and clinical outcome in a large phase II trial of pemetrexed plus cisplatin or gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2(8). Suppl 2007; 4:375
  30. Gomez H, Santillana S, Vallejos C et al: A phase II trial of pemetrexed in locally advanced breast cancer: clinical response and association with molecular target expression. *Clin Cancer Res* 2006;12(3):832-838
  31. Shirota Y, Stoecklacher J, Brabender J et al: ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4298-4304
  32. Seve P and Dumontet C: Is class III-β-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? A review. *Lancet Oncology* 2008;9:168-175
  33. Seve P, Mackey J, Isaac S et al: Class III β-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* 2005;4:2001-2007
  34. Shepherd FA, Rodrigues Ph, Ciuleanu T et al: Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132
  35. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non small cell lung cancer (the IDEAL1 Trial). *J Clin Oncol* 2003;21:2237-2246
  36. Kris MG, Pao W, Zakowski M et al: Prospective trial with preoperative gefitinib to correlate lung cancer response with EBFR exon 19 and 21 mutations and to select patients for adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 18S):7021
  37. Perez-Soler R: Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004;6(suppl 1):S20-S23
  38. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537
  39. Chang A, Parikh P, Thongprasert S et al: Gefitinib (Iressa) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006;1:847-855
  40. Clark GM, Cameron T, Das Gupta A: Clinical benefit of erlotinib in male smokers with Squamous cell NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24(18 suppl):7166
  41. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al: Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non small cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545-1552
  42. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-784
  43. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-794
  44. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al: TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-5899
  45. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF et al: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878

46. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ et al: Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer* 2003;41 (suppl 1):S29-S42
47. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al: Epidermal growth factor receptor in non small cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21:3798-3807
48. Meert AP, Martin B, Delmotte P et al: The role of EGFR expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:975-981
49. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E et al: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:643-655
50. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J et al: Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6838-6845
51. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al: Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5034-5042
52. Dziadziuszko R, Holm B, Skov BG et al: Epidermal growth factor receptor gene copy number and protein level are not associated with outcome on non small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;18:447-452
53. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al: Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144
54. Douillard JY, Kim E, Hirsch V, et al: Gefitinib (Iressa) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol* 2007; 2(suppl. 4):S305 (abstrPRS-02)
55. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA et al: Fluorescence in situ hybridization (FISH) subgroup analysis of TRIBUTE, a phase III clinical trial of erlotinib plus carboplatin and paclitaxel in NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25 (suppl 18s):7570
56. Gandara DR, Davies AM, Gautschi O et al: Epidermal growth factor receptor inhibitors plus chemotherapy in non-small - cell lung cancer: biologic rationale for combination strategies. *Clin Lung Cancer* 2007; 8 (suppl 2): S61-S67
57. Davies AM, Ho C, Lara PN Jr et al: Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006;7:385-388
58. Goss G, Ferry D, Scott L et al: Randomized, double blind, multicenter, parallel-group phase II study of gefitinib (Iressa) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in chemotherapy - naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status (INSTEP). *J Thorac Oncol* 2007;2(suppl4):S340 (abstrB3-02)
59. Crino L, Zatloukal P, Reck M, et al: Gefitinib (Iressa) versus vinorelbine in chemo-naïve elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (INVITE): a randomized phase II study. *J Thorac Oncol* 2007;2 (suppl 4): S341 (abstrB3-04)
60. Cappuzzo F, Ligorio C, Janne PA et al. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization - positive/phosphor-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small cell lung cancer: the ONCOBELL trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2248-2255
61. Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al: Increased EGFR gene Copy Number detected by FISH predicts outcome in non - small cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008 26 (20):335 1-7
62. Robert F, Flumenschein G, Herbst RS, et al: Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy - naïve advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:9089-9096
63. Rosell R, Daniel C, Ramlau R, et al: Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs VS alone in the first line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) - expressing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2004; 22:7012
64. Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, et al: Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 8786-8793
65. Lynch TJ, Patel T, Dreisback L, et al: A randomized multicenter phase III study of cetuximab (erbitux) in combination with Taxane/Carboplatin versus Taxane / Carboplatin alone as first line treatment for patients with advanced/metastatic non - small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (suppl. 4):S 340 (abstrB3-03)
66. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J et al: FLEX: A randomized multicenter phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) vs CV alone in the first line treatment of patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:18S(II):1006s

67. Crawford J, Swanson P, Prager D, et al: Panitumumab, a fully human antibody, combine with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin alone for first line treatment of advance non-small cell lung cancer (NSCLC): a primary analysis. Paper presented at the European Cancer Conference, 2005, Paris, France
68. Kollmannsberger C, Schittenhelm M, Honecker F, et al: A phase I study of the humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000 (matuzumab) in combination with paclitaxel in patients with EGFR-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2006; 17:1007-1013
69. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F, et al: Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Ann Oncol*, 2007; 18:752-60
70. Riely GJ, Pao W, Pham D, et al: Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12:839-844
71. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al: Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3908-3914
72. Zhu C-Q, Santos G, Ding K et al: Role of KREAS and EGFR as biomarkers for response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR-21. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4268-75
73. Sequist LV: First generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (suppl 2): S143-S145
74. Mok TS, Leong S, Liu X et al: Gefitinib (G) vs carboplatin/paclitaxel (CIP) in clinically selected chemo-naïve patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS): Randomized open-label, phase III study. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (suppl 4): S302
75. Hirsch F, Dziadziuszko R, Camidege DR et al: Biomarker Status Correlates with Clinical Benefit: Phase 2 Study of Single-agent Erlotinib (E) or E Intercalated with Carboplatin and Paclitaxel (ECP) in an EGFR biomarker selected NSCLC Population. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (suppl 4): S267 (abstr11)
76. Pao W, Wang TY, Riely GJ et al: KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2:e17
77. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al: Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:5900-5909
78. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al: Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 24:93-2501
79. Miller VA, Zakowski M, Rely GJ et al: EGFR mutation and copy number, EGFR protein expression and KRAS mutation as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC): Results of a prospective phase II trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (suppl): 364s (abstr7003)
80. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al: Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001; 92:1525-1530
81. Broeremann P, Junker K, Brandt BH et al: Trimodality treatment in stage III non small cell lung carcinoma: Prognostic impact of K-ras mutations after neoadjuvant therapy. *Cancer* 2002; 94:2055-2062
82. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF et al: K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non small cell lung cancer: A combined analysis of 881 cases. *Carcinogen* 1999; 20:1507-1510
83. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ et al: Implications and prognostic value of K-ras mutation for early stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:20323-2038
84. Taguchi F, Solomon B, Gregorc V et al: Mass spectrometry to classify non small cell lung cancer patients for clinical outcome after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a multicohort cross-institutional study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:838-846
85. Karp DD, Paz-Ares LG, Novell S et al: High activity of the IGF-1R antibody CP-751, 871 in combination with paclitaxel and carboplatin in Squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl 15s):427s
86. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2542-50. Erratum in :*N Engl J Med* 2007; 356: 318
87. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al: BO17704 (AVAIL): A phase III randomized study of first line bevacizumab combined with cisplatin/ gemcitabine (CG) in patients with advanced or recurrent non-squamous non small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2008; 19 (suppl 8): viii 1(abstr LBA 1)
88. Dowlati A, Gray R, Sandler AB et al: Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab -an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1407-12

