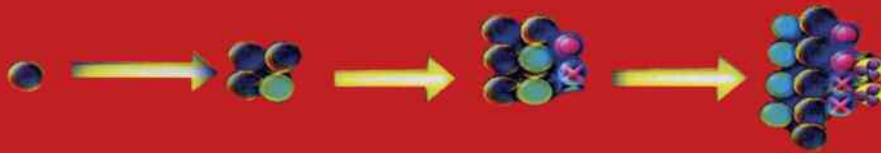


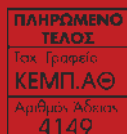
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **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.

- Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής όσον αφορά την παρηγορητική φροντίδα: προηγμένος σχεδιασμός φροντίδας
Editorial: Π.Β. Γκινόπουλος
- Η υπερθερμία στη θεραπεία του καρκίνου
Α. Γκιάφης, Χ. Αγγελιάκης, Σ. Κοκκινόπουλος, Π. Γκινόπουλος, Κ. Θεοδωροπούλου
- Πρόληψη του καρκίνου του προστάτη: αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και μελλοντικές ευκαιρίες
Π. Γκινόπουλος, Φ. Καρβελάς, Β. Αλιβιζάτος, Μ. Καλαπόδη
- Μεσεγχυματικοί όγκοι (GIST): παρουσίαση περιστατικού
Π. Καραϊσκάκης, Α. Πέτσα, Σ. Κοκκινόπουλος, Λ. Τζανάκη
- Όγκος KRUKENBERG και μύλη κύηση: παρουσίαση περιστατικού
Α. Πέτσα, Σ. Ξενογιάννης, Σ. Κοκκινόπουλος, Π. Καραϊσκάκης
- Σχέση του δείκτη σωματικής μάζας με το δείκτη μυϊκής μάζας σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα: προκαταρκτική μελέτη
Β. Αλιβιζάτος, Φ. Κατζάνης, Π. Αθανασόπουλος, Μ. Παναγίδη, Ν. Μάϊνας
- Κόσμος...Ελλάδα...Δορυφορικά



Πρωτοφανής αύξηση της επιβίωσης¹

Συνδυασμός PERJETA με Herceptin και δοσεταξέλη:
η νέα καθιερωμένη θεραπεία για το HER2+
μεταστατικό καρκίνο του μαστού²



Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).

Για την ΠΧΠ του προϊόντος ανατρέξτε στη σελ.
Για το προφίλ ασφαλείας του προϊόντος ανατρέξτε στην ΠΧΠ.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.
Perjeta 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Swain SM, 3500_PR ESMO2014
- O'Sullivan CC, Oncology 2014 March

Roche (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com
Δωρεάν γραμμή επικοινωνίας
τηλ.: 800 111 93 00 Ελλάδα / τηλ.: 800 92 668 Κύπρος

Ενίσχυση της διαδικασίας αναφορών ασφαλείας για πιθανές κήσεις όπου υπάρχει έκθεση στο Perjeta

- Το PERJETA θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του PERJETA σε εγκύους γυναίκες και η ασφαλής χρήση του PERJETA κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Εξακριβώστε την πιθανότητα εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του PERJETA. Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια λήψης του PERJETA και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του PERJETA.
- Παρακολουθήστε τις ασθενείς οι οποίες μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PERJETA ή εντός 6 μηνών μετά τη τελευταία δόση του PERJETA, για τυχόν εμφάνιση ολιγουδράμιου.
- Εάν το PERJETA χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν μία ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PERJETA ή εντός 6 μηνών μετά την τελευταία δόση PERJETA, αναφέρετε αμέσως την έκθεση στην τοπική Γραμμή Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών της Roche: Τηλεφωνικά στο 210-6166100, με Fax στο 210-6104524, ηλεκτρονικά στη διεύθυνση hellas.drugsafety@roche.com
- Θα ζητηθούν επιπρόσθετες πληροφορίες κατά τη διάρκεια μίας εγκυμοσύνης με έκθεση στο PERJETA και του πρώτου χρόνου ζωής του βρέφους. Αυτό θα δώσει στη Roche/Genentech τη δυνατότητα να κατανοήσει καλύτερα την ασφάλεια του PERJETA και να παρέχει κατάλληλες πληροφορίες στις Υγειονομικές Αρχές, στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και στους ασθενείς.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στο συνδυασμό με Perjeta είναι: διάρροια, εξάνθημα, εμπύρετη ουδεροπενία, βλεννογονίτιδα.¹ Η συχνότητα των καρδιακών ΑΕ δεν αυξήθηκε στο σκέλος του συνδυασμού με PERJETA.¹
Για περαιτέρω πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ.

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

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

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Χαράλαμπος Ασβεστόπουλος
Γραμματέας: Κατερίνα Ελ Ακρούς
Ταμίας: Παντελής Κοκκινόπουλος
Μέλη: Μαρία Σουγλήρη
Απόστολος Μπόνας
Βαίος Γιαννακόπουλος

Επιμέλεια-Μετάφραση Άρθρων: Νίκη Γούβη

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

Συντακτική Επιτροπή

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

Επιστημονική - Συμβουλευτική Επιτροπή

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

Διεύθυνση για αλληλογραφία - Γραμματεία

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

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

Board of HE.SO.P.O

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

Editing-Translation of the Articles: Niki Gouvi

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

Editorial Board

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

Scientific - Consultative Committee

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

Διαχείριση καταχωρήσεων:

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

3	Editorial Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής όσον αφορά την παρηγορητική φροντίδα: προηγμένος σχεδιασμός φροντίδας Π.Β. Γκινόπουλος
7	Κόσμος...Ελλάδα...Πορτοφολικό Άρθρο - Ανασκοπήσεις
11	Η υπερθερμία στη θεραπεία του καρκίνου Α. Γκιάφης, Χ. Αγγελιάκης, Σ. Κοκκινόπουλος, Π. Γκινόπουλος, Κ. Θεοδωροπούλου
17	Πρόληψη του καρκίνου του προστάτη: αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και μελλοντικές ευκαιρίες Π. Γκινόπουλος, Φ. Καρβελάς, Β. Αλιβιζάτος, Μ. Καλαπόδη
25	Μεσεγχυματικοί όγκοι (GIST): παρουσίαση περιστατικού Π. Καραϊσκάκης, Α. Πέτσα, Σ. Κοκκινόπουλος, Λ. Τζανάκη
31	Όγκος KRUKENBERG και μύλη κύηση: παρουσίαση περιστατικού Α. Πέτσα, Σ. Ξενογιάννης, Σ. Κοκκινόπουλος, Π. Καραϊσκάκης
37	Σχέση του δείκτη σωματικής μάζας με το δείκτη μυϊκής μάζας σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα: προκαταρκτική μελέτη Β. Αλιβιζάτος, Φ. Κατζιάνης, Π. Αθανασόπουλος, Μ. Παναγίδα, Ν. Μάϊνας
41	Η ιατρική στην Αρχαία Ελλάδα
44	Εικαστικό
56	Βιωματική Αντιμετώπιση του Καρκίνου Π.Β. Γκινόπουλος
58	Οδηγίες για τους συγγραφείς

3	Editorial Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning P.V. Ginopoulos
7	World...Greece...Satellite Articles-Reviews
11	Hyperthermia in cancer treatment A. Giasis, C.Agelakis, S. Kokkinopoulos, P. Ginopoulos, K. Theodoropoulou
17	Prevention of prostate cancer: outcomes of clinical trials and future opportunities P. Ginopoulos, F. Karvelas, V. Alivizatos, M. Kalapodi
25	Mesenchymal tumors (GIST): case report P. Karaiskakis, A. Petsa, S. Kokkinopoulos, L. Tzanaki
31	Coexistence of KRUKENBERG tumor: and molar pregnancy: case report A. Petsa, S. Ksenogiannis, S. Kokkinopoulos, P. Karaiskakis
37	Relations of body mass index with muscle mass index in patients with malignant neoplasms: preliminary study V.Alivizatos, F. Katzianis, P. Athanasopoulos, M. Panagidi, N. Mainas
41	Medicine in Ancient Greece
44	Artistic
56	Experiential Treatment of Cancer P.V. Ginopoulos
58	Instructions to authors



Editorial

Editorial

**Κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής
όσον αφορά την παρηγορητική φροντίδα:
προηγμένος σχεδιασμός φροντίδας**

**Clinical Practice Guidelines
on palliative care:
advanced care planning**

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

Ο προηγμένος σχεδιασμός της φροντίδας (ΠΣΦ) είναι μια διαδικασία αντανάκλασης και επικοινωνίας των αξιών και των επιθυμιών ενός ατόμου: σχετικά με τα μελλοντικά θέματα υγείας και τις προτιμήσεις στην προσωπική φροντίδα, σε περίπτωση όπου κάποιος καθίσταται ανίκανος να συγκαταθέσει ή να αρνηθεί την θεραπεία ή άλλη φροντίδα. Βασίζεται στις προτεραιότητες, στις πεποιθήσεις και στις αξίες ενός ατόμου και περιλαμβάνει τη λήψη του κατάλληλου χρόνου μάθησης σχετικά με τις επιλογές της φροντίδας και των υπηρεσιών για το τέλος του κύκλου ζωής, πριν ξεσπάσει η κρίση για την υγεία. Όταν κάποιος δεν μπορεί να εκφράσει τις επιθυμίες του, οι επαγγελματίες παροχής φροντίδας (π.χ. θεράποντας ιατρός, άλλοι επαγγελματίες υγείας) ή/ και άλλοι άνθρωποι (π.χ. μέλη της οικογένειας, σύζυγος) αναγκάζονται να λάβουν αποφάσεις κατά την διάρκεια μιας κρίσης, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν από τις επιθυμίες του ασθενούς. Το αποτέλεσμα του ΠΣΦ πρέπει να γράφεται σε ένα έγγραφο ή σε άλλα μέσα, ως εργαλείο

επικοινωνίας. ΟΠΣΦ μπορεί να συζητηθεί με την οικογένεια και τους φίλους, που αποτελούν ένα είδος υποκατάστατου για το πρόσωπο που παίρνει τις αποφάσεις- το πρόσωπο δηλαδή που θα παίρνει αποφάσεις όταν κάποιος δεν μπορεί να εκφράσει τις επιθυμίες του- και οι επαγγελματίες παροχής περίθαλψης (π.χ. Θεράπων γιατρός, γενικός ιατρός, άλλοι επαγγελματίες υγείας). Η συζήτηση για τον προηγμένο σχεδιασμό της φροντίδας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το πολιτιστικό υπόβαθρο, τη θρησκεία, το νομικό πλαίσιο, το εκπαιδευτικό επίπεδο, τον τύπο της προσωπικότητας, την ηλικία, τις προσωπικές εμπειρίες ζωής και θανάτου και την κατάσταση της νόσου. Στις δυτικές κοινωνίες, οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι αποφάσεις, στο τελικό κύκλο ζωής, συζητιούνται σε ποσοστό 40% - 80% των περιπτώσεων των ασθενών με καρκίνο. Διάφορα θέματα, μπορεί να είναι ο στόχος μιας διαδικασίας ΠΣΦ, τα οποία κυμαίνονται από την θεραπεία [π.χ. καρδιοπνευμονική ανάνηψη (ΚΑΡΠΑ)] και τις παρεμβάσεις φροντίδας

(π.χ. σωλήνας σίτισης) σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. αιφνίδιος θάνατος, εργατικά ατυχήματα, χρόνιες ασθένειες) αποφάσεις στο τέλος του κύκλου ζωής, όπως η εκκίνηση ή η διακοπή της θεραπείας, ο έλεγχος των συμπτωμάτων με παρηγορική καταστολή, ή ιατρικώς υποβοηθούμενο τερματισμό της ζωής (π.χ. υποβοηθούμενη αυτοκτονία, ευθανασία). Στην ογκολογία, πολλοί ασθενείς έχουν μια μακρά πορεία της νόσου, κατά την οποία μπορεί να συμβούν γεγονότα οποιασδήποτε φύσης να αγγίζουν όλα αυτά τα θέματα. Στην παρηγορική φροντίδα, πολλά από αυτά τα θέματα γίνονται πιο σημαντικά και τα ζητήματα στο τέλος του κύκλου ζωής θα πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή, για να υπάρχει γνώση σχετικά με το τι θέλει ο ασθενής σε μια συγκεκριμένη κατάσταση.

“Μη επαναφορά” (ME) είναι μια έννομη απόφαση γραμμένη είτε στον φάκελο του ασθενούς ή σε ένα νομικό έγγραφο, με σκοπό τον σεβασμό της επιθυμίας του ασθενούς να μην υποβληθεί σε ΚΑΡΠΑ ή καρδιακή υποστήριξη ζωής, αν υπάρξει καρδιακή ή αναπνευστική διακοπή. Ένας άλλος όρος είναι “επιτρέπω τον φυσικό θάνατο” (ΕΦΘ), ο οποίος εστιάζει περισσότερο σε αυτό που γίνεται και όχι σε αυτό που αποφεύγεται. Στη διαχείριση ασθενών με πολύ προχωρημένο καρκίνο ο ΕΦΘ είναι ο προτιμώμενος όρος, δεδομένου ότι παρουσιάζει ανακούφιση, αντί για ΚΑΡΠΑ ως προεπιλογή. Η αίτηση γίνεται από τον ασθενή και επιτρέπει στην ιατρική ομάδα να σεβαστεί τις επιθυμίες του ασθενούς. Ένα αίτημα ME ή ΕΦΘ δεν επηρεάζει καμία θεραπεία εκτός από εκείνες που απαιτούν διασωλήνωση ή ΚΑΡΠΑ, και δεν αποκλείει την πρόσβαση σε οποιαδήποτε κατάλληλη θεραπεία, όπως η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση, τα αντιβιοτικά και η υποστηρικτική ή παρηγορική ιατρική περίθαλψη.