# Τα Νέα της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας - ΕΕΠΟ

## Διοργάνωση του 7ου Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας, 9-10 Δεκεμβρίου 2011, στην Πάτρα

Η Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας έχει την χαρά να ανακοινώσει την διοργάνωση του 7ου Συνεδρίου Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας με κύριο θέμα «Διατροφή και Καρκίνος», το οποίο θα πραγματοποιηθεί στις 9 και 10 Δεκεμβρίου 2011, στην Πάτρα, στο Ξενοδοχείο Πόρτο- Ρίο.

Το Συνέδριο διοργανώνεται σε συνεργασία με την Μονάδα Χημειοθεραπείας - Ογκολογικό του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας» και με τον Όμιλο Εθελοντών Κατά του Καρκίνου, Παράρτημα Αχαΐας, και υπό την αιγίδα της Εταιρείας Ογκολόγων - Παθολόγων Ελλάδος και του Ιατρικού Συλλόγου Πατρών.

Το Συνέδριο ασχολείται κυρίως με το ειδικό αντικείμενο «Καρκίνος και Διατροφή», έναν τομέα πλούσιο, ο οποίος κατέχει κύριο λόγο στην πρόληψη του καρκίνου αλλά και στην υποστηρικτική προσέγγιση του ογκολογικού ασθενούς.

Αυτό και άλλα εξειδικευμένα θέματα όπως αξιολόγηση του ρίσκου για καρκίνο, πρόληψη - πρώιμη διάγνωση επιμέρους μορφών καρκίνου, νέες στοχευμένες θεραπείες και ωμικές τεχνολογίες, γίνεται προσπάθεια να αναδειχθούν στο Συνέδριο.

Συγκεκριμένα, τα στρογγυλά τραπέζια του Συνεδρίου είναι τα εξής:

- Διατροφή στην Αιτιολογία του Καρκίνου
- Πρόληψη: Δυνατότητες του σήμερα μέσω πρώιμης διάγνωσης
- Ποιοτική και ποσοτική διατροφή στους ογκολογικούς ασθενείς - Επιπτώσεις
- Προβληματισμοί στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού
- Κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου στο γενικό πληθυσμό και σε ομάδες υψηλού κινδύνου: Πρόληψη, αξιολόγηση και συμβουλευτική
- Αξιολόγηση του ογκολογικού ασθενούς και διάγνωση προκαχεξίας-καχεξίας
- Υποστηρικτική προσέγγιση της απώλειας βάρους
- Λοιμώξεις σε ογκολογικούς ασθενείς
- Δυνατότητες πρόληψης του καρκίνου στο γενικό πληθυσμό
- Διατροφική υποστήριξη ογκολογικού ασθενούς
- Στοχευμένες Θεραπείες - Παρόν και Μέλλον
- Ωμικές τεχνολογίες στην πρόληψη και την εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου

Τα παραπάνω θέματα θα καλύψουν διακεκριμένοι επιστήμονες από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, το Πανεπιστήμιο Πατρών και Θεσσαλονίκης καθώς και από την Ακαδημία Αθηνών.

Η συμμετοχή είναι ελεύθερη. Το Συνέδριο έχει αξιολογηθεί από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο με 9 μόρια αναγνωρισμένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση Ειδικευμένων Ιατρών (U.E.M.S.) στα πλαίσια της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (Σ.Ι.Ε./CME Credits).



## Ενημερωτική, τηλεοπτική, εβδομαδιαία εκπομπή επί θεμάτων πρόληψης του καρκίνου

Μετά την συνεργασία με τον τηλεοπτικό σταθμό Δυτικής Ελλάδος Super B, στα πλαίσια της ενημερωτικής εκπομπής «Παρέα με την Ρένα», λόγω του αυξημένου ενδιαφέροντος από την πλευρά των πολιτών να μάθουν περισσότερα για την πρόληψη του καρκίνου, και μέσα στα πλαίσια των σκοπών της εταιρείας μας, αποφασίστηκε η δημιουργία ενημερωτικής εβδομαδιαίας εκπομπής σε συνεργασία με το Super B επί θεμάτων πρόληψης και πρώιμης ανίχνευσης του καρκίνου.

Οι εκπομπές ανέλυσαν διάφορες μορφές καρκίνου όπως μαστού, πνεύμονος, παχέως εντέρου, προστάτη, ουροποιητικού, δέρματος, ανώτερου γαστρεντερικού, κεφαλής - τραχήλου και γυναικολογικούς καρκίνους. Τα επιμέρους θέματα που συζητούνταν αφορούσαν παράγοντες κινδύνου και τρόπους αποφυγής τους, προστατευτικούς παράγοντες, εξετάσεις στις οποίες μπορεί να υποβληθεί ένα άτομο για πρώιμη ανίχνευση του καρκίνου και οδηγίες βάσει διεθνών στάνταρντ για τις ηλικίες έναρξης πραγματοποίησης εξετάσεων και συχνότητα τους. Επίσης, δίγονταν και θέματα θεραπευτικής προσέγγισης του διαφόρων τύπων καρκίνου καθώς και νεότερα δεδομένα από τον χώρο της Ογκολογίας.

Βασικός ομιλητής ήταν ο Πρόεδρος της Εταιρείας, κ. Παναγιώτης Γκινόπουλος. Την εκπομπή παρουσίαζε από πλευρά του Super B η κα. Ρένα Βαρδαλαχάκη. Σε όλες τις εκπομπές υπήρχαν και προσκεκλημένοι ομιλητές διαφόρων ειδικοτήτων ανάλογα και με την θεματολογία της εκπομπής, όπως Χειρουργοί, Γαστρεντερολόγοι, Πνευμονολόγοι, Ακτινοθεραπευτές, Διατροφολόγοι, Ψυχολόγοι, κ.ά., τους οποίους και ευχαριστούμε για την άμεση ανταπόκριση και υποστήριξή τους στην προσπάθειά μας αυτή.