Ως ιατρική θεραπεία ορίζεται η διαχείριση ή εφαρμογή διορθωτικών μέτρων σε έναν ασθενή λόγω ασθένειας ή τραυματισμού. Πριν από την έναρξη μιας ιατρικής θεραπείας, πρέπει να λαμβάνεται συγκατάθεση από τον ασθενή ή το ιθύνων πρόσωπο που λαμβάνει αποφάσεις, ο οποίος είναι νόμιμα διορισμένος να μιλήσει εκ μέρους του ασθενούς. Ένας επαγγελματίας υγείας δεν γίνεται

να αναγκαστεί ώστε να ξεκινήσει μια ιατρική θεραπεία που θεωρείται μάταιη. Η διακοπή της ιατρικής θεραπείας, μπορεί να είναι πιο δύσκολη από την έναρξη μίας θεραπείας. Η δυνατότητα να σταματήσει μια ιατρική θεραπεία θα πρέπει να συζητηθεί εκ των προτέρων, όταν υπάρξει συναίνεση για την έναρξη της θεραπείας. Εκείνη τη στιγμή, μπορεί να συμφωνηθεί ότι η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί, αν δεν είναι πλέον ωφέλιμη για τον ασθενή. Εάν η θεραπεία έχει ξεκινήσει και δεν θεωρείται πλέον οφέλιμη για τον ασθενή, μπορεί γενικά να διακοπεί, εκτός και εάν υπάρχουν συγκεκριμένα νομικά εμπόδια (υπάρχουν σε ορισμένες χώρες). Αν και η ενημερωμένη συναίνεση δεν είναι συνήθως απαραίτητη, η απόφαση θα πρέπει να συζητηθεί με τον ασθενή ή/ και με την οικογένειά του/ της. Είναι προτιμότερο να υπάρχει συμφωνία: σε μια κατάσταση κατά την οποία υπάρχει διαφωνία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητα της θεραπείας μεταξύ του προσωπικού και του ασθενούς ή/ και του ιθύνων προσώπου, η διαμεσολάβηση μπορεί να είναι απαραίτητη.

Τα συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με προσανατολισμένες στη νόσο θεραπείες και/ ή με μέτρα υποστηρικτικής ή παρηγορικής φροντίδας, τα οποία θα πρέπει να εισαχθούν νωρίς σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Εάν η προσανατολισμένη στη νόσο θεραπεία θεωρείται μάταιη, θα πρέπει να συνεχιστούν τα μέτρα φροντίδας για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και, εάν είναι αναγκαίο, να εντατικοποιηθούν. Αν ένα σύμπτωμα γίνεται ανθεκτικό στα μέτρα αντιμετώπισης των συμπτωμάτων, η παρηγορική καταστολή μπορεί να είναι μια επιλογή. Αυτό πρέπει να συζητηθεί εκ των προτέρων με τον ασθενή. Σε ορισμένες χώρες, άλλες αποφάσεις στο τέλος της ζωής (π.χ. υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία ή ευθανασία) επιτρέπονται από το νόμο, εφόσον πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Οι αποφάσεις αυτές θα πρέπει να αντιμετωπιστούν κατάλληλα μέσα σε ένα νομικό πλαίσιο, και θα πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή εκ των προτέρων. Οι προϋποθέσεις για ένα προηγμένο σχεδιασμό φροντίδας είναι οι εξής: ο ασθενής θα πρέπει να

είναι σε θέση να πάρει μια ενημερωμένη απόφαση σχετικά με την παροχή, παρακράτηση ή την απόσυρση μιας ειδικής ιατρικής θεραπείας. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι σε θέση να γράψει τις επιθυμίες ΠΣΦ σε ένα έγγραφο. Εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να γράψει, το έγγραφο μπορεί να συνταχθεί από άλλο πρόσωπο, με την παρουσία ενός ανεξάρτητου μάρτυρα και του θεράποντα ιατρού. Αυτό το έγγραφο θα πρέπει να φέρει ημερομηνία και υπογραφή από τον μάρτυρα και τον ιατρό.

Για να προωθηθεί μία καλή επικοινωνία, το περιβάλλον θα πρέπει να προσαρμοστεί στη συζήτηση, σε ένα ιδιωτικό δωμάτιο και με αρκετό χρόνο για συζήτηση. Αν συμφωνεί ο ασθενής, η οικογένεια και το ιθύνων πρόσωπο για τη λήψη αποφάσεων, μπορούν να είναι παρόντες κατά τη διάρκεια αυτής της συζήτησης. Ο ασθενής και η οικογένεια θα πρέπει να ερωτηθούν για το τι γνωρίζουν για την παρούσα κατάσταση και ο γιατρός θα πρέπει να προσπαθήσει να βρει τι προσδοκίες έχουν σχετικά με την ασθένεια και την έκβαση της θεραπείας. Οι ασθενείς με καρκίνο πάσχουν από μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια, και έχουν να αντιμετωπίσουν πολλά πράγματα: διάγνωση, πρόγνωση, θεραπευτικές αποφάσεις και επίδραση στην καθημερινή ζωή. Πώς προσεγγίζουν τα θέματα αυτά εξαρτάται από το στυλ αντιμετώπισης τους, το οποίο μπορεί να κυμαίνεται από την παρακολούθηση (που θέλουν να γνωρίζουν τα πάντα για κάθε θέμα) μέχρι και την άρνηση (που θέλουν να αρνηθούν την κατάσταση). Το είδος της αντιμετώπισης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συζητείται ο προηγμένος σχεδιασμός φροντίδας. Ωστόσο, ο προηγμένος σχεδιασμός φροντίδας θα πρέπει να συζητηθεί το συντομότερο δυνατόν με έναν ασθενή που αντιμετωπίζει μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Εάν ο ασθενής φέρει το θέμα της ΠΣΦ σε μια συζήτηση, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί από το επαγγελματικό φορέα παροχής υγειονομικής περίθαλψης. Μία άλλη στιγμή για να αναφερθεί το θέμα της ΠΣΦ, είναι όταν η κατάσταση του ασθενούς χειροτερεύει (π.χ. ανάπτυξη ανίατης ασθένειας) ή/και υπάρχει η ανάγκη για αλλαγή στρατηγικής της θεραπείας ή φροντίδας. Μερικά παραδείγματα που φέρνουν το

θέμα στην συζήτηση είναι τα εξής:

- ο καρκίνος σας έχει προχωρήσει, αλλά έχουμε ακόμα μια θεραπευτική επιλογή. Έχετε ήδη σκεφτεί τι θέλετε, αν αυτή η θεραπεία δεν λειτουργεί πια;

- Αν υπάρχει μια επείγουσα κατάσταση, έχετε ήδη σκεφτεί τι θέλετε να γίνει;

Οι ασθενείς, οι οικογένειες και τα ιθύνων πρόσωπα μπορούν να βιώσουν βαθιά συναισθήματα σε μια συζήτηση ΠΣΦ. Μπορεί να υπάρξει ανάγκη για συναισθηματική υποστήριξη από τον ιατρό και τα άλλα μέλη της ομάδας ιατρικής φροντίδας (π.χ. ψυχολόγος). Τα συναισθήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενσυναίσθηση. Μόλις ένας ασθενής εκφράζει την επιθυμία να οργανώσει προηγμένο σχεδιασμό φροντίδας, πρέπει να παρέχεται στήριξη για τη διευκόλυνση της διαδικασίας. Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τα θέματα που μπορούν να προγραμματιστούν. Αν ο ασθενής έχει συμφωνήσει σε ΠΣΦ, αυτό θα πρέπει να σημειωθεί στον φάκελο του ασθενή και μπορούν να χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένα έγγραφα.

- Εάν ένας ασθενής είναι νομικά ικανός και έχει μια κανονική συνείδηση, μπορεί να εκφραστεί η θέληση του/ της σε σχέση με τη θεραπεία και τη φροντίδα.

- Εάν ένας ασθενής είναι νομικά ανίκανος, μια γραπτή «διαθήκη ζωής» θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για τις κλινικές αποφάσεις.

- Διάφορα είδη διαθήκης ζωής μπορούν να γίνουν:

Θετική διαθήκη ζωής: σε αυτό το έγγραφο, ο ασθενής εκφράζει την επιθυμία για μια παρέμβαση (π.χ. φροντίδα άνεσης, το αίτημα να σταματήσει η υποστήριξη της ζωής σε ορισμένες περιπτώσεις, να ξεκινήσει μια διαδικασία ευθανασίας). Αυτές οι διαθήκες ζωής εκφράζουν την επιθυμία του ασθενούς, αλλά ο επαγγελματικός φορέας περίθαλψης δεν δεσμεύεται νομικά να εκτελέσει τα αιτήματα μιας θετικής διαθήκης ζωής. Αρνητική διαθήκη ζωής: σε αυτό το έγγραφο, ο ασθενής αρνείται να δεχτεί μια συγκεκριμένη παρέμβαση [π.χ. ΚΑΡΠΑ, τεχνητή διατροφή (σίτιση από σωλήνα) ή τεχνητή ενυδάτωση (π.χ. υγρά)]. Ένα τέτοιο έγγραφο είναι νομικά δεσμευτικό για τον επαγγελματία παροχής

φροντίδας αφού ο ασθενής αρνείται τη συναίνεση για μια συγκεκριμένη διαδικασία. Ο επαγγελματίας παροχής υπηρεσιών δεν είναι υποχρεωμένος να αναζητήσει μια αρνητική διαθήκη ζωής, και σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, ο επαγγελματικός φορέας παροχής φροντίδας είναι σε θέση να εκτελέσει μια ΚΑΡΠΑ. Στην περίπτωση κατά την οποία ο κώδικας ΕΦΘ/ ΜΕ αποφασίζεται, πρέπει να συνταχθεί ένα έγγραφο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, διαφορετικοί κωδικοί (0-3) δίνονται στον κώδικα ΕΦΘ/ ΜΕ, αλλά είναι απλώς διαθήκες ζωής ή ιατρικές αποφάσεις. Όλα αυτά τα έγγραφα θα πρέπει να διατεθούν για συμβουλές από άλλους επαγγελματίες υγείας, σε περίπτωση που ο θεράπων ιατρός δεν είναι διαθέσιμος (π.χ. ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς).

Η στρατηγική ΠΣΦ είναι μια δυναμική διαδικασία. Θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά και, ιδιαίτερα όταν η νόσος εξελίσσεται, μπορούν να προστεθούν στο σχέδιο επιπλέον προϋποθέσεις. Αυτό θα πρέπει να καταγράφεται στον φάκελο του ασθενή. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Χάρτη για τα δικαιώματα των ασθενών, κάθε άνθρωπος έχει τα ακόλουθα δικαιώματα:

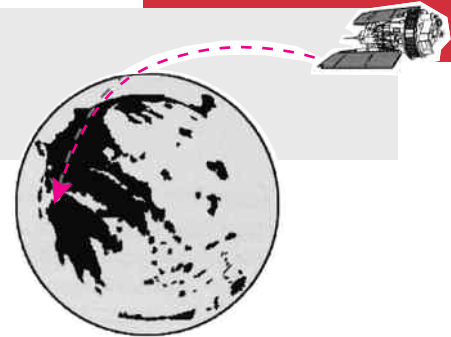
- Δικαίωμα στην πληροφόρηση σχετικά με την κατάσταση της υγείας. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες για τον ασθενή-προσαρμοσμένες, λαμβάνοντας υπόψη τα θρησκευτικά, εθνικά ή γλωσσικά στοιχεία του ασθενούς. Ένας ασθενής έχει επίσης το δικαίωμα να αρνηθεί την παροχή πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση της υγείας.
- Δικαίωμα στην ενημερωμένη συγκατάθεση. Ο ασθενής έχει το δικαίωμα να έχει πρόσβαση σε όλες τις πληροφορίες που θα μπορούσαν να τον ενεργοποιήσουν/ να συμμετάσχει ενεργά στις αποφά-

σεις που αφορούν την υγεία: οι πληροφορίες αυτές αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για οποιαδήποτε διαδικασία και για τη θεραπεία. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να δώσει στον ασθενή όλες τις πληροφορίες σε σχέση με μία θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των συναφών κινδύνων και ταλαιπωριών, τις παρενέργειες και τις εναλλακτικές λύσεις. Ένας ασθενής έχει το δικαίωμα να αρνηθεί την ιατρική περίθαλψη και να αλλιάξει την γνώμη του/ της κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αρνούμενος τη συνέχισή της.

- Όταν, σε κατάσταση έκτακτης ανάγκης, δεν μπορεί να επιτευχθεί η κατάλληλη συναίνεση, κάθε ιατρικώς αναγκαία επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί αμέσως για να ωφεληθεί η υγεία ενός ατόμου. Ωστόσο, ακόμη και σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να καταβάλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για να καθορίσουν ποιες είναι οι επιθυμίες του ασθενούς.

- Δικαίωμα στην προστασία και εμπιστευτικότητα της ιδιωτικής ζωής. Κάθε άτομο έχει το δικαίωμα του εμπιστευτικού χαρακτήρα των προσωπικών πληροφοριών, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση της υγείας του και δυνητικές διαγνωστικές ή θεραπευτικές διαδικασίες, καθώς και την προστασία της ιδιωτικής ζωής κατά την εκτέλεση διαγνωστικών εξετάσεων, επισκέψεων σε ειδικούς και ιατρικών/ χειρουργικών θεραπειών σε γενικές γραμμές.

Εν κατακλείδι, προσωπικά η εφαρμογή της ευθανασίας δεν με βρίσκει σύμφωνο. Οι γιατροί δεν είναι ηθικά υποχρεωμένοι να παρέχουν τεχνικές ή θεραπείες που, κατά την επαγγελματική τους κρίση, δεν προσφέρουν μια εύλογη πιθανότητα να επωφεληθεί ο ασθενής.



Μ. Σουγλήρη, Σ. Κοκκινόπουλος, Τ. Κοκκινόπουλος,
Β. Γιαννακόπουλος, Π. Γκινόπουλος, Κ. Θεοδωροπούλου

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

Όπου η γενετική ανάλυση των όγκων αδυνατεί να δώσει λύση για όποια θεραπευτική προσέγγιση, τότε η φαρμακολογική ανάλυση-διαλογή του όγκου, π.χ τεστ ευαισθησίας, μπορεί συμπληρωματικά να εμφανίσει τις νέες αντιστάσεις του όγκου.



Μια νέα πλατφόρμα ελέγχου χρησιμοποιώντας κυτταρική καλλιέργεια άμεσα από τα δείγματα βιοψίας του όγκου μπορεί να οδηγήσει σε πραγματικά εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές που θα κινηθούν γύρω από το πρόβλημα της ανθεκτικότητας της θεραπείας, η οποία περιορίζει την αποτελεσματικότητα της τρέχουσας στοχευμένης φαρμακοθεραπείας. Τα δείγματα ελέγχου που προέρχονται από ανθεκτικούς στη θεραπεία όγκους έναντι ενός πάνελ των σημερινών και των δυνητικών στοχευμένων φαρμάκων θεραπείας εντόπισαν προηγουμένως άγνωστους μηχανισμούς αντοχής, πολλοί από τους οποίους δεν θα μπορούσαν να βρεθούν με προσδιορισμό της αλληλουχίας του γονιδίου.

"Η γενετική ήταν εξαιρετικά χρήσιμη για την καθοδήγηση της θεραπείας, αλλά σε πολλές περιπτώσεις η γενετική του όγκου είναι ασαφής ή δεν αποκαλύπτει μια μετάλλαξη που να πληροφορεί για μια θεραπευτική στρατηγική», λέει ο Jeffrey Engelman, MD, PhD, συν-κύριος συγγραφέας της έκθεσης.

«Αυτές οι λειτουργικές φαρμακολογικές μελέτες μπορούν να ταυτοποιήσουν αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές, ακόμη και όταν η γενετική αποτύχει να το πράξει».

Ενώ η χρήση των φαρμάκων που στοχεύουν στις γενετικές αλλαγές που προωθούν την ανάπτυξη του όγκου προκαλεί υφέσεις και δίνει σε πολλούς ασθενείς σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα, σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις τα αποτελέσματα είναι προσωρινά, διότι η αντίσταση εμφανίζεται σε ένα ή δύο χρόνια. Αντίσταση αναπτύσσεται είτε μέσω δευτερευουσών μεταλλάξεων που μπλοκάρουν τη δράση του αρχικού φαρμάκου στο μόριο στόχο είτε μέσω της ενεργοποίησης μιας δευτερεύουσας οδού που μεταφέρει μοριακά σήματα που υποστηρίζουν την ανάπτυξη του όγκου. Προηγούμενες προσπάθειες για τη μελέτη των μηχανισμών αντίστασης - είτε με επαγωγή αντίστασης στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας καθιερωμένες κυτταρικές γραμμές είτε με ανίχνευση νέων μεταλλάξεων σε ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα - έχουν σημαντικούς περιορισμούς.

Η προσέγγιση που αναπτύχθηκε από την ομάδα του MGH Κέντρου Καρκίνου συνδυάζει γενετική ανάλυση των ανθεκτικών όγκων με φαρμακολογική διαλογή - δοκιμή κυτταρικών γραμμών που καλλιεργούνται απευθείας από δείγματα όγκου των ασθενών έναντι μιας ομάδας φαρμάκων που στοχεύουν μόρια ή αντιδράσεις που εμπλέκονται με την ανάπτυξη των κυττάρων και την επιβίωση. Χρησιμοποιώντας νέα τεχνολογία που διευκολύνει την ανάπτυξη των κυτταρικών γραμμών από

δείγματα ασθενών, οι ερευνητές ήταν σε θέση να δημιουργήσουν 24 βιώσιμες γραμμές από ανθεκτικούς όγκους των πνευμόνων των ασθενών. Κάθε κυτταρική γραμμή ελέγχθηκε έναντι ενός πίνακα 76 στοχευμένων φαρμάκων - 17 εκ των οποίων είναι εγκεκριμένα από τον FDA και τα υπόλοιπα 59 σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης - και μόνη της και σε συνδυασμό με το φάρμακο πρώτης γραμμής στην οποία ο όγκος είχε καταστεί ανθεκτικός.



Η φαρμακολογική πλατφόρμα εφαρμόστηκε σε αμφότερες τις 24 γραμμές που λαμβάνονται από τον ασθενή και σε άλλες 36 εγκαθιδρυμένες σειρές στις οποίες η αντίσταση είχε αναπτυχθεί στο εργαστήριο. Στις πέντε εγκαθιδρυμένες σειρές με γνωστούς μηχανισμούς αντίστασης, η φαρμακολογική απεικόνιση προσδιόριζε επακριβώς τα φάρμακα που στοχεύουν τη γνωστή τροχιά πα-

ράκαμψης, γεγονός που επιβεβαίωσε την χρησιμότητα της στρατηγικής. Όταν η προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για την αξιολόγηση ενός μεγάλου πάνελ ανθεκτικών κυτταρικών γραμμών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που καθορίζονται από τις βιοψίες των ασθενών, τουλάχιστον ένας αποτελεσματικός συνδυασμός - ένα δευτερεύον φάρμακο που αποκατέστησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας πρώτης γραμμής - ταυτοποιήθηκε σε 45 από τις 55 γραμμές στις οποίες ο μηχανισμός ανθεκτικότητας ήταν άγνωστος.

Αρκετά από αυτά τα "χτυπήματα" προσδιόρισαν μηχανισμούς αντοχής που δεν θα είχαν ανιχνευθεί με γενετική ανάλυση. Για παράδειγμα, η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου αναστολής της ανάπτυξης του υποδοχέα ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 3 (FGFR3), για την αποκατάσταση της ευαισθησίας της EGFR αναστολής, ήταν η πρώτη αναφερόμενη απόδειξη της εμπλοκής του εν λόγω μορίου στην αντίσταση της θεραπείας. Σε μία άλλη κυτταρική γραμμή προερχόμενη από ασθενή, η προσθήκη ενός αναστολέα MEK αποκατέστησε την ευαισθησία της θεραπείας των καρκινικών κυττάρων που οφειλόταν σε ALK μεταλλάξεις. Η γενετική ανάλυση της εν λόγω κυτταρικής γραμμής αποκάλυψε τόσο μία μετάλλαξη που είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί το MEK μονοπάτι όσο και μια άλλη μετάλλαξη που επηρεάζει ένα ένζυμο που ονομάζεται JAK3. Αλλά μόνο η φαρμακολογική απεικόνιση ήταν σε θέση να προσδιορίσει ότι η ανθεκτικότητα παρέχεται από την μετάλλαξη MEK, επειδή οι JAK αναστολές δεν αποκατέστησαν την ευαισθησία της κυτταρικής γραμμής στην ALK αναστολή.

Μολονότι ο συνδυασμός αναστολέων MEK και ALK ήταν αποτελεσματικός μόνο σε αυτό το δείγμα σε έναν ασθενή, πολλοί άλλοι ALK-θετικοί όγκοι επανα-ευαισθητοποιήθηκαν με φάρμακα που αναστέλλουν τα SRC ένζυμα, ακόμη και αν ήταν παρούσες μεταλλάξεις που δεν σχετίζονταν με το SRC. Περαιτέρω στοιχεία έδειξαν ότι η ALK αναστολή οδήγησε σε ενεργοποίηση των SRC-ελεγχόμενων μονοπατιών που προωθούσαν την αντίσταση και ότι ο συνδυασμός ALK και SRC αναστολέων ως θεραπεία πρώτης γραμμής θα μπορούσε να καθυστερήσει την εμφάνιση της αντίστασης. Η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού καταδείχθηκε σε πολλαπλά μοντέλα ποντικού.

«Περιμέναμε ότι οι αποτελεσματικοί συνδυασμοί θα ήταν ειδικοί έναντι συγκεκριμένων κυτταρικών σειρών και όχι γενικά ενεργοί, και αυτό είναι σε μεγάλο βαθμό αυτό που βρήκαμε," λέει ο Cyril Benes, PhD, του Κέντρου Καρκίνου MGH, επίκουρος καθηγητής της Ιατρικής στο Harvard Medical School, συν-κύριος συγγραφέας της έκθεσης. «Η ευρεία δραστηριότητα του συνδυασμού των ALK και SRC αναστολέων σε όλα τα ALK-καθοδηγούμενα μοντέλα, υποδεικνύει ότι αυτός

μπορεί να είναι ένας κοινός, ανύποπτος μηχανισμός αντίστασης. Μπορέσαμε να επικυρώσουμε τέσσερις από αυτούς τους συνδυασμούς σε ζωικά μοντέλα, αλλά πολλά περισσότερα υποδείχθηκαν διαμέσου των κυτταρικών γραμμών που εξετάσαμε".

Η ομάδα εργάζεται τώρα για την ανάπτυξη τεχνολογιών - συμπεριλαμβανομένων της βιοψίας και της καλλιέργειας των διαδικασιών που θα αποφέρουν αρκετά κύτταρα στην οθόνη μέσα σε λίγες εβδομάδες από την βιοψία του ασθενούς - που θα μπορούσαν να είναι πρακτικές για την ενσωμάτωση φαρμακολογικής διαλογής στην κλινική πρακτική. "Αυτή η οθόνη ήταν τόσο αποτελεσματική που πιστεύουμε ότι αξίζει μια σοβαρή προσπάθεια για την ανάπτυξη της τεχνολογίας για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την εξατομικευμένη θεραπεία», λέει ο Engelman, αναπληρωτής καθηγητής Ιατρικής του Laurel Schwartz.

Cancer/Oncology, 18/10/2014

Μελέτη βρίσκει σημαντικά οφέλη για την πρόληψη του καρκίνου με υψηλότερη κατανάλωση λιπαρών ψαριών



Παρόλο που αρκετές πρόσφατες μελέτες αμφισβήτησαν τη μακροχρόνια πεποίθηση σχετικά με τα οφέλη μιας διατροφής πλούσιας σε λιπαρά οξέα ωμέγα-3, αυτή η νέα μελέτη, PharmD, με επικεφαλής τον επιστήμονα James J. DiNicolantonio του Saint Luke's Mid America Heart Institute Cardiovascular Research, παραθέτει αδιάσειστα στοιχεία ότι η κατανάλωση των

σωστών ειδών λιπαρών ψαριών, στη σωστή ποσότητα, και ο σωστός τρόπος προετοιμασίας τους, μπορεί στην πραγματικότητα να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης αδενοκαρκινωμάτων στο σώμα, έναν κοινό τύπο καρκινικού όγκου. Ένα υψηλό ποσοστό των καρκίνων, που παρουσιάζεται στο μαστό, τον προστάτη, το πάγκρεας, το παχύ έντερο, και το υπόλοιπο του γαστρεντερικού συστήματος, αποτελείται από αδενοκαρκινώματα. Η μελέτη, με τίτλο "A Higher Dietary Ration of Long-Chain Omega-3 to Total Omega-6 Fatty Acids for Prevention of COX-2-Dependent Adenocarcinomas," παρουσιάζεται στο περιοδικό Διατροφή και Καρκίνος: ένα διεθνές περιοδικό, δημοσιευμένο από το Routledge. Η πρόσφατη απόδειξη των συγγραφέων ότι η καθημερινή χαμηλή δόση ασπιρίνης για τη μείωση του κινδύνου για αδενοκαρκινώματα, οφείλεται στην ικανότητά της να μειώνει αρκετά την δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), ένα ένζυμο το οποίο συμβάλλει σημαντικά στην γένεση και την εξέλιξη των αδενοκαρκινωμάτων. Επίσης, οι συγγραφείς προτείνουν ότι μια άφθονη διαιτητική πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών, κάτιπου εξέχει στα λιπαρά ψάρια, θα μπορούσε επίσης να αναμένεται πως θα μειώσει την δραστηριότητα της COX-2, και με αυτόν τον τρόπο να μειώσει τον κίνδυνο για αδενοκαρκινώματα.

Οι συγγραφείς τονίζουν ότι δεν είναι μόνο η ποσότητα των ψαριών που καταναλώνονται καθημερινά, αλλά και η φύση αυτών των ψαριών, και το πώς είναι διατηρημένα ή μαγειρεμένα, κάτι που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην πιθανότητα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, μέσα από την διατροφή με ψάρια. "Ένας εύκολος τρόπος για να δείτε το όφελος των ωμέγα-3 είναι να δούμε την Ιταλία," είπε ο Δρ. Di Nicolantonio. "Το βασικό έλαιο

που χρησιμοποιείται στη μαγειρική και ως σάλτσα σαλάτας στην Ιταλία είναι το ελαιόλαδο, το οποίο είναι αρκετά χαμηλό σε ωμέγα-6. Εν τω μεταξύ, τα ψάρια, τα οποία έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 - αποτελούν βασική τροφή στην ιταλική διατροφή- και αυτό το ψάρι είναι σπάνια διατηρημένο με αλάτι, ή τηγανητό. Σε ιταλικές μελέτες, άτομα που κατανάλωναν ψάρια τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα σε σύγκριση με εκείνους που έτρωγαν ψάρι λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα, βρέθηκαν να είναι σε σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για



έναν αριθμό καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου των ωοθηκών, του ενδομητρίου, του φάρυγγα, του οισοφάγου, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του ορθού, και του παγκρέατος». Οι συγγραφείς εστιάζουν επίσης σε αρκετές πρόσφατες μελέτες, στις οποίες αναφέρεται η τακτική κατανάλωση ιχθυελαίου, κάτι που μετέπειτα σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου, του μαστού και

του προστάτη, σε εκείνους που λαμβάνουν τέτοια συμπληρώματα. Και μια πρόσφατη μελέτη από το Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον, η οποία εκτιμά την συνολική ωμέγα-3 πρόσληψη των θεμάτων της και από τα δύο, ψάρια και συμπληρώματα, διαπίστωσε ότι η πρόσληψη υψηλής περιεκτικότητας σε ωμέγα-3 συσχετίστηκε με 23% μείωση της συνολικής θνησιμότητας του καρκίνου. Πράγματι, η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε εκείνους με υψηλότερη πρόσληψη ωμέγα-3. Οι συγγραφείς παρατήρησαν επίσης, ότι η COX-2 εκφράζεται σημαντικά σε προ-κακοήθη και προκαρκινικές καταστάσεις, αλλά η έκφρασή της μερικές φορές χάνεται καθώς οι καρκίνοι ωριμάζουν. Αυτός μπορεί να είναι ο λόγος που η αναστολή COX-2 (μέσω της αυξημένης ωμέγα-3 πρόσληψης) φαίνεται να έχει μεγαλύτερη δυναμική για την πρόληψη του καρκίνου, από ό, τι για τη θεραπεία του καρκίνου.

Nutrition/ Diet, 14/11/2014

Η ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

¹Α. Γκιάφης, ²Χ. Αγγελιάκης,
³Σ. Κοκκινόπουλος, ⁴Π. Γκινόπουλος,
⁵Κ. Θεοδωροπούλου

¹Ουρολογικό Τμήμα. Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

²Χειρουργικό Τμήμα. Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

³Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματά»

⁴ΜΧΜΘ-Ογκολογικό Τμήμα. Γ.Ν.Π.

«Ο Άγιος Ανδρέας»

⁵Φυσικός, υπό εξέλιξη Master στην Ιατρική Φυσική, Πανεπιστήμιο Πατρών

HYPERTHERMIA IN CANCER TREATMENT

¹A. Giasfis, ²C. Agelakis, ³S. Kokkinopoulos,
⁴P. Ginopoulos, ⁵K. Theodoropoulou

¹Dept of Urology, General Hospital of Agrinio

²Dept. of Surgery, General Hospital of Agrinio

³Radiology Dept, General Hospital of Athens, "G. Gennimatas"

⁴Dept. of Clinical Oncology, General Hospital of Patras "St Andreas"

⁵Physicist, ongoing Master in Medical Physics, University of Patras

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερθερμία είναι μια μέθοδος θεραπείας του καρκίνου στην οποία ο ιστός του σώματος εκτίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες (έως 45°C) ώστε να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα. Η υπερθερμία χρησιμοποιείται σύγχρονα με άλλες μορφές θεραπείας, όπως ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. Αρκετές μέθοδοι της υπερθερμίας είναι επί του παρόντος υπό μελέτη, συμπεριλαμβανομένων της τοπικής (local hyperthermia), περιφερειακής (regional hyperthermia), και ολοσωματικής (whole-body hyperthermia) υπερθερμίας. Πολλές κλινικές δοκιμές (ερευνητικές μελέτες) διεξάγονται για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υπερθερμίας.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, θεραπεία, υπερθερμία.