Η εκπομπή έτυχε αμέριστης αποδοχής από τους πολίτες, τους οποίους και ευχαριστούμε θερμά. Ευχαριστούμε, επίσης, τον τηλεοπτικό σταθμό Δυτικής Ελλάδος Super B για την ανταπόκριση και συνεχή υποστήριξή του στην προσπάθειά μας για ενημέρωση των συμπολιτών μας σε θέματα πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου. Κρίνοντας από την ανταπόκριση του κόσμου, ευελπιστούμε να συνεχίσουμε αυτή την προσπάθειά μας.

## Δημιουργία διαδικτυακού τόπου (site) της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας [www.cancerprevention.gr](http://www.cancerprevention.gr)

Ο στόχος της εταιρείας να δημιουργήσει έναν διαδικτυακό τόπο που να απευθύνεται και στο κοινό αλλά και σε επαγγελματίες υγείας αποτελεί πραγματικότητα. Το site στοχεύει αφενός στην ενημέρωση των πολιτών για τους παράγοντες κινδύνου και τη πρόληψη του καρκίνου και αφετέρου, στη συνεχιζόμενη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας επί ογκολογικών θεμάτων.

Η ενότητα για τους πολίτες περιλαμβάνει ενημέρωση για τους παράγοντες κινδύνου σε γενικό πλαίσιο αλλά και για κάθε επιμέρους τύπο καρκίνου, και πληροφορίες για την πρόληψη τους, εκπαιδευτικές παρουσιάσεις για την συσχέτιση του καρκίνου με το περιβάλλον, τα γονίδια, γενετικό έλεγχο, κ.ά. καθώς και εξωτερικές συνδέσεις για περαιτέρω πληροφόρηση.



ΤΑ ΝΕΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ - ΕΕΠΟ

Η ενότητα για τους επαγγελματίες υγείας στοχεύει στην κάλυψη των περισσότερων θεμάτων που άπτονται της Ογκολογίας. Κάποιες από τις κατηγορίες που εμπεριέχονται στο site αφορούν θέματα βιολογίας και γενετικής, γενωμικής και πρωτεωμικής, πρόληψης νεοπλασμάτων, πρώιμης διάγνωσης και screening νεοπλασμάτων, σταδιοποίησης, θεραπείας και υποστήριξης. Περαιτέρω συμπεριλαμβάνονται κατευθυντήριες οδηγίες από αναγνωρισμένα ογκολογικά ινστιτούτα, όπως ESMO, NCI, MD Anderson, NCCN επί θεμάτων screening, θεραπευτικής αντιμετώπισης και υποστηρικτικής αγωγής. Επίσης, δίδονται πληροφορίες για τους τομείς της παιδιατρικής ογκολογίας, της χειρουργικής ογκολογίας, της ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας, κ.ά. μέσω της παρουσίαση τους ως ξεχωριστές ενότητες. Η «Βιβλιοθήκη» εμπεριέχει ιατρικά περιοδικά, ελληνικά και ξένα, μηχανές αναζήτησης βιβλιογραφίας, γενικούς ογκολογικούς διαδικτυακούς τόπους ενημέρωσης, κ.ά. Η ενότητα «Έρευνα -Κλινικές Μελέτες» εμπεριέχει θέματα βιοστατιστικής, έρευνας, ογκολογικές ομάδες και κλινικές μελέτες, εκπαιδευτικό υλικό για κλινικές μελέτες, και στατιστικά εργαλεία. Άλλες ενότητες παρέχουν δεδομένα για επιδημιολογικά δεδομένα, αρχεία νεοπλασιών, επιδημιολογικούς όρους, κ.ά., συνδέσεις για ελληνικές και ξένες επιστημονικές εταιρείες, συνέδρια, και ιατρική νομοθεσία. Η ενότητα «Oncology tools» παρέχει εργαλεία για την αξιολόγηση του ρίσκου για καρκίνο π.χ. από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center και το NCI, clinical calculators, on line Gene Mutation Prediction Programs, για την εκτίμηση της πρόγνωσης σε διάφορες τύπους καρκίνου, λεξικά ιατρικών, στατιστικών όρων, γενετικής, κ.ά. Στις «Χρήσιμες συνδέσεις» παρέχονται συνδέσεις για διάφορους δημόσιους οργανισμούς, Υπουργεία, Νοσοκομεία, εφημερίδες, προκηρύξεις θέσεων, ψυχαγωγία, βιβλιοθήκες, για την Ε.Ε., χρηματιστήριο, κ.ά.. Κατά την περιήγηση στο site ο επισκέπτης μπορεί να βλέπει και να ακούει ραδιόφωνο και τηλεόραση, καθώς μια ενότητα έχει δημιουργηθεί γι' αυτό το σκοπό παρέχοντας συνδέσεις σε ραδιοφωνικούς και τηλεοπτικούς σταθμούς, ελληνικούς και ξένους. Η τρίτη ενότητα του site αφορά την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας μέσα από την οποία γίνεται ενημέρωση για τους σκοπούς και δραστηριότητές της. Στο site επίσης βρίσκεται on line το περιοδικό της εταιρείας «Καρκίνου Πρόληψης».