ABSTRACT

Hyperthermia is a type of cancer treatment in which body tissue is exposed to high temperatures (up to 45°C) to damage and kill cancer cells. Hyperthermia is used simultaneously with other forms of cancer therapy, such as radiation therapy and chemotherapy. Several methods of hyperthermia are currently under study, including local, regional, and whole-body hyperthermia. Many clinical trials (research studies) are being conducted to evaluate the effectiveness of hyperthermia.

Key words: cancer, treatment, hyperthermia.

Εισαγωγή

Η υπερθερμία (που ονομάζεται επίσης θερμική θεραπεία ή θερμοθεραπεία) είναι μια μέθοδος θεραπείας του καρκίνου στην οποία ο ιστός του σώματος εκτίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες (έως 45 ° C). Η έρευνα έχει δείξει ότι οι υψηλές θερμοκρασίες δύναται να καταστείλουν, να υποτρέψουν ή να νεκρώσουν τα καρκινικά κύτταρα, συνήθως με ελάχιστη βλάβη σε φυσιολογικούς ιστούς¹. Μέσω της υπερθερμίας, καταστέλλοντας τα καρκινικά κύτταρα και αλλοιώνοντας τις ενδοκυττάρια πρωτεϊνικές και ενζυμικές δομές ή υποδοχείς οδηγώντας σε απόπτωση, δύναται μάζες να οδηγηθούν σε συρρίκνωση ή εξαφάνιση. Η υπερθερμία είναι υπό μελέτη σε κλινικές δοκιμές και δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Η υπερθερμία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες μορφές θεραπείας καρκίνου, όπως ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία^{1,3}. Η υπερθερμία μπορεί να καταστήσει καρκινικά κύτταρα πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία ή να ενεργοποιήσει περαιτέρω άλλα καρκινικά κύτταρα τα οποία δεν μπόρεσε από μόνη της η ακτινοβολία ή η χημειοθεραπεία να επηρεάσει. Όταν η υπερθερμία και η ακτινοθεραπεία συνδυάζονται, δίδονται συχνά μέσα σε μία ώρα η μία από την άλλη. Η υπερθερμία επίσης ενισχύει τις φαρμακολογικές δράσεις κυτ-

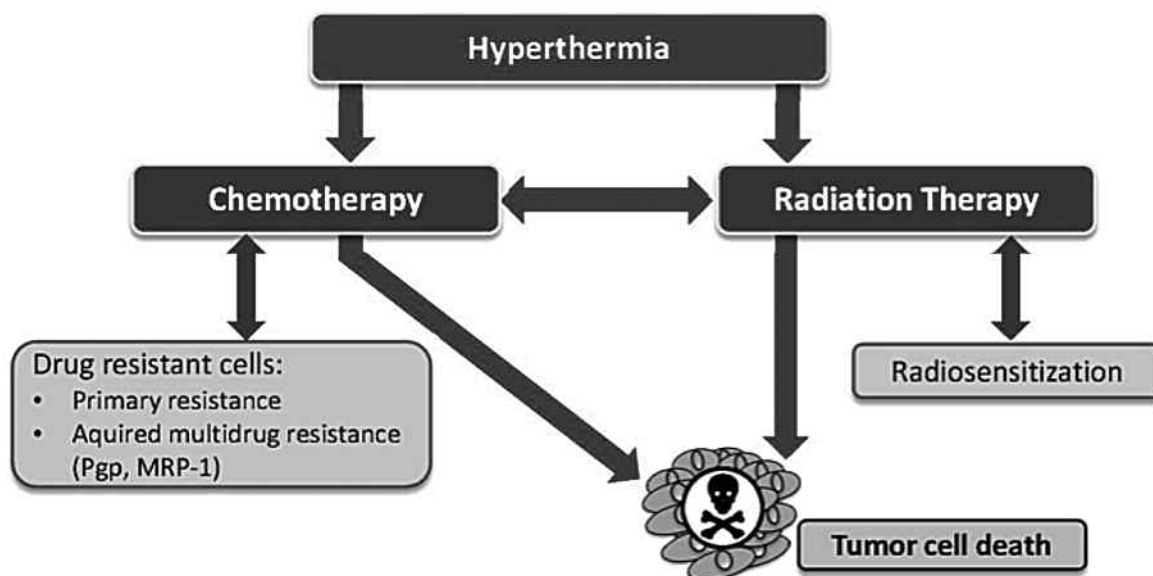
ταροστατικών φαρμάκων με πολύ καλή σε ορισμένους ιστούς μέχρι τώρα συνέργεια. Πολλοί αριθμοί κλινικές δοκιμές έχουν μελετήσει την υπερθερμία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και / ή χημειοθεραπεία. Αυτές οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην θεραπεία πολλών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του σαρκώματος, του μελανώματος και των καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου, του εγκεφάλου, των πνευμόνων, του οισοφάγου, του μαστού, της ουροδόχου κύστεως, του ορθού, του ήπατος, της σκωληκοειδούς απόφυσης, του τραχήλου της μήτρας, και περιτοναϊκού (μεσοθηλίωμα)^{1,3-7}. Πολλές από αυτές τις μελέτες, αλλά όχι όλες, έχουν δείξει μια σημαντική μείωση του μεγέθους του όγκου όταν η υπερθερμία συνδυάζεται με τις προαναφερθείσες θεραπείες^{1,3,6,7}. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόλυτη ταύτιση των μελετών όσον αφορά την αύξηση της επιβίωσης.

Διαφορετικές μέθοδοι υπερθερμίας

Αρκετές μέθοδοι της υπερθερμίας είναι επί του παρόντος υπό μελέτη, συμπεριλαμβανομένων της τοπικής, της περιφερειακής, και της ολοσωματικής υπερθερμίας^{1,3-9}.

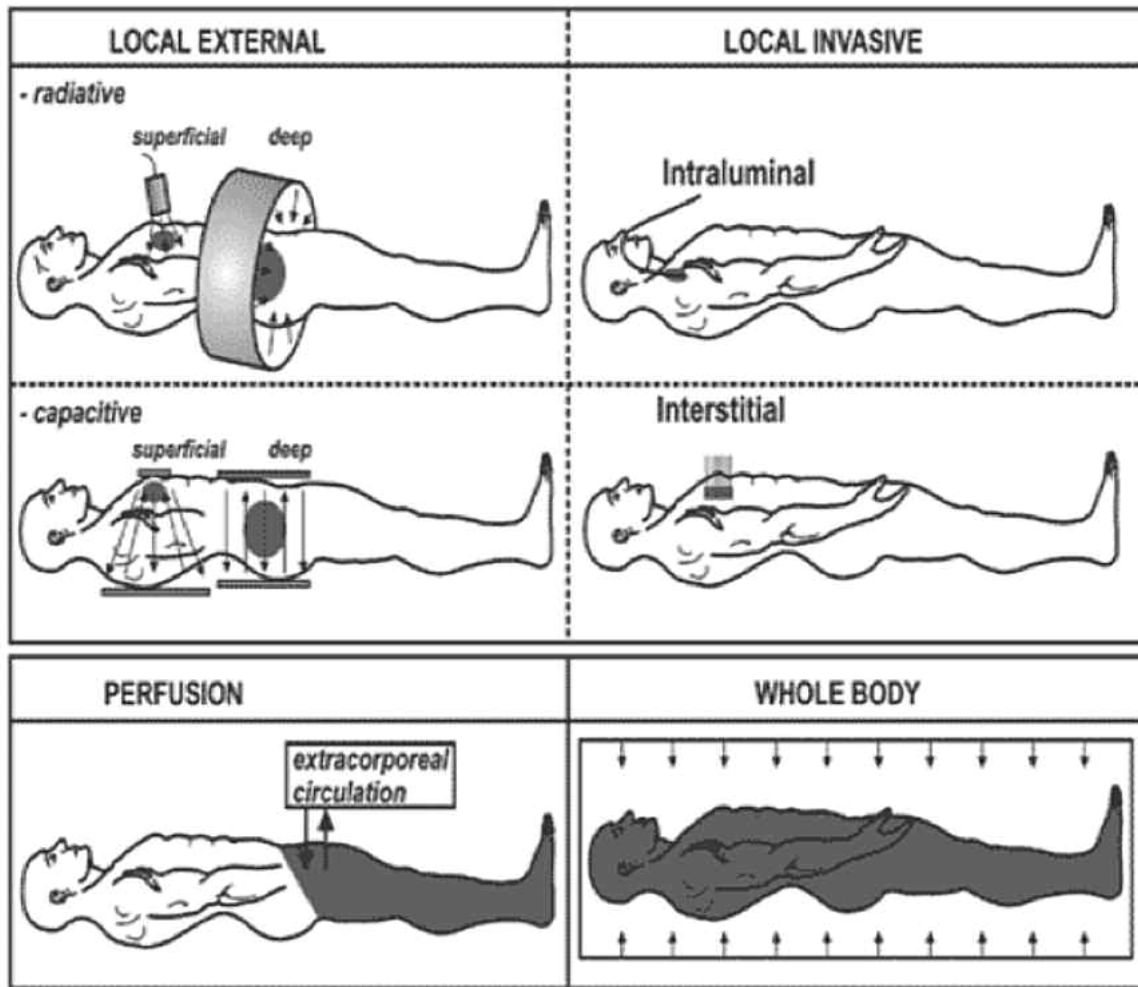
Τοπική υπερθερμία

Στην τοπική υπερθερμία, η θερμότητα εφαρμόζε-



Συνδυασμός υπερθερμίας με χημειοθεραπεία και ραδιοθεραπεία

HYPERTHERMIA TECHNIQUES



Τεχνικές υπερθερμίας

ται σε μια μικρή περιοχή, όπως σε έναν όγκο, με τη χρήση διαφόρων τεχνικών που παρέχουν ενέργεια για τη θέρμανση του όγκου. Διαφορετικοί τύποι ενέργειας μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εφαρμογή θερμότητας, συμπεριλαμβανομένων α)των μικροκυμάτων, β)των ραδιοσυχνότητων και γ)των υπερήχων.

Ανάλογα με τη θέση του όγκου, υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις για τοπική υπερθερμία:

- Εξωτερικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία όγκων που είναι μέσα ή ακριβώς κάτω από το δέρμα.
- Ενδοαυλικές μέθοδοι ή μέθοδοι κοιλοτήτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία όγκων εντός ή πλησίον των κοιλοτήτων του σώ-

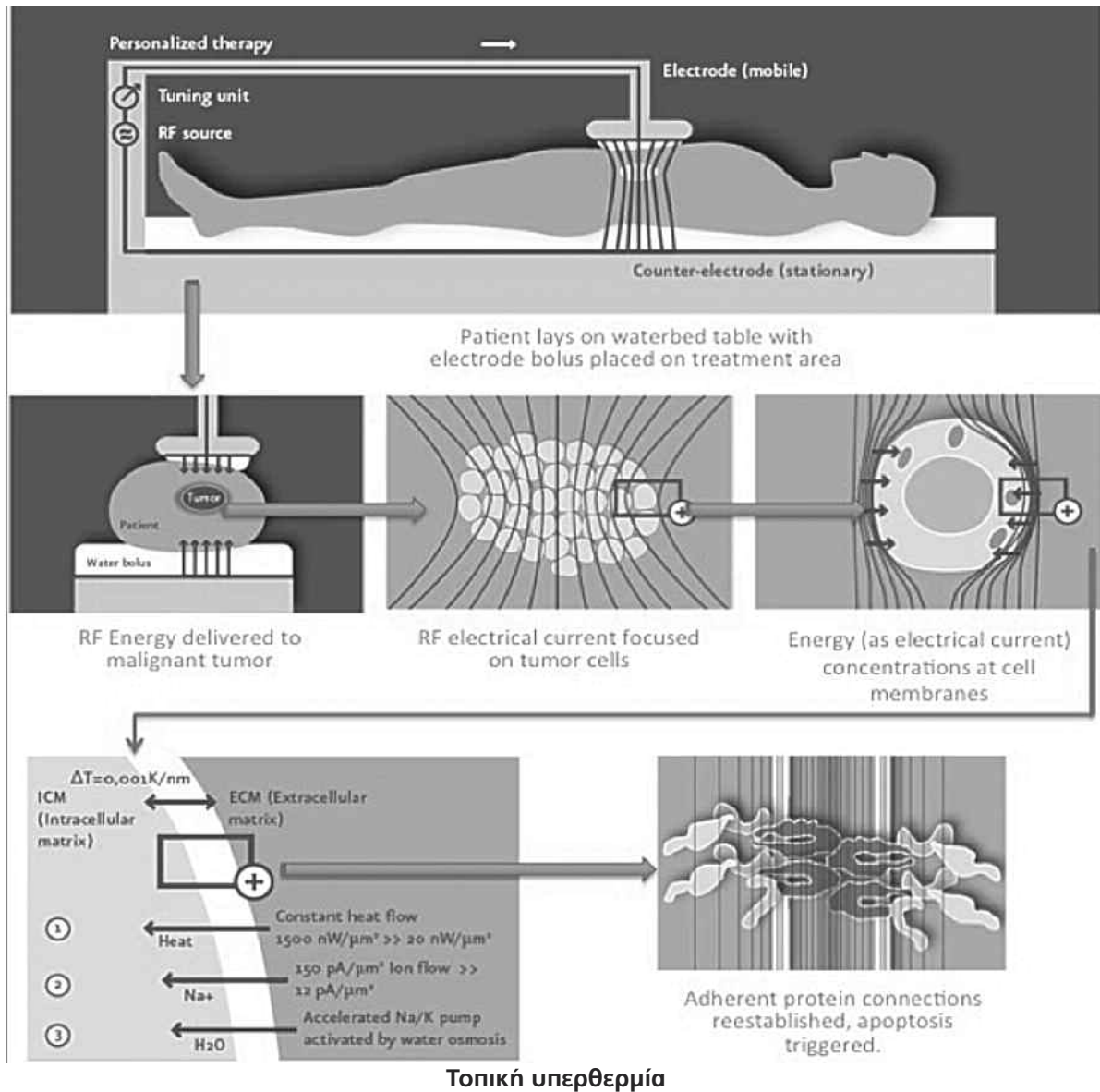
ματος, όπως του οισοφάγου ή του ορθού.

- Οι ενδιάμεσες τεχνικές χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία όγκων βαθιά μέσα στο σώμα, όπως είναι οι όγκοι του εγκεφάλου. Αυτή η τεχνική επιτρέπει να θερμανθεί ο όγκος σε υψηλότερες θερμοκρασίες από τις εξωτερικές τεχνικές.

Περιφερειακή υπερθερμία

Στην περιφερειακή υπερθερμία, διάφορες προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θέρμανση μεγάλων περιοχών του ιστού, όπως μιας κοιλότητας του σώματος, ενός οργάνου, ή των άκρων.

- Προσεγγίσεις για τους εν τω βάθος ιστούς μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία καρκίνων

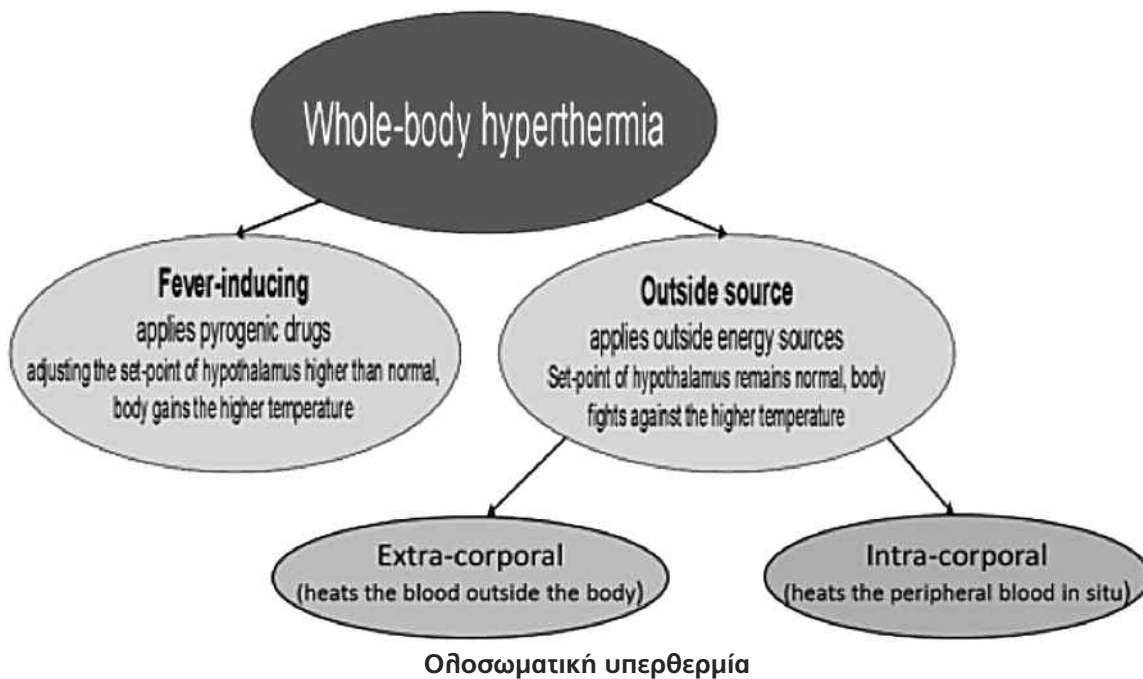


εντός του σώματος, όπως του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.

- Ειδικές τεχνικές συνδυασμού ή μη με φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του καρκίνου στα άνω και κάτω άκρα ή στοχεύοντας όργανα, όπως το ήπαρ ή τους πνεύμονες.
- Η υπερθερμία μπορεί να εφαρμοστεί και ενδοπεριτοναϊκά, χρησιμοποιώντας φορέα διάφορα υγρά, για νεοπλασίες εντοπισμένες στο περιτόναιο ή το στομάχι.

Ολοσωματική υπερθερμία

Η ολοσωματική υπερθερμία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες τεχνικές που αυξάνουν τη θερμοκρασία του σώματος στους ~42°C. Η θερμοκρασία του σώματος μπορεί να αυξηθεί α) με τη χρήση κουβερτών θέρμανσης, β) βύθιση σε ζεστό νερό (βάζοντας τον ασθενή σε ζεστό νερό), ή γ) θερμικών θαλάμων (σαν μεγάλες θερμοκοιτίδες). Η θερμοκρασία του σώματος μπορεί να αυξηθεί περίπου στο επίπεδο που ένα άτομο θα είχε αν είχε πυρετό, κάτι που μερικές



φορές ονομάζεται πυρετός εμβέλειας ολοσωματικής υπερθερμίας. Μελέτες δείχνουν ότι αυτό μπορεί να διεγείρει πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία εκκρίνουν διάφορες κυτοκίνες. Ορισμένοι ερευνητές λαμβάνουν τη θερμοκρασία του σώματος μεγαλύτερη, περίπου 42°C, για μικρά χρονικά διαστήματα. Άλλες μελέτες δοκιμάζουν υπερθερμία και χημειοθεραπεία μαζί με άλλες θεραπείες που έχουν σχεδιαστεί για να ενισχύσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου.

Πλεονεκτήματα της εκάστοτε μεθόδου υπερθερμίας

- Η τοπική υπερθερμία, όπως η RFA, μπορεί να νεκρώνει τους όγκους χωρίς χειρουργική επέμβαση. Οι επιστήμονες συμφωνούν ότι λειτουργεί καλύτερα όταν η περιοχή που αντιμετωπίζεται διατηρείται μέσα σε ένα ακριβές εύρος θερμοκρασίας για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Αλλά αυτό δεν είναι πάντα εύκολο να το κάνουμε. Αυτή τη στιγμή είναι δύσκολο να μετρηθεί με ακρίβεια η θερμοκρασία στο εσωτερικό ενός όγκου. Και η διατήρηση ενός χώρου σε σταθερή θερμοκρασία, χωρίς να επηρεαστούν άλλοι κοντινοί ιστοί μπορεί να είναι πολύ δύσκολη. Επιπρόσθετα, δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ιστοί του σώματος με τον ίδιο

τρόπο στη θέρμανση - μερικοί είναι πιο ευαίσθητοι από άλλους. Για παράδειγμα, ο εγκέφαλος είναι πολύ ευαίσθητος στη θερμότητα, ακόμη και στις χαμηλότερες θερμοκρασίες που χρησιμοποιούνται στην ολοσωματική υπερθερμία. Οι γιατροί εξερευνούν καλύτερους τρόπους για την παρακολούθηση της θερμοκρασίας της υπό θεραπεία περιοχής. Μικρά θερμόμετρα στα άκρα των ανιχνευτών μπορούν να τοποθετηθούν στις περιοχές θεραπείας για να επιβεβαιωθεί ότι η θερμοκρασία παραμένει εντός του επιθυμητού εύρους. Μέσω της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) η θερμοκρασία μπορεί να ελέγχεται χωρίς τη χρήση ανιχνευτών.

- Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της περιφερειακής και της ολοσωματικής υπερθερμίας είναι ότι φαίνεται να βελτιώνουν τη δράση άλλων μεθόδων θεραπείας του καρκίνου. Η θέρμανση των καρκινικών κυττάρων σε θερμοκρασίες πάνω από την κανονική τους, καθιστά ευκολότερη την καταστροφή τους χρησιμοποιώντας ακτινοβολία και κυτταροστατικά φάρμακα ή στοχευμένη θεραπεία. Ωστόσο, ο προσεκτικός έλεγχος της θερμοκρασίας είναι υποχρεωτικός με οποιοδήποτε τύπο υπερθερμίας.

Παρενέργειες των τριών μεθόδων υπερθερμίας

Οι πιθανές παρενέργειες της υπερθερμίας εξαρτώνται από την τεχνική που χρησιμοποιείται και το μέρος του σώματος που θεραπεύεται. Οι περισσότερες παρενέργειες είναι βραχυπρόθεσμες. Αλλά μερικές μπορεί να είναι σοβαρές. Η τοπική υπερθερμία μπορεί να προκαλέσει πόνο στο σημείο εφαρμογής της, ροίμωξη, τοποπεριοχική αιμορραγία, τοπική ενδαγγειακή πήξη, οίδημα, εγκαύματα, εξαγγειώσεις και καταπόνηση των μυών και των νεύρων κοντά στην υπό θεραπεία περιοχή. Οι παρενέργειες εξαρτώνται από ποιο μέρος του σώματος θεραπεύεται και πόσο υψηλά αυξάνεται η θερμοκρασία. Η ολοσωματική και η περιφερειακή υπερθερμία μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Πιο σοβαρές, αν και σπάνιες, ανεπιθύμητες παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν μέχρι και καρδιακή δυσλειτουργία. Επιμέρους συνδυασμοί με παράλληλη έγχυση χημειοθεραπείας επιβαρύνουν περαιτέρω τις ιστικές αντοχές με επιμέρους εξειδικευμένες παρενέργειες. Η εμπειρία, η ολοένα ανάπτυξη νεότερων μεθόδων χορήγησης υπερθερμίας, καθώς και η βελτίωση των δεξιοτήτων στη χρήση της υπερθερμίας ως μεθόδου θεραπείας έχουν οδηγήσει σε λιγότερες παρενέργειες. Στις περισσότερες πε-

ριπτώσεις, τα προβλήματα που έχουν οι ασθενείς που υπόκεινται σε υπερθερμία δεν είναι σοβαρά και είναι σε σχέση με την ακτινοβολία και την χημειοθεραπεία αρκούντως ανεκτικότερα χωρίς ιδιαίτερο επηρεασμό της ποιότητας ζωής του ογκολογικού ασθενούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερθερμία είναι μια ελπιδοφόρα μέθοδος για τη βελτίωση της θεραπείας του καρκίνου, και αποτελεί είδος στοχευμένης θεραπείας, αλλά σε μεγάλο βαθμό είναι μια πειραματική τεχνική μέχρι σήμερα. Απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και εκπαίδευση, καθώς και ένα γιατρό και μια ομάδα που να είναι εξοικειωμένοι με τη χρήση του. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, προσφέρεται μόνο σε λίγα κέντρα θεραπείας του καρκίνου στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Πολλές κλινικές δοκιμές υπερθερμίας γίνονται για να κατανοηθεί καλύτερα ο τρόπος δράσης της αλλά και οι τρόποι χορήγησής της ώστε να αυξηθεί το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα και να μειωθούν οι παρενέργειες. Για παράδειγμα, η χρήση νανοσωματιδίων και η επαγωγική θέρμανση μαγνητικών υλικών τα οποία εμφυτεύονται σε όγκους είναι μερικά νέα είδη υπερθερμίας που είναι υπό μελέτη.

REFERENCES

1. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Annals of Oncology* 2002; 13(8):1173-1184.
2. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002; 43(1):33-56.
3. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology* 2002; 3(8):487-497
4. Alexander HR. Isolation perfusion. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1 and 2. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
5. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *International Journal of Hyperthermia* 2001; 17(1):1-18.
6. Dewhirst MW, Gibbs FA Jr, Roemer RB, Samulski TV. Hyperthermia. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000.
7. Kapp DS, Hahn GM, Carlson RW. Principles of Hyperthermia. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine e.5*. 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc., 2000.
8. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(24):4560-4567.
9. Chang E, Alexander HR, Libutti SK, et al. Laparoscopic continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Journal of the American College of Surgeons* 2001; 193(2):225-229.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ

PREVENTION OF PROSTATE CANCER: OUTCOMES OF CLINICAL TRIALS AND FUTURE OPPORTUNITIES

¹Π. Γκινόπουλος, ²Φ. Καρβελάς,
³Β. Αλιβιζάτος, ³Μ. Καλαπόδη

¹P. Ginopoulos, ²F. Karvelas,
³V. Alivizatos, ³M. Kalapodi

¹Μ.ΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
²Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
³Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πύργου

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras
²Surgery Clinic, General Hospital of Patras
³Dept of Pathology, General Hospital of Pyrgos

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένας εξαιρετικός στόχος για την πρόληψη, με σκοπό τον περιορισμό της θνησιμότητας, και το βάρος του εντοπισμού της δυνητικά ασήμαντης νόσου, της οποίας η διάγνωση αυξάνει το κόστος, τη νοσηρότητα, και το άγχος. Η δοκιμή πρόληψης του καρκίνου του προστάτη έχει αποδείξει ότι η finasteride μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη: η συνολική επιβίωση είναι ανεπηρέαστη. Στην κλινική δοκιμή της δοκιμαστικής πρόληψης selenium και βιταμίνης E (SELECT), το selenium δεν είχε καμία επίδραση στον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη, αλλά η alpha-tocopherol αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο κατά 17%. Το πιο ελπιδοφόρο μέλλον προσέγγισης για την πρόληψη του καρκίνου του

ABSTRACT

Prostate cancer is an excellent target for prevention, to reduce both mortality and the burden of overdiagnosis of potential inconsequential disease whose diagnosis increases cost, morbidity, and anxiety. The Prostate Cancer Prevention Trial has demonstrated that finasteride significantly reduces the risk of prostate cancer: overall survival is unaffected. In the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) clinical trial, selenium had no effect on prostate cancer risk, but alpha-tocopherol significantly increased the risk by 17%. The most promising future approaches to prostate cancer prevention will likely focus on nutrition, especially weight control, and through modulation of inflammation.

προστάτη, πιθανά, θα εστιάζει στη διατροφή, ειδικά στον έλεγχο του βάρους, καθώς και μέσω της διαφοροποίησης της φλεγμονής.