Σύνταξη - Επιμέλεια  
Μαρίνα Σ. Παναγιωτοπούλου



## Ορειβάσιος

## Oribasius

**Μ. Παναγιωτοπούλου**

Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

**M. Panagiotopoulou**

Hellenic Society of Preventive Oncology

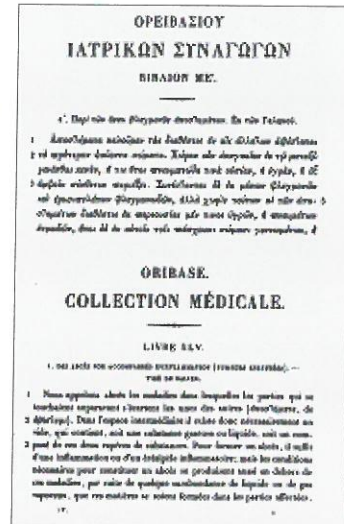
Λύμφωνα με τον Ευνάπιο, ο Ορειβάσιος γεννήθηκε στη Πέργαμο γύρω στα 325 μ.Χ. Καταγόταν από ευγενή οικογένεια και έλαβε καλή μόρφωση. Έγινε μαθητής του Κύπριου ιατρού και φιλόσοφου, Ζήνωνα, στην Αλεξάνδρεια, και στη συνέχεια μετέβη στην Αθήνα όπου ολοκλήρωσε τις σπουδές του. Εκεί, την ίδια χρονική περίοδο σπούδαζε και ο μετέπειτα Αυτοκράτωρ Ιουλιανός ο Παραβάτης. Ο Ορειβάσιος απέκτησε μεγάλη φήμη και όταν ο Ιουλιανός αναγορεύθηκε Καίσαρ τον πήρε μαζί του στη Γαλατία ως προσωπικό του ιατρό. Ο Ιουλιανός ανέθεσε στον Ορειβάσιο τη συγγραφή μιας επιτομής των έργων του Γαληνού, καθώς και μιας ανθολογίας έργων άλλων ιατρών και μιας σύνοψης θεραπευτικών μεθόδων. Σε ανταμοιβή για τις υπηρεσίες του ο Ιουλιανός τον αναγόρευσε κυαίστωρα της Κωνσταντινούπολης. Ο Ορειβάσιος συνόδευσε τον Ιουλιανό στην τελευταία του εκστρατεία κατά των Περσών όπου ο τελευταίος τραυματίστηκε θανάσιμα. Μετά το θάνατο του Ιουλιανού, ο Ορειβάσιος έπεσε σε δυσμένεια και εξορίστηκε από τους νέους αυτοκράτορες, οι οποίοι αργότερα ανακάλεσαν την απόφασή τους βλέποντας τη φήμη που είχε αποκτήσει και πάλι ο Ορειβάσιος.

Το συγγραφικό του έργο είναι πολύ πλούσιο. Συγκέντρωσε τις ιατρικές γνώσεις μέχρι την εποχή του και διατύπωσε νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους. Το «Ιατρικά συναγωγία», το οποίο αποτελούνταν από 72 βιβλία (Εβδομηκοντάβιβλος, σήμερα σώζεται το 1/3 περίπου), βασίζεται στο έργο διαφόρων αρχαίων Ελλήνων ιατρών, κυρίως στον Γαληνό, αλλά και στον Διοσκουρίδη, Ιπποκράτη, Αντύλλο, Ρούφο, Αρχιγένη και άλλους. Τμήμα των βιβλίων αναφέρεται σε: «Περί τροφίμων αε και βε», «Περί διαίτης», «Περί παρασκευής των τροφών», «Περί πωμάτων», «Περί γυμνασίων», «Περί φλεβοτομίας», «Περί ελλεβόρου-Περί κλυσμών», «Περί αέρος-Περί υγιεινής - Περί άρτου», «Περί λουτρών», «Περί φαρμάκων αε και βε». Σε τρία βιβλία έχουν καταγραφεί 447 φυτά και φάρμακα με αλφαβητική σειρά, καθώς και 88 μέταλλα και ορυκτά και τρόποι παρασκευής φαρμάκων, προερχόμενα από τον Διοσκουρίδη. Το σύγγραμμα του «Σύνοψις προς Ευστάδιον», το οποίο αφιερώνει στο γιό του, αποτελείτο από 9 βιβλία και αποτελεί ένα πρακτικό οδηγό των ιατρών. Απευθύνεται κυρίως σε παθολόγους, περιγράφοντας απλές θεραπευτικές μεθόδους για εφαρμογή κυρίως στο ταξίδι. Τα βιβλία αναφέρονται σε θέματα όπως καθαρτικά, λουτρά, τρόφιμα, ποτά, τροφοί βρεφών, παιδικές ασθένειες, τραύματα, έλκη, διάφορες παθήσεις όπως του νευρικού συστήματος, ρινός, οφθαλμών, στομάχου, ήπατος, νεφρών, κ.ά. Το σύγγραμμα του «Προς Ευνάπιον περί ευπορίστων», αποτελείται από 4 βιβλία και εμπεριέχει θέματα διατροφής, συμπτώματα νόσων και αντιμετώπισή τους.

Ο ίδιος ανέπτυξε νέα χειρουργική τεχνική για την αντιμετώπιση των αρτηριακών ανευρυσμάτων, τη φλεβίτιδα και τους κισσούς, καθώς και για την διάνοιξη ηπατικών αποστημάτων και περιτοναίου. Επίσης, ανέπτυξε νέα μέθοδο ακρωτηριασμού ανθρώπινου μέλους και επινόησε ορθοπεδικό όργανο για στήριξη σκέλους σε περίπτωση συντριπτικού κατάγματος. Ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη διαιτολογία και εξέδωσε οδηγούς κατά της παχυσαρκίας, και διατροφής παιδιών και ηλικιωμένων.

### REFERENCES

1. Classical dictionary, Ancient authors, Greeks and Romans, New York, Harper & Brothers Publishers, 1855
2. History of Medicine from its Origin to the nineteenth century, P.V. Renourard, MD, Cincinnati, Moore, Wilstach, Keys & CO, 1856
3. Κ. Γεωργακόπουλος, Αρχαίοι Έλληνες Ιατροί. Αθήναι, 1998





## ΕΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΠΟ...

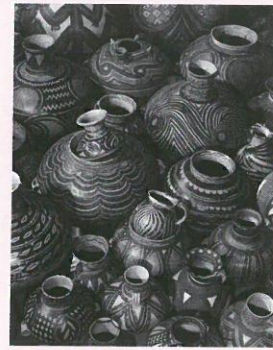
## ARTISTIC INTERVENTIONS BY...