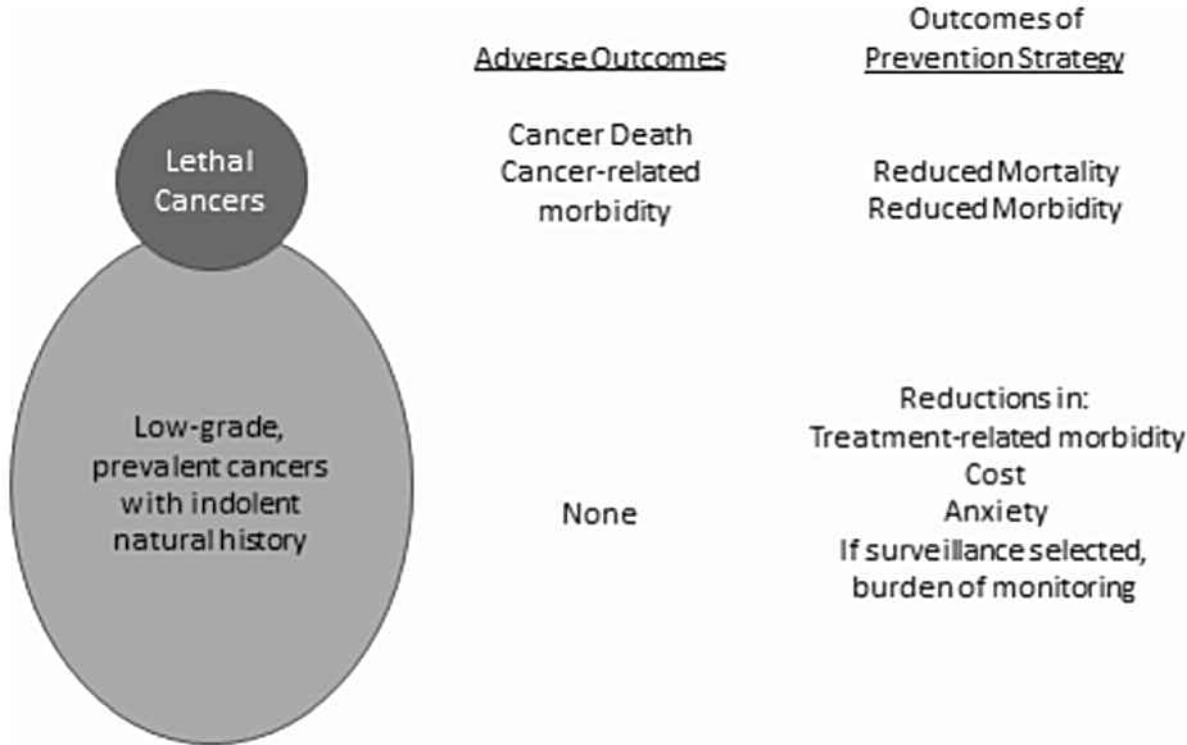
Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του προστάτη, πρόληψη, finasteride, selenium, βιταμίνη E

Key words: prostate cancer, finasteride, selenium, vitamin E

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο κοινός, μη δερματικός καρκίνος μεταξύ των αμερικανών ανδρών, με εκτιμώμενες 238.590 νέες διαγνωσμένες περιπτώσεις μέσα στο 2013. Παρά το γεγονός ότι σχεδόν 30.000 άνδρες υπέκυψαν σε αυτή την ασθένεια το 2013, μια μεγάλη πρόκληση για την ιατρική και τη δημόσια υγεία για αυτή την ασθένεια, είναι ότι μπορεί να αναμένεται ότι η πλειονότητα των όγκων δεν θα προχωρήσει ώστε να προκαλέσει συμπτώματα, ούτε θα κάνει μετάσταση για να προκαλέσει τον θάνατο¹. Από τότε που η έναρξη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) ελέγχθηκε στα τέλη του 1980, υπήρξε μια συνεχής πτώση της θνησιμότητας από καρκίνο του προστάτη, αλλά, βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη των επιβεβαιωτικών στοιχείων από τυχαίοποιημένες δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς και η νοσηρότητα της θεραπείας των όγκων που πιθανόν ποτέ δεν έχουν προκαλέσει νοσηρότητα και θνησιμότητα, συνέστησε η ειδική ομάδα U.S. Preventive Services, κατά του ελέγχου του PSA². Περαιτέρω απόδειξη της πρόκλησης, με επίκεντρο κυρίως την πρόωρη ανίχνευση και θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, είναι το πολύ υψηλό ποσοστό επιβίωσης για συγκεκριμένες ασθένειες με ενεργή επιτήρηση, για εντοπισμένη ασθένεια (όπου καμία θεραπεία δεν παρέχεται εκτός και αν, με την πάροδο του χρόνου, υπάρχουν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου), όπως και το σημαντικό κόστος και η επιβάρυνση (π.χ., επαναλαμβανόμενες βιοψίες, επισκέψεις παρακολούθησης σε κλινική) μιας τέτοιας προσέγγισης^{3,4}. Είναι η κυρίαρχη πρόκληση, ότι η έγκαιρη

διάγνωση του καρκίνου του προστάτη προσδιορίζει και τις δύο δυνητικά θανατηφόρες μορφές καρκίνου, καθώς και ένα μεγαλύτερο κλάσμα ανακόλουθων όγκων, και ότι στο μέλλον θα είναι δύσκολο να προβλεφθούν, και για το λόγο αυτό, οι γιατροί αισθάνονται υποχρεωμένοι, ακόμη και με μια παθητική, ενεργητική προσέγγιση επιτήρησης, να χρησιμοποιήσουν μια εντατική, επαχθή προσέγγιση για ακόμα και τον λιγότερο επικίνδυνο από αυτούς τους όγκους, ότι δηλαδή η πρόληψη του καρκίνου του προστάτη αποτελεί μία ελκυστική προσέγγιση. Μια εκτίμηση, αν και υπεραπλουστευμένη, είναι ότι, επειδή υπάρχουν δύο γενικές μορφές του καρκίνου του προστάτη, μία βραδείας μορφής καθώς και μία επιθετικής /θανατηφόρας μορφής, η πρόληψη θα μπορούσε να έχει δύο ευκαιρίες. Η μία προσέγγιση θα ήταν, αυτές οι στρατηγικές για την πρόληψη της επιθετικής/ θανατηφόρας ασθένειας. Αυτή η προσέγγιση, θα έχει την ευκαιρία να μειώσει την θνησιμότητα της ασθένειας. Μία δεύτερη, κάπως νέα προσέγγιση, θα είναι μία η οποία αποτρέπει ή μειώνει την ανίχνευση του χαμηλού βαθμού/ δυνητικά ασήμαντου καρκίνου. Αυτή η περισσότερο νέα προσέγγιση θα μειώσει τη νοσηρότητα της νόσου, μέσω της μείωσης άσκοπων θεραπειών και των ανεπιθύμητων συνεπειών τους, και τη μείωση του φόρτου και των δυσμενών συνεπειών μιας ενεργούς στρατηγικής επιτήρησης. Τα οφέλη και των δύο προσεγγίσεων φαίνονται στο Σχήμα 1. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα συζητήσουμε τα αποτελέσματα της φάσης III των μελετών πρόληψης του καρκίνου του προστάτη, καθώς και καινοτόμες ευκαιρίες για μελλοντικές μελέτες πρόληψης του καρκίνου του προστάτη.



Σχήμα 1. Ο καρκίνος του προστάτη μεταξύ ηλικιωμένων ανδρών είναι πολύ συχνός, αλλά η πλειονότητα των όγκων είναι χαμηλής επιθετικότητας και βραδείας εξελίξεως: ένα μικρότερο κλάσμα είναι πιο επιθετικό, με τη δυνατότητα να προκαλέσει το θάνατο. Ως εκ τούτου, δεν θα υπάρξουν αρνητικές εκβάσεις από το προηγούμενο, αλλά η νοσηρότητα του καρκίνου και ο θάνατος είναι δυσμενείς εκβάσεις του τελευταίου. Οι στρατηγικές πρόληψης θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στη μείωση της κλινικής διάγνωσης του καθένα, ή και των δύο αυτών τύπων όγκων, με τα πιθανά οφέλη που αναγράφονται στην δεξιά πλευρά του σχήματος.

Η βάση για τις ολοκληρωμένες δοκιμές της πρόληψης του καρκίνου του προστάτη φάσης III

Η γένεση για τις δύο μεγάλες δοκιμές πρόληψης του καρκίνου του προστάτη, φάσης III, η Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) και η SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), είχε δύο σύνολα στοιχείων. Στην περίπτωση της PCPT, η ανάπτυξη των πρώτων πέντε άλφα αναστολέων αναγωγάσης (finasteride), η οποία μιμήθηκε μια γενετική πάθηση, που είναι προστατευτική έναντι του καρκίνου του προστάτη, και η οποία ουσιαστικά μειώνει το κίνητρο των ανδρογόνων εντός του προστάτη(φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη), οδήγησε στην ανάπτυξη της δοκιμής στις αρχές του

1990. Η δοκιμή της SELECT ξεκίνησε, μετά την απόδειξη από άλλες μελέτες πρόληψης του καρκίνου με τη χρήση των δύο παραγόντων (selenium και βιταμίνη E) οι οποίες πρότειναν σημαντικές μειώσεις στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Αυτές οι παρατηρήσεις, σε συνδυασμό με ένα σώμα προκλινικών δεδομένων, που υποστηρίζουν την προσέγγιση αυτή, ώθησε στην ερευνητική ομάδα να πραγματοποιήσει αυτή τη μελέτη.

Πρόληψη του καρκίνου του προστάτη με Finasteride

Σχεδιασμένη από το Board of Scientific Counselors of the Division of Cancer Prevention and Control of the National Cancer Institute, και υπό την επο-

πτεία του SWOG, η Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) εξέτασε την υπόθεση εάν η finasteride, που παρέχεται σε ένα γενικό πληθυσμό ανδρών χαμηλότερου κινδύνου, πέρα από μια πορεία 7 ετών, θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν άνδρες ηλικίας 55 ετών και άνω με ένα PSA χαμηλότερο ή ίσο με 3.0 ng/mL. Συνολικά, επιλέχθηκαν τυχαία 18,882 άνδρες για να λάβουν είτε Finasteride, 5 mg ημερησίως, είτε placebo. Επειδή η finasteride προκαλεί μια προσεγγίσιμη πτώση 50% στην PSA, μια πτώση που αλληλάζει με την πάροδο του χρόνου, η κεντρική PSA παρακολούθηση προσαρμόσε την ετήσια PSA στην ομάδα της Finasteride, για να εξασφαλίσει παρόμοιο αριθμό της PSA, κατόπιν ζήτησης συστατικής βιοψίας για την περίοδο και των 7 χρόνων μελέτης. Ετησίως, διεξαγόταν επίσης, μία ψηφιακή εξέταση του ορθού (DRE). Κατά το τέλος της περιόδου των 7 ετών, οι άνδρες χωρίς καρκίνο του προστάτη κλήθηκαν να υποβληθούν σε βιοψία του προστάτη. Η αρχική έκθεση της μελέτης το 2003 υπαγορεύθηκε από το ανεξάρτητο Συμβούλιο Παρακολούθησης Δεδομένων και Ασφάλειας, το οποίο συνέστησε την έγκαιρη κοινοποίηση της μελέτης, διότι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε εκπληρωθεί: υπήρξε μείωση 24,8% του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Το φάρμακο της μελέτης διακόπηκε, και στους άνδρες προσφέρθηκε μία βιοψία στο τέλος της μελέτης, και η ευκαιρία να εγγραφούν σε μια μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης.

Η αρχική έκθεση, βασίστηκε σε δεδομένα πριν από την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων. Σε εκείνη την έκθεση, αν και υπήρξε μία σημαντική μείωση του κινδύνου του καρκίνου, (803 από τους 4,368 ασθενείς στην ομάδα της finasteride [18.4%] και από τους 4,692 ασθενείς στην ομάδα του placebo [24.4%], μία μείωση 24.8% σε περίοδο 7 ετών επιπολασμού [95% CI, 18.6- 30.6%: $p < 0.001$], υπήρξε ένας αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο υψηλού ρίσκου¹. Αυτό ώθησε τον συγγραφέα της συνοδευτικής σύνταξης, να μην συστήνει τη χρήση της finasteride ως χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του προστάτη, ως αποτέλεσμα της ανησυχίας ότι, παρόλο που θα μπορούσε να υπάρξει μια δραματική μείωση του ποσοστού του

καρκίνου, η αύξηση του αριθμού των καρκίνων υψηλού ρίσκου θα μπορούσε να αυξήσει την θνησιμότητα⁶. Μετά την αρχική έκθεση της PCPT, διεξήχθη μια σειρά από μελέτες, για να βοηθήσει στην κατανόηση της βάσης για το παράδοξο του καρκίνου του προστάτη: τον μειωμένο συνολικό κίνδυνο, αλλά και τον υψηλότερο κίνδυνο του καρκίνου υψηλού ρίσκου. Αυτά που βρέθηκαν στη συνέχεια ήταν ότι:

1. Η Finasteride βελτίωσε σημαντικά την επίδοση του PSA, οδηγώντας σε βελτιωμένη ανίχνευση του καρκίνου υψηλού βαθμού⁷ (για την ανίχνευση όλων των καρκίνων, η περιοχή κάτω από το δέκτη λειτουργεί ως χαρακτηριστική καμπύλη για το PSA, που ήταν 0.757 για τους άνδρες που λαμβάνουν Finasteride, έναντι 0.681 για τους άνδρες που λαμβάνουν placebo [$p < 0.001$], για την ανίχνευση καρκίνου βαθμού Gleason 7-10, η περιοχή κάτωθεν της καμπύλης ήταν 0,838 για Finasteride, έναντι 0.781 για το placebo [$p = 0,003$]).
2. Η Finasteride βελτίωσε σημαντικά την απόδοση του DRE, για την ανίχνευση του καρκίνου⁸ (η ευαισθησία του DRE για τον καρκίνο σε άνδρες που λαμβάνουν φιναστερίδη ήταν 21,3%, έναντι 16,7% στους άνδρες που έλαβαν placebo, $p = 0,015$).
3. Η Finasteride βελτίωσε σημαντικά την ανίχνευση καρκίνου του προστάτη υψηλού βαθμού στην βιοψία, που πιθανώς προέκυψε από τη βελτιωμένη δειγματοληψία στον μικρότερο αδένα, που προκύπτει από την φαρμακευτική θεραπεία⁹ (βιοψία σε άνδρες της ομάδας της Finasteride αναγνωρίζει στο 69,7% των ανδρών, αυτούς που τελικά έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλού βαθμού ασθένεια, σε αντίθεση με το 50,5% των ανδρών στην ομάδα του placebo [$p = 0,01$]) και
4. Η Finasteride μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της ανίχνευσης των προστατικών, ενδοεπιθηλιακών, νεοπλασιών υψηλού βαθμού (HGPIN: η Finasteride μείωσε σημαντικά το συνολικό κίνδυνο της HGPIN από 570 περιπτώσεις [11,7%] στην ομάδα του placebo σε 420 [9,2%], στην ομάδα της finasteride [HR = 0.79, 95% CI = 0,70 - 0,89, $p < 0,001$])¹⁰.