την Κίνα

China

**Η** Κίνα έχει μια μακρά, ενδιαφέρουσα ιστορία με πλούσιες πολιτιστικές, φιλοσοφικές και δρασηκευτικές παραδόσεις. Η αρχαιολογική καταγραφή της Κίνας ξεκινά από τη Νεολιθική εποχή, και η συνεχής εξέλιξη διευκολύνει τη μελέτη της Κινεζικής ιστορίας, και καταε επέκταση της τέχνης, σε αμιγώς χρονολογική σειρά. Οι παλαιότεροι αγροτικοί οικισμοί αναπτύχθηκαν στον Κίτρινο ποταμό (Β. Κίνα) και χρονολογούνται το 5.000 π.Χ. Εκεί αναπτύχθηκε και ο πολιτισμός των Γιανγκσάο με κυρίαρχη τοποθεσία τον οικισμό Μπάνπο. Από τα ευρήματα φαίνεται η εκτεταμένη γνώση της αγγειοπλαστικής πριν την ανακάλυψη του κεραμεικού τόνου. Τα περισσότερα αγγεία προέρχονται από τάφους και είναι διακοσμημένα με μορφές ζώων και γεωμετρικά σχέδια σε κόκκινο και καστανωπό-μαύρο χρώμα σε φόντο ώχρας. Η περίοδος των Ξία (Xia, 2200-1700 π.Χ.) θεωρούνταν μυθική, αλλά ανασκαφές στην Ανιάνγκ, το 1920, φαίνεται να επιβεβαιώνουν την ύπαρξή της. Από τα ευρήματα, μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ενεπίγραφα οστά, τα οποία αποτελούν τα πιο πρώιμα κινέζικα τεχνουργήματα με γραφή. Η Δυναστεία των Σανγκ (Shang, 1700-1045 π.Χ.) ξεκινά την καταγεγραμμένη ιστορία της Κίνας με τις ιστορικές περιόδους να ονομάζονται δυναστείες. Κατά τη δυναστεία των Σανγκ αναπτύχθηκε σύστημα γραφής. Μια άλλη σημαντική εξέλιξη αυτής της περιόδου ήταν η μεταλλουργία. Ο ορείχαλκος έγινε δημοφιλές υλικό για νεκρικά αντικείμενα λόγω του υψηλού κόστους και της αντοχής του. Τα αντικείμενα Αυτά χρησιμοποιούνταν για τελετουργικούς αλλά και πρακτικούς σκοπούς π.χ. τα αγγεία περιείχαν φαγητό και ποτό για να χρησιμοποιηθούν στη μεταθάνατο ζωή. Τα αγγεία συνήθως απεικόνιζαν μορφές ζώων, και στρογγυλές ή τετραγωνισμένες σπείρες κάλυπταν τα άδεια μέρη των αγγείων.

Η επόμενη Δυναστεία είναι αυτή των Τσου (Zhou, 1045-480 π.Χ.) κατά την οποία δημιουργήθηκε μια φεουδαρχική αριστοκρατία καθώς και τάξεις εμπόρων και δημοσίων υπαλλήλων, και πραγματοποιήθηκε κοπή ορειχάλκινων νομισμάτων. Πολλά αντικείμενα δημιουργούνταν για τους πλούσιους φεουδάρχες όπως ορειχάλκινοι καθρέπτες και άλλα αντικείμενα διακοσμημένα με χρυσό και ασήμι αλλά και για τελετουργικούς σκοπούς όπως δίσκους από νεφρίτη που συχνά τοποθετούνταν σε τάφους. Άλλα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη περίοδο είναι η λάκα, ένας είδος βερνικιού για την διακόσμηση επίπλων, και ο νεφρίτης. Από τα πιο συνήθη ευρήματα στους τάφους είναι οι δίσκοι Μπι, οι οποίοι είναι λεπτά επίπεδα κυκλικά κομμάτια νεφρίτη με μια οπή στο κέντρο, το οποίο πιθανά συμβολίζει τον κύκλο του Παραδείσου. Οι δίσκοι Μπι ήταν σύμβολα κύρους και είχαν υψηλή νομισματική αξία. Την Δυναστεία των Τσου ακολουθεί μια μακρά περίοδος πολεμικών συρράξεων, η οποία ονομάζεται «Περίοδος των Μαχόμενων Βασιλείων» (Warring States Period, 480-221 π.Χ.) και κατά την οποία κατέρρευσε το φεουδαρχικό σύστημα. Σε αυτή τη περίοδο έζησαν δύο φιλόσοφοι, ο Λάο Τσε, ο ιδρυτής του Ταοισμού και ο Κομφούκιος, ο ιδρυτής του Κομφουκιανισμού. Κατά τον 1ο αιώνα μ.Χ. ο Κομφουκιανισμός έγινε το σύστημα

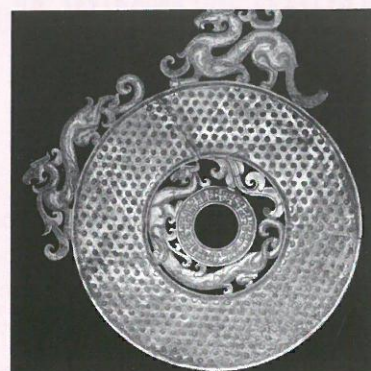


Αγγεία του πολιτισμού των Γιανγκσάο



Γκουάνγκ (δοχείο για θυσιαστήριες τελετουργίες, συνήθως σε μορφή ζώου), Δυναστεία Σανγκ, πιθανά από τη Ανιάνγκ

διακυβέρνησης της Κίνας. Η πολεμική περίοδος τελείωσε με την επικράτηση του βασιλείου των Τσιν (Qin, 221 έως το 209 π.Χ.), οι οποίοι ένωσαν όλα τα βασίλεια σε ένα κράτος. Ο αρχηγός των Τσιν, Ζενγκ, αυτοανακηρύχθηκε Πρώτος Αυτοκράτορας της Κίνας. Ο Ζενγκ υιοθέτησε τυποποιημένη γραπτή γλώσσα, μέτρα και βάρη και νομισματικό σύστημα, και είναι γνωστός για την επέκταση του Σινικού Τείχους και για το τεράστιο ταφικό σύμπλεγμα που έχτισε κοντά στην τότε πρωτεύουσα Σιάν. Ο τάφος ανακαλύφθηκε το 1974 και εμπεριέχει έναν στρατό αποτελούμενο από 7.000 στρατιώτες φυσικού μεγέθους από πηλό. Η κατασκευή αυτών των αγαλμάτων απαιτήσε έναν πραγματικό στρατό από γλύπτες και ζωγράφους καθώς και πολλά τεράστια καμίνια. Οι τεχνίτες χρησιμοποίησαν επανειλημμένως τα ίδια καλούπια για διαφορετικά μέρη των αγαλμάτων όμως ένωσαν τα μέρη σε πολλούς διαφορετικούς συνδυασμούς. Στη συνέχεια, οι αρχηγοί των Χαν ανέτρεψαν τους προκατόχους τους και πήραν την ηγεμονία ιδρύοντας την Δυναστεία των Χαν (Han, 206 π.Χ. - 220 μ.Χ.). Οι Χαν ενίσχυσαν την αριστοκρατία, επέστρεψαν γη στους γεωργούς, καθιέρωσαν αποτελεσματική συλλογή φόρων και διεύρυναν τις επαφές με τον υπόλοιπο κόσμο. Τότε, δημιουργήθηκε και ο Δρόμος του Μεταξιού. Ο Κομφουκιανισμός έγινε η επίσημη ιδεολογία, και άνθισαν η ποίηση, οι τέχνες και οι επιστήμες. Η Δυναστεία των Χαν είναι η Χρυσή Εποχή. Η τέχνη συναντάτε πλέον και σε αντικείμενα καθημερινότητας και απεικονίζει τη μυθολογία, τις λαϊκές παραδόσεις και την ιστορία. Κεραμικά μοντέλα από τάφους, δίδουν επίσης πληροφορίες για την αρχιτεκτονική της εποχής. Η Δυναστεία των Χαν έληξε με πολέμους, και τον 3ο αιώνα μ.Χ. η χώρα διαιρέθηκε περαιτέρω σε τρία βασίλεια (Βέι, Σχου, Βου). Από τον 4ο έως τον 6ο αιώνα μ.Χ. υπήρχε μια περίοδος πολιτικής ενοποίησης, η οποία ονομάζεται «Νότιες και Βόρειες Δυναστείες». Κατά την διάρκεια αυτής της δυναστείας, εισήχθη ο Βουδισμός στη Κίνα, ο οποίος γρήγορα έγινε αποδεκτός. Ένα επιχρυσωμένο ορειχάλκινο αγαλματίδιο του Σακουαμούι Βούδα (Επαρχία Χεμπεί), αποτελεί το πιο πρώιμο χρονολογίσιμο Κινέζικο Βούδα, το οποίο καλλιτεχνικά ακολουθεί τα πρωτότυπα της Γκαντάρα. Προς το τέλος της περιόδου, οι γλύπτες τροποποίησαν αυτό το στυλ της πρώιμης Κινεζικής Βουδιστικής τέχνης. Επίσης, οι λαϊκές τέχνες άνθισαν αυτή την εποχή, με τους ηγεμόνες να αναζητούν καλλιγράφους και ζωγράφους για να προσδώσουν γόητρο στις αυλές τους. Ο πιο γνωστός ζωγράφος της εποχής ήταν ο Gu Kaizhi (344-406 μ.Χ.). Η απόδοση της κινέζικης ζωγραφικής γίνεται σε μετάξι ή χαρτί (πάπυροι, φύλλα λευκάματος, βεντάλιες). Η Δυναστεία των Σουί (Sui, 589-618 μ.Χ.), αν και σύντομης διάρκειας, επανένωσε τη Κίνα. Σε αυτή τη περίοδο φτιάχτηκε το Μεγάλο Κανάλι που ένωσε την βόρεια με τη νότια Κίνα. Με τους Σουί άνθισε ο Βουδισμός και οι παραστάσεις του Βούδα μεγάλης κλίμακας. Σε ένα σύμπλεγμα που ονομάζεται Σπηλιές Λονγκμεν, 1.352 σπηλιές γέμισαν με 97.000 αγάλματα μεγέθους μινιατούρας έως κολοσσούς. Η σταθερότητα και η ευημερία που χαρακτήριζε την επόμενη Δυναστεία των Τάνγκ (Tang, 618-907 μ.Χ.) αντανakλούσε στην τέχνη και την αρχιτεκτονική. Ο κινέζικος πολιτισμός εξαπλώθηκε στην Ιαπωνία και στην Κασπία Θάλασσα. Η πρωτεύουσα Τσανγκάν, ήταν η μεγαλύτερη πόλη του κόσμου εκείνο τον καιρό και η πρώτη προσχεδιασμένη κινεζική πόλη με το παλάτι του αυτοκράτορα να βρίσκεται στην Έσω Πόλη, ένα απαγορευμένο βασιλικό σύμπλεγμα. Τα αντικείμενα τέχνης υποδεικνύουν μια εκλεπτυσμένη και κοσμοπολίτικη κοινωνία. Η τέχνη της πορσελάνης τελειοποιήθηκε και έγινε αγαπημένο υλικό για ειδώλια. Τα άλογα ήταν ιδιαίτερα δημοφιλείς αντικείμενα διότι οι αυτοκράτορες απέδιδαν υψηλή αξία στην ποιότητα των στάβλων τους. Μια άλλη σημαντική εξέλιξη στη κεραμική ήταν η σελαντόν (σταχτοπράσινη υαλώδης επίχριση). Τοιχογραφίες της εποχής σώζονται έως σήμερα. Ακολουθεί άλλη μια περίοδος πολιτικού διχασμού και εσωτερικής διαμάχης, η οποία ονομάζεται περίοδος των «Πέντε Δυναστειών και Δέκα Βασιλείων» (906-960 μ.Χ.). Αυτή η περίοδος αποτελεί την αφετηρία της χρήσης του τοπίου ως αντικεί-



Δίσκος Μπι με δράκους, Δυναστεία Τσου

μενου ζωγραφικής. Ακολουθούν οι Δυναστείες των Βόρειων Σονγκ (Song, 960-1127 μ.Χ.) και των Νότιων Σονγκ (1127-1279 μ.Χ.). Εδώ παρατηρείται μια άνθηση των τεχνών, ιδιαίτερα της λογοτεχνίας και της φιλοσοφίας. Η ζωγραφική τοπίων άνθισε με τους καλλιτέχνες να χρησιμοποιούν δεδομένα πρότυπα αισθητικής και περιεχομένου. Ένα από τα καλύτερα παραδείγματα είναι το έργο «Ταξιδιώτες στα βουνά και ποτάμια» του Fan Kuan, στα έργα του οποίου επικρατεί η φύση ενώ οι άνθρωποι και τα ζώα απεικονίζονται σε πολύ μικρά μεγέθη. Ένας από τους κυριότερους εκπροσώπους της ζωγραφικής κατά τη Δυναστεία των Νότιων Σονγκ είναι ο Ma Yuan, ο οποίος, αντίθετα με τον Fan Kuan, μειώνει τη φύση και προωθεί τον άνθρωπο. Σε υψηλό επίπεδο έφτασε και η κεραμική. Οι μορφές και οι υάλινες επιστρώσεις αυτών των κεραμικών είχαν υψηλή ποικιλομορφία και η διακόσμηση αφορούσε κυρίως τη φύση.

Ο διχασμός έληξε με την κατάκτηση ολόκληρης της Κίνας από τον Κουμπλάι Χαν, εγγονού του Τζένγκις Χαν, το 1279 (Δυναστεία Γιουάν (Yuan), 1279-1369 μ.Χ.). Το γενικότερο αίσθημα των Κινέζων ήταν ότι οι Μογγόλοι ήταν βάρβαροι και πολλοί συγγραφείς και καλλιτέχνες αυτοεξορίστηκαν. Οι καλλιτέχνες δημιούργησαν πολύ εκφραστικά και εξατομικευμένα κομμάτια, τα οποία εξέφραζαν τα συναισθήματα αποχωρισμού και εξορίας. Η εξουσία επέστρεψε στα κινέζικα χέρια με την Δυναστεία των Μινγκ (Ming, 1368-1644 μ.Χ.). Ο σεβασμός για το παρελθόν που κυριάρχησε στις τέχνες και τις επιστήμες, και στη ζωγραφική, αποτελεί ουσιαστικά μια αναβίωση του στυλ των Σονγκ. Οι αγγειοπλάστες διερεύνησαν τεχνικές που τελικά κατέστησαν δυνατή την πολύχρωμη διακόσμηση, αυξάνοντας ουσιαστικά τη ζήτηση από τους ξένους, ιδιαίτερα των κυανόλευκων πορσελάνων. Οι επίσημοι αυτοκρατορικοί ζωγράφοι δημιουργούσαν κυρίως τα πορτρέτα της βασιλικής οικογένειας και ιστορικές φιγούρες ως παραδείγματα αρετής, σοφίας ή ηρωισμού.

Τέλος, οι Μαντσού από τη Μαντσουρία, αφού κατάφεραν να επικρατήσουν έναντι των Μινγκ, ίδρυσαν την τελευταία δυναστεία, αυτή των Τσινγκ (Qing, 1644-1912 μ.Χ.). Οι Μαντσού προσαρμόστηκαν στον κινέζικο τρόπο ζωής και έγιναν γνώστες της κινέζικης τέχνης. Στην ζωγραφική παρατηρούνται δύο βασικά στυλ, το συντηρητικό, βασισμένο στους διανοούμενους της Δυναστείας των Μινγκ και το αυθεντικό, το οποίο είναι πιο ατομικό από ποτέ. Πολλοί ζωγράφοι πειραματίστηκαν με τις ακραίες επιδράσεις άφθονων ποσοτήτων μελανιού όπως ο Shitao. Ξένες επιδράσεις επίσης συναντώνται στην ζωγραφική λόγω παρουσίας Ευρωπαίων Ιησουιτών, οι οποίοι προωθούσαν τα μοντέρνα Ευρωπαϊκά στυλ ζωγραφικής στη Κίνα. Οι Κινέζοι ενώ θαύμαζαν την ευρωπαϊκή τεχνική δεξιοτεχνία, θεωρούσαν το δυτικό στυλ μη ικανοποιητικό. Στη κεραμική, οι εφιαλώσεις σε πολύ υψηλή φωτιά γίνονται πολύ δημοφιλείς. Τα χρώματα ήταν πλούσια και εξωτικά (π.χ. ροδακινί, ροζ).

## REFERENCES

1. Nashua school, [http://schools.nashua.edu/myclass/lavalleev/Art%20History%20 Pictures/ ch07/index07.html](http://schools.nashua.edu/myclass/lavalleev/Art%20History%20Pictures/ch07/index07.html)
2. Fred S. Kleiner. Gardner's Art through the Ages, Non-western perspectives, 13th Ed.



Μοντέλο σπιτιού, Δυναστεία Χαν



Μα Yuan, Σε ένα ορεινό μονοπάτι την Άνοιξη, Δυναστεία Νότιων Σονγκ

Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

# Οδηγίες για συγγραφείς

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

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

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

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

**Πρακτικά σεμιναρίων, γραπτών συμποσίων, στρογγυλών τραπεζών και κλινικοπαθολογο-ανατομικών συζητήσεων**, κατά την κρίση της 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 δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λ.π.

Αναφορούν 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.

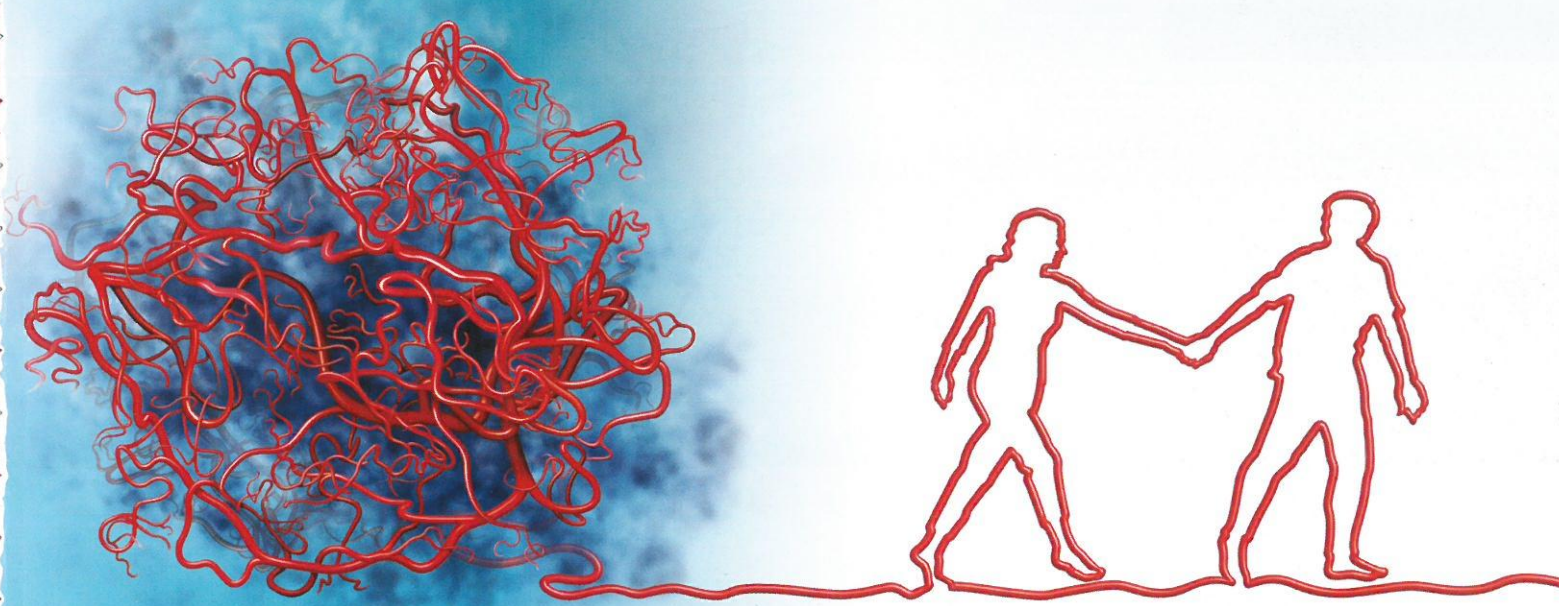
Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας Ορειβασιού 1 & Φλέμι-

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 σύντηξης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου.
6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση.
7. Οι φωτογραφίες αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή (υψηλή ανάλυση) ή σε σπλιπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα, γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι, κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

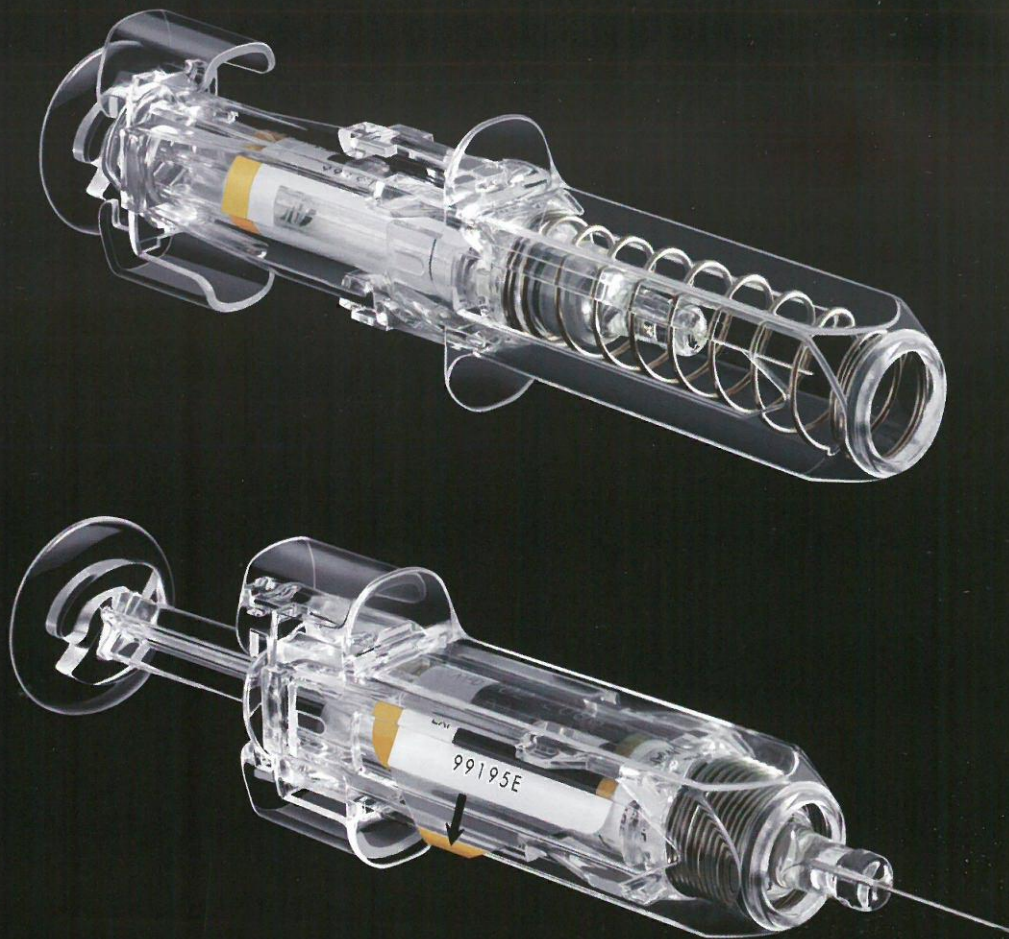


Roche (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών, 15125 Μαρούσι, Αττική

τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159

**AVASTIN<sup>®</sup>**  
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

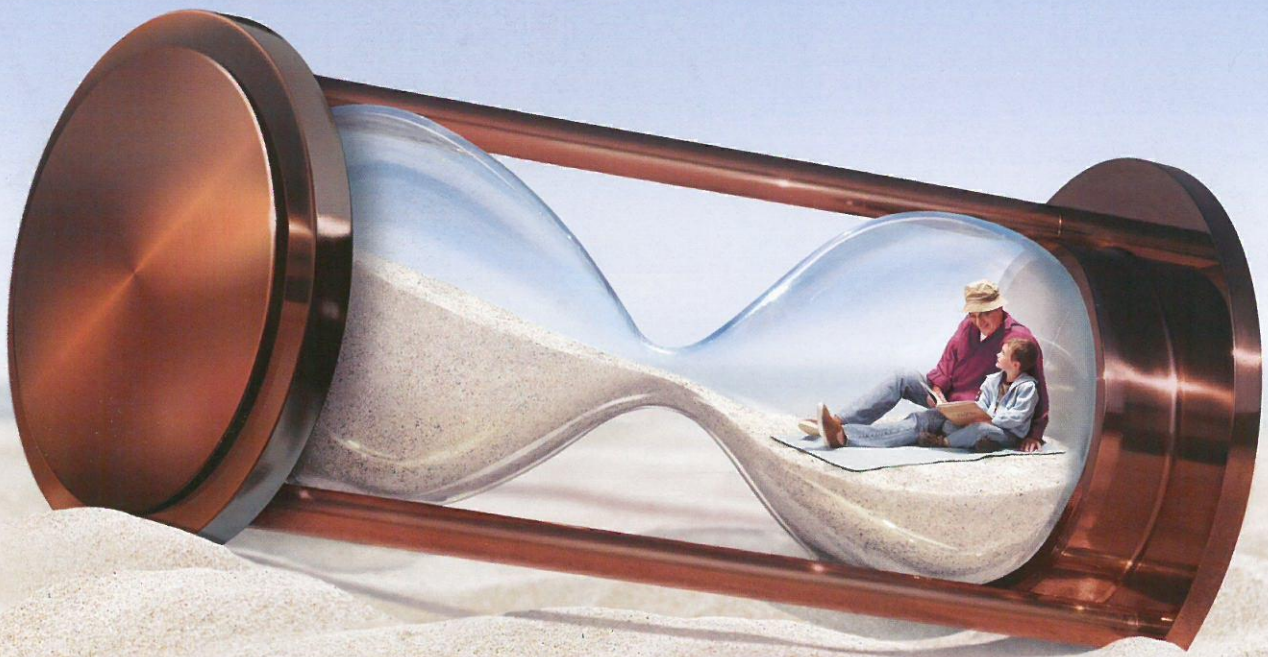
**JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.**

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000  
[www.janssen.com.gr](http://www.janssen.com.gr)

**Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF *Johnson & Johnson*

© 2011 Roche

TARCEVA 220111




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

 **Tarceva**<sup>®</sup>  
erlotinib



*We Innovate Healthcare*



**CAELYX<sup>®</sup>**  
(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](http://www.janssen.com.gr)

**janssen**   
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF *Johnson & Johnson*