Μεταγενέστερες μελέτες, συνδυάζοντας αυτούς

τους παράγοντες, εκτίμησαν μια περαιτέρω μείωση του συνολικού κινδύνου του καρκίνου του προστάτη, και καμία επίδραση σε νόσο υψηλού βαθμού, καθώς φάνηκε ότι η αύξηση της ανίχνευσης ήταν πιθανό να προκύψει από τη βελτιωμένη ανίχνευση, λόγω αυτών των παραγόντων που προκαλούνται από τη θεραπεία με finasteride¹¹. Το 2013, σχεδόν 20 χρόνια από την έναρξη του PCPT, μακροπρόθεσμα δεδομένα επιβίωσης εξετάστηκαν για τις δύο ομάδες θεραπείας στο PCPT. Χρησιμοποιώντας τον Δείκτη θανάτου κοινωνικής ασφάλισης, μελετήθηκε η επιβίωση των ανδρών που έλαβαν θεραπεία με Finasteride και placebo. Σε αυτήν την ενημερωμένη έκθεση, από 18.880 επιλεγμένους συμμετέχοντες στην μελέτη, τελικά βρέθηκε καρκίνος του προστάτη σε 1.412 από τους 9.457 (14,9%) άντρες στο σκέλος του placebo σε σύγκριση με 989 από 9423 (10,5%) στο σκέλος της finasteride, με αποτέλεσμα ποσοστό μείωσης 30% του σχετικού κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Τιμές επιβίωσης δεκαπέντε χρόνων για τα σκέλη της Finasteride και του placebo, ήταν παρόμοια, με 78,0% και 78,2%, αντίστοιχα. Επίσης, τα ποσοστά επιβίωσης για χαμηλού βαθμού και υψηλού βαθμού καρκίνου του προστάτη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτή η ενημερωμένη μελέτη, καταδεικνύει ότι η finasteride μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη, με το σύνολο της μείωσης του κινδύνου να είναι χαμηλό (η καλύτερη συνιστώσα του Σχήματος 1: μεταξύ 18.880 επιλεγμένων ανδρών, που επιλέχθηκαν τυχαία στη μελέτη, ο καρκίνος διαγνώστηκε σε 989 από 9423 [10,5%] στην ομάδα της finasteride, σε σύγκριση με 1.412 από 9.457 [14,9%] στην ομάδα του placebo, με ένα σχετικό κίνδυνο του καρκίνου του προστάτη στην ομάδα της finasteride με 0,70, 95% CI 0,65 - 0,76, $p < 0,001$).

Η κλινική δοκιμή SELECT

Καθώς το PCPT βίωσε ταχεία αύξηση των ανδρών που ενδιαφέρονταν για τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη, και με το επίμονο υψηλό ποσοστό ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη στις Ηνωμένες Πολιτείες, αυξάνονταν τα σημαντικά προκλινικά δεδομένα, υποδεικνύοντας την πιθανή αποτελεσματικότητα της alphas-

pherol και του selenium για την μείωση του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη. Παράλληλα, δευτερεύουσες αναλύσεις των δύο κλινικών μελετών της φάσης III, έδειξαν πως η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη μειώθηκε με alphas-tocopherol και selenium^{12,13}. Αυτό το σώμα των στοιχείων οδήγησε στην ενεργοποίηση της δοκιμής SELECT. Στη μελέτη, συμμετείχαν 35.533 άνδρες χωρίς καρκίνο του προστάτη και με ένα φυσιολογικό DRE και PSA από 4,0 ng/ mL ή λιγότερο, οι οποίοι επιλέχθηκαν τυχαία σε 4 σκέλη: α) 200 ug/μέρα με 1 selenomethionine μόνο, β) 400 iu/ ημέρα όλων των οξικών rac-alpha-tocopheryl, γ) με κανένα, ή δ) και με τα δύο. Η σχεδιασμένη παρακολούθηση ήταν το ελάχιστο 7 ετών και το ανώτερο 12 ετών. Τον Σεπτέμβριο του 2008, η επιτροπή των ανεξάρτητων δεδομένων και παρακολούθησης της ασφάλειας, συναντήθηκε για την δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση και εισηγήθηκε τη διακοπή της μελέτης των συμπληρωμάτων, ως αποτέλεσμα των πειστικών αποδείξεων της έλλειψης οφέλους από καθεμία από τις μελέτες. Στην αρχική έκθεση, οι αναλογίες κινδύνου (HRs) για καρκίνο του προστάτη ήταν 1.13 για τη βιταμίνη E, 1,04 για το selenium, και 1,05 για τον συνδυασμό τους¹⁴. Με μεγαλύτερη παρακολούθηση των συμμετεχόντων στην μελέτη, το 2011, μια μεταγενέστερη έκθεση διατύπωσε ότι ο κίνδυνος του καρκίνου του προστάτη ήταν σημαντικά αυξημένος με συμπληρώματα βιταμίνης E και μόνο (HR 1.17, 99% CI [1.004, 1.350], $p = 0,008$)¹⁵. Στην έκθεση αυτή, και πάλι, δεν φάνηκε να υπάρχει κανένα όφελος με τα συμπληρώματα selenium. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη, δευτερεύουσα ανάλυση SELECT, βρήκε ότι τα αποτελέσματα και των δύο Se και βιταμίνης E διέφεραν με προ-τυχαιοποίησης Se κατάστασης (όπως μετράται με την συγκέντρωση Se)¹⁶. Μεταξύ των ανδρών με μέτρια και υψηλή Se κατάσταση κατά την έναρξη, η Se συμπλήρωση (μόνο Se και Se συν βιταμίνη E) αύξησε τον κίνδυνο για υψηλού βαθμού (Gleason 7-10) καρκίνο του προστάτη κατά 91% (5% CI 20% - 205%). Η Se δεν είχε καμία επίδραση στον καρκίνο του χαμηλού βαθμού, ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση Se. Και μεταξύ των ανδρών με χαμηλή στάθμη Se, και συμπληρωμάτων βιταμίνης E (βιταμίνη E μόνο) αυξάνεται ο κίνδυνος του συνολικού καρκίνου

κατά 63% (95% CI 11% -140%), και ο καρκίνος υψηλού βαθμού κατά 111% (95% CI 22% -265%). Σε αντίθεση με την προσδοκία ότι η συμπλήρωση των ανδρών με χαμηλή στάθμη Se θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, η συμπλήρωση των ανδρών με μέτρια και υψηλή κατάσταση Se προκάλεσε υπο-οξική τοξικότητα Se, που αύξησε τον κίνδυνο του καρκίνου. Και το προηγούμενο δημοσιευμένο εύρημα του αυξημένου κινδύνου 17% του συνολικού καρκίνου, μεταξύ των ανδρών που λαμβάνουν βιταμίνη E ήταν, με μεγαλύτερη ακρίβεια, μια πολύ μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου, ειδικά μεταξύ των ανδρών με χαμηλή στάθμη Se κατά την έναρξη. Η μελέτη SELECT έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία για το κοινό. Κυριότερα, επαναλαμβάνει ευρήματα από προηγούμενες κλινικές δοκιμές, όπου η χρήση υψηλής δόσης μικροθρεπτικών συμπληρωμάτων είτε δεν έχει καμία επίδραση, είτε προκαλεί αυτόν τον καρκίνο που αναμενόταν να εμφανιστεί¹⁷. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η χρήση των μικροθρεπτικών συμπληρωμάτων υψηλής δόσης είναι δημοφιλής, αλλά αναμφισβήτητα όχι καλοήθης: είναι πιθανό πως η διακοπή της χρήσης τους θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την επίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Αυτή η μελέτη αναφέρεται, επίσης, στη δυσκολία μετάφρασης των ευρημάτων από προκλινικά δεδομένα στη σφαίρα της πραγματικής πρόληψης του καρκίνου και στον κίνδυνο της αποδοχής των δευτερευόντων αποτελεσμάτων των δοκιμών της φάσης III, ιδιαίτερα σε ασθένειες όπως είναι ο καρκίνος του προστάτη, στον οποίο προκαταλήψεις στην διαπίστωση της νόσου, μπορούν να επηρεάσουν έντονα τα αποτελέσματα της μελέτης.

Μελλοντικές ευκαιρίες για την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη

• Παχυσαρκία. Διατροφή και βιταμίνες

Το 1990, υπήρξε μια αυξανόμενη συναίνεση ότι η τροποποίηση της διατροφής και/ή του διαιτητικού συμπληρώματος θα είναι ισχυρά εργαλεία για την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Σχεδόν 25 χρόνια μετά την ολοκλήρωση των πολυπληθών τυχαίοποιημένων δοκιμών για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, μαζί με τη συνεχιζόμενη

δημοσίευση των καλά σχεδιασμένων επιδημιολογικών μελετών, που βασίζονται σε βιοδείκτες της διατροφής, έχει γίνει σαφές ότι ήμασταν τουλάχιστον αφεληείς. Απλοϊκές πεποιθήσεις σχετικά με τις βιολογικές επιδράσεις των διαιτητικών συστατικών (π.χ., αντιοξειδωτικά) έχουν διαψευστεί και, το σημαντικότερο, τώρα μαθαίνουμε για τους σημαντικούς κινδύνους της συμπλήρωσης υψηλής δόσης με πολλά κοινώς χρησιμοποιούμενα ιχνοστοιχεία (selenium, βιταμίνη E, βιταμίνη D, και μακριας αλυσίδας, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα). Σε αντίθεση με τα ευρήματα σχετικά με τη διατροφή/ συμπληρώματα και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, τα προηγούμενα ασαφή ευρήματα σχετικά με την παχυσαρκία και τον καρκίνο του προστάτη είναι πλέον εύλογα, συνεπείς και προσφέρουν μία σαφή, αν και δεν είναι καθόλου απλή, προσέγγιση για την πρόληψη των ασθενειών. Πριν από τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων από το PCPT, οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν ότι η παχυσαρκία είτε δεν είχε καμία επίδραση, είτε μείωνε την εμφάνιση καρκίνου του προστάτη. Αυτό βρίσκεται σε αντίθεση με την καθιερωμένη, αν και αδύναμη, συσχέτιση της παχυσαρκίας με την θνησιμότητα του καρκίνου του προστάτη. Γνωρίζουμε τώρα, ότι η παχυσαρκία επηρεάζει τον καρκίνο του προστάτη διαφορετικά από τον βαθμό: συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο χαμηλού βαθμού και αυξημένο κίνδυνο υψηλού βαθμού της ασθένειας. Και παρόλο που οι μελέτες σχετικά με την παχυσαρκία και την επιβίωση από καρκίνο του προστάτη είναι ασυμφωνικές, υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του προστάτη μετά την "θεραπευτική" αγωγή (ακτινοβολία ή προστατεκτομή). Είναι ασαφές, εάν η παχυσαρκία προωθεί την ανάπτυξη της χαμηλής προς υψηλή ασθένειας, αυξάνει τον κίνδυνο φαινοτύπου υψηλού βαθμού, ή μειώνει την επιβίωση, με την προώθηση πρώιμης επανεμφάνισης μετά την θεραπεία, είναι ασαφές. Αλλά, με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, η διατήρηση, ή επιτυχία ενός φυσιολογικού βάρους είναι, κατά τη γνώμη μας, η πιο επιστημονικά τεκμηριωμένη συμβουλή που μπορούμε να δώσουμε σε έναν άνθρωπο, ο οποίος είτε είναι ανήσυχος ότι θα αποκτήσει καρκίνο του προστάτη, είτε είναι πρόθυμος να κάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής για

να βελτιώσει τις πιθανότητες του στην επιβίωση χωρίς τη νόσο.

• Ρύθμιση της φλεγμονής για την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη

Η χρόνια φλεγμονή ήταν πιθανό να επηρεάσει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη. Βιοψίες του προστάτη, δείγματα ριζικής προστατεκτομής, και εκτομής ιστών για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, τρέφουν συχνά φλεγμονώδη κύτταρα. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να χρησιμεύσει ως εκκινητής και / ή προαγωγός καρκινογένεσης του προστάτη, όσο μπορούν και οι ηοιμώξεις σε σχέση με καρκίνους του ήπατος και του στομάχου, και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, όσον αφορά τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η φλεγμονή είναι ένας ελκυστικός στόχος για την παρέμβαση. Ένας αιτιολογικός σύνδεσμος, ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί για τον καρκίνο του προστάτη. Η πολυπλοκότητα στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη, στην εποχή του PSA, είναι η πιθανή προκατάληψη που θα μπορούσε να προκύψει από τη σχέση μεταξύ ενδοπροστατικής φλεγμονής και μιας κοινής ένδειξης για βιοψία, ένα υψηλό PSA. Στο PCPT, η σχέση μεταξύ της φλεγμονής και του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη, ήταν η μοναδική διεύθυνση σε θέση, χωρίς αυτή την προκατάληψη, λόγω του συνιστώμενου πρωτόκολλου στο τέλος της μελέτης της βιοψίας του προστάτη. Είχαμε πρόσβαση στο προστατικό ιστό, από άνδρες που υποβλήθηκαν σε βιοψία στο τέλος της μελέτης, και δεν είχε ανιχνευτεί καρκίνος του προστάτη (ομάδα ελέγχου), και οι περισσότεροι από την ομάδα ελέγχου δεν είχαν υψηλό PSA ή ανώμαλο PSA. Η ενδοπροστατική φλεγμονή, η οποία τις περισσότερες φορές εκ των οποίων ήταν χρόνια, ήταν πολύ κοινή, συμπεριλαμβανομένης της ομάδας ελέγχου¹⁸. Η παρουσία της φλεγμονής σχετίστηκε με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, σε συγκεκριμένη ασθενεία υψηλού βαθμού. Αυτοί οι συσχετισμοί, παρέμειναν μετά τον περιορισμό σε άνδρες, στους οποίους η ενδοπροστατική φλεγμονή ήταν λιγότερο πιθανό να έχει επηρεάσει την σύσταση της βιοψίας, γιατί το PSA τους ήταν χαμηλό. Έτσι, η με-

λέτη μας υποστηρίζει μία αιτιολογική σχέση μεταξύ φλεγμονής και καρκίνου του προστάτη, και όχι μια προκατειλημμένη ένωση, που προκύπτει από τη σύνδεση μεταξύ ενδοπροστατικής φλεγμονής και PSA. Αναφέρουμε επίσης, ότι τα αποτελέσματά μας διαφέρουν από δύο πρόσφατες μελέτες, μία στην Finnish Prostate Cancer Screening Trial¹⁹, και μία στην REDUCE²⁰, οι οποίες έδειξαν ότι οι άνδρες με προηγούμενη βιοψία, η οποία ήταν αρνητική για καρκίνο του προστάτη, είχαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη στο μέλλον, αν η φλεγμονή ήταν παρούσα στην προηγούμενη αρνητική τους βιοψία. Ο PCPT και οι πληθυσμοί της μελέτης είναι αρκετά διαφορετικοί: δεν περιοριστήκαμε με τους άνδρες που είχαν προηγουμένως αρνητική βιοψία. Οι άνδρες με προηγούμενη βιοψία είναι πιθανά αυτοί που είχαν υψηλό PSA, και δεδομένου ότι δεν τους έχει εντοπιστεί καρκίνος, η αύξηση του PSA ήταν πιθανό αποτέλεσμα της ενδοπροστατικής φλεγμονής. Έτσι, οι άνδρες με φλεγμονή στην προηγούμενη αρνητική βιοψία τους, έχουν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στο μέλλον, σε σχέση με τους άνδρες χωρίς φλεγμονή στην προηγούμενη αρνητική βιοψία τους. Παρά το γεγονός ότι τα ευρήματά μας υποδηλώνουν μια στρατηγική παρέμβαση ενδοπροστατικής φλεγμονής στις δοκιμές για την πρόληψη του καρκίνου του προστάτη, η τρέχουσα μελέτη μας δεν ήταν υποψήφια στη φύση. Αξιολογήσαμε την παρουσία της φλεγμονής στις ίδιες βιοψίες που χρησιμοποιήθηκαν για να αποκλειστεί από την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Η επόμενη μελέτη μας, εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι οι άνδρες που δεν έχουν μια διάγνωση καρκίνου του προστάτη κατά το τέλος του PCPT, είχαν τη δυνατότητα να εγγραφούν στην SELECT. Χρησιμοποιούμε το PCPT τέλος-της-μελέτηςτων βιοψιών, ως τις βασικές βιοψίες SELECT. Σε αντίθεση με τις μελέτες Finnish και REDUCE, οι συμμετέχοντες στο PCPT- SELECT δεν είχαν μία προηγούμενη αρνητική βιοψία για ένδειξη, αυτές οι βιοψίες προτάθηκαν κατά το πρωτόκολλο. Δηλαδή, η μελέτη αυτή θα είναι η πρώτη προοπτική μελέτη ενδοπροστατικής φλεγμονής στην αιτιολογία των εργασιών του καρκίνου του προστάτη. Αυτή η δουλειά είναι σε εξέλιξη.

REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
2. Moyer VA. Screening for prostate cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120-134.
3. Ivdurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;64:981-987.
4. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer *ClinOncol.* 2010;28:126-131.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:215-224.
6. Scardino PT. The prevention of prostate cancer—the dilemma continues. *N Engl J Med.* 2003; 349:297-299.
7. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1128-1133.
8. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Finasteride improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection. *J Urol.* 2007;177:1749-1752.
9. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1375-1383.
10. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol.* 2007;178:107-109.
11. Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: A bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res.* 2008;1:174-181.
12. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:1029-1035.
13. Clark LC, Combs GF Jr., Turnbull BW, et al. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1996;276:1957-1963.
14. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.
15. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306:1549-1556
16. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* Epub 2014 Feb 22.
17. Kristal AR, Lippman SM. Nutritional prevention of cancer: New directions for an increasingly complex challenge. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:363-365
18. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Accepted Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*
19. Yli-Hemminki TH, Laurila M, Auvinen A, et al. Histological inflammation and risk of subsequent prostate cancer among men with initially elevated serum prostate-specific antigen (PSA) concentration in the Finnish prostate cancer screening trial. *BJU Int.* 2013;112:735-741
20. Moreira DM, Nickel JC, Gerber L, et al. Baseline prostate inflammation is associated with a reduced risk of prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy: Results from the REDUCE study. *Cancer.* 2013. 2014;120:190-196.

ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ (GIST): ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Καραϊσκάκης Π.¹, Πέτσα Α.¹,
Κοκκινόπουλος Σ.², Τζανάκη Λ.¹

¹Μαιευτικό – Γυναικολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α.
«Αλεξάνδρα»

²Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι στρωματικοί όγκοι (GIST) είναι μεσεγχυματογενείς όγκοι και αντιπροσωπεύουν το 0,2% όλων των νεοπλασμάτων και το 80% των σαρκωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος. Εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της 5^{ης}, 6^{ης} και 7^{ης} δεκαετίας και σπάνια πριν από την ηλικία των 40 ετών. Είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και ανευρίσκονται τυχαία. Αναπτύσσονται σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα (50% στο στομάχο, 25% στο λεπτό έντερο, 10% στο παχύ έντερο και 15% σε άλλες θέσεις, όπως ορθό, οισοφάγο και μεσεντέριο). Ιστολογικά, διακρίνουμε τρεις τύπους: τα ατρακτοειδή (70%), τα επιθηλιοειδή (20%) και τα μικτά (10%).

Σκοπός: Είναι η παρουσίαση του τρόπου διαχείρισης ενός περιστατικού που προσήλθε στο νοσοκομείο μας.

Υλικό – Μέθοδος: Μία 55χρονη γυναίκα διακομίστηκε στο νοσοκομείο λόγω δύσπνοιας και αισθήματος βάρους στην κατώτερη κοιλιακή χώρα. Απεικονιστικά, αναγνωρίστηκε κυστικό μόρφωμα διαστάσεων 30x18x35cm με ομαλά στοιχεία, καταλαμβάνον ολόκληρη την περιτοναϊκή κοιλότητα, απωθώντας και πιέζοντας τα συμπαγή όργανα και τις εντερικές έλικες, πιθανώς εξορμώμενο εκ των ωοθηκών.

MESENCHYMAL TUMORS (GIST): CASE REPORT

Karaiskakis P.¹, Petsa A.¹,
Kokkinopoulos S.², Tzanaki L.¹

¹Department of Obstetrics – Gynecology,
“Alexandra” Hospital

²Department of Radiology, “G. Gennimatas”
Hospital

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) is a mesenchymal tumor representing 0.2% of all neoplasms and 80% of the sarcomas of the gastrointestinal track (GI). The median age of diagnosis is approximately 60 years. Usually, it is asymptomatic or associated with nonspecific symptoms, incidentally diagnosed and may develop throughout the GI. It is distinguished into three histological subtypes: spindle cell (70%), epithelioid cell (20%) and mixed (10%).

Objective: Presentation of the management of a woman, who referred to our hospital, with this kind of tumor.

Material and Methods: A 55 – year old woman was transferred to our hospital due to dyspnea and abdominal discomfort. During imaging studies, a cystic mass (30x18x35cm) was discovered, occupying the whole peritoneal cavity, displacing organs and intestines, probably originating from the ovaries.

Results: Intraoperatively, a bulky mass was identified, occupying the peritoneal cavity and adhering with the uterine fundus and the small intestine. A total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo – oophorectomy, enterectomy and end – to – end anastomosis

Αποτελέσματα: Διεγχειρητικά, αναγνωρίστηκε ευμεγέθες μόρφωμα, καταλαμβάνον το κύτος της κοιλίας, με παρουσία συμφύσεων με τον πυθμένα της μήτρας και με τμήμα του λεπτού εντέρου. Υποβλήθηκε σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, εντερεκτομή και τελικοτελική αναστόμωση. Το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης ανέδειξε την παρουσία όγκου μεσεγχυματογενούς προέλευσης (GIST).

Συμπέρασμα: Η θεραπεία εκλογής της εντοπισμένης νόσου είναι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση της βλάβης χωρίς ρήξη του όγκου, για αποφυγή περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Η πρόγνωση των GIST καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου και τον αριθμό των μιτώσεων, χαρακτηριστικά που κατατάσσουν τους όγκους σε πολύ χαμηλού κινδύνου, ενδιάμεσου κινδύνου και υψηλού κινδύνου.

Λέξεις κλειδιά: Στρωματικοί όγκοι, GIST, γαστρεντερικός σωλήνας, μεσεγχυματογενείς όγκοι, πρόγνωση, θεραπεία.

were performed. Pathology report revealed a GIST.

Conclusions: Complete resection with negative margins is still the only potentially curative treatment for GISTs. Prognosis depends on the tumor size and the number of mitosis, which classify the tumors in low, median and high risk.

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST, gastrointestinal track, mesenchymal tumor, prognosis, treatment.

Εισαγωγή

Οι στρωματικοί όγκοι (GIST) είναι μεσεγχυματογενείς όγκοι. Αντιπροσωπεύουν το 0,2% όλων των νεοπλασμάτων και το 80% των σαρκωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος. Πιστεύεται ότι προέρχονται από τα διάμεσα κύτταρα Cajal, που θεωρούνται οι «βηματοδότες» του γαστρεντερικού συστήματος. Πρώιμο σημείο ενεργοποίησης θεωρείται η μετάλλαξη στον υποδοχέα της τυροσινικήςσκινασής - KIT (αφορά το 95% των όγκων GIST) ή στον PDGFRα (υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων - αφορά το 5% των GIST).

Η συνήθης ηλικία εμφάνισης είναι κατά τη διάρκεια της 5^{ης}, 6^{ης} και 7^{ης} δεκαετίας, ενώ σπάνια εμφανίζεται πριν τα 40 έτη. Η συχνότητα είναι παρόμοια και στα δύο φύλα αλλά η εκτίμησή της είναι δυσχερής. Στις Η.Π.Α. αναμένονται περίπου 4.000 - 6.000 νέες περιπτώσεις ετησίως, ενώ στην

Ελλάδα περίπου 140 νέες περιπτώσεις ετησίως. Είναι συνήθως ασυμπτωματικοί όγκοι και ανευρίσκονται τυχαία κατά τον ενδοσκοπικό ή λαπαροσκοπικό έλεγχο του πεπτικού συστήματος. Συνηθέστερα σημεία και συμπτώματα αποτελούν το επιγαστρικό άλγος (50%), η αιματέμεση ή μέλαινα (25%), η σιδηροπενική αναιμία (15%), η ψηλαφητή μάζα (5%) και η πυλωρική στένωση (<1%). Σπανιότερα, μπορεί να εκδηλώνονται με άτυπα συμπτώματα (ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπιση) είτε οξέως σε αιμορραγία, διάτρηση ή απόφραξη.

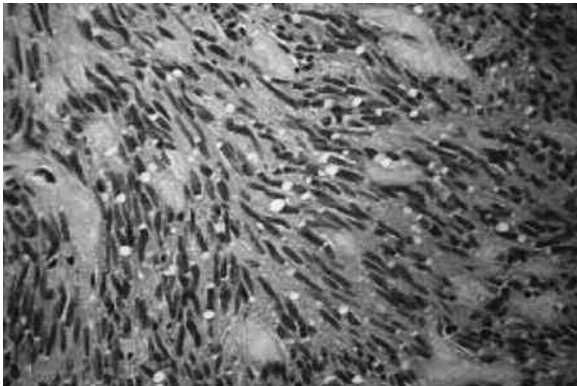
Αναπτύσσονται σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα: 50% εντοπίζονται στο στόμαχο, 25% στο λεπτό έντερο, 10% στο παχύ έντερο και 15% σε άλλες θέσεις (όπως το ορθό, ο οισοφάγος και το μεσεντέριο). Οι συχνότερες θέσεις όπου μεθίστανται είναι το ήπαρ, το περιτόναιο, τα οστά και οι πνεύμονες.

Ιστολογικά διακρίνονται τρεις τύποι: τα ατρακτοειδή GIST που αντιπροσωπεύουν το 70% (**Εικόνες 1 και 2**), τα επιθηλιοειδή GIST που αντιπροσωπεύουν το 20% (**Εικόνες 3 και 4**) και το υπόλοιπο 10% αντιστοιχεί στον μικτό τύπο.

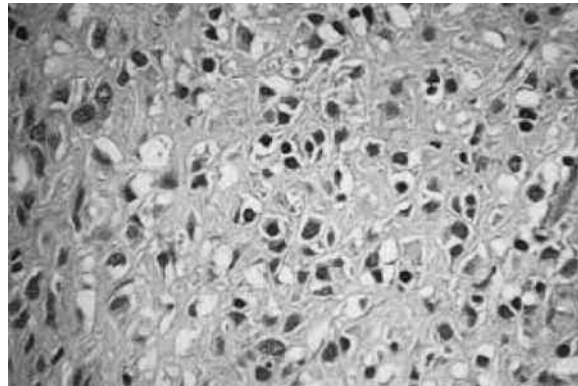
Περιγραφή περιστατικού:

Μία 55χρονη γυναίκα διακομίστηκε στο νοσοκομείο μας, λόγω δύσπνοιας και αισθήματος βάρους στην κατώτερη κοιλιακή χώρα.

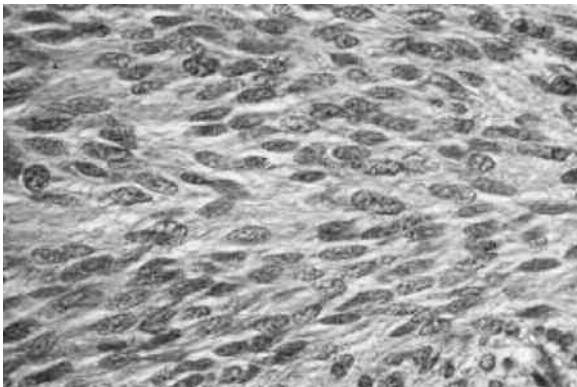
Από το **ατομικό της αναμνηστικό**, ανέφερε μόνο



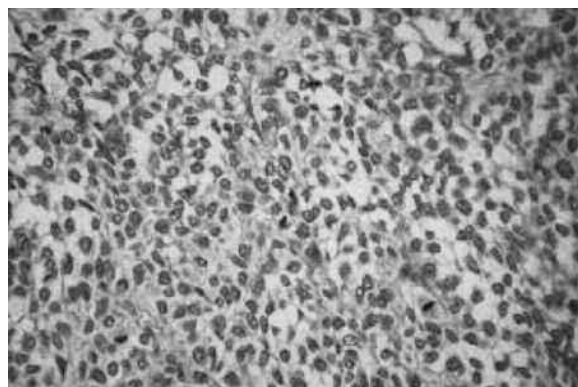
Εικόνα 1. «Καλοήθης» ατρακτοειδής GIST.



Εικόνα 3. «Καλοήθης» επιθηλιοειδής GIST.



Εικόνα 2. «Κακοήθης» ατρακτοειδής GIST.



Εικόνα 4. «Κακοήθης» επιθηλιοειδής GIST.

τη διενέργεια σκωληκοειδεκτομής σε ηλικία 18 ετών. Ωστόσο, ανέφερε ότι δεν υποβλήθηκαν στον ετήσιο γυναικολογικό έλεγχο.

Κατά την **κλινική εξέταση**, ανευρέθηκαν: διόγκωση της κοιλίας, καθώς και παρουσία ασκτικού υγρού και ευμεγέθους πυελικής μάζας.

Από τον **εργαστηριακό έλεγχο** στον οποίο υποβλήθηκε, αναδείχτηκε η ύπαρξη αναιμίας (Hct = 21,8 και Hb = 5,8) και θρομβοκυττάρωσης. Δεν ανευρέθηκαν αυξημένοι οι δείκτες φλεγμονής, ενώ, από τους καρκινικούς δείκτες, αυξημένο ανευρέθηκε το Ca - 125 (74,8U/mL).

Στον **απεικονιστικό έλεγχο**, αναγνωρίστηκε κυ-

στικό μόρφωμα διαστάσεων 30x18x35cm με ομαλά στοιχεία, καταλαμβάνον ολόκληρη την περιτοναϊκή κοιλότητα, απωθώντας και πιέζοντας τα συμπαγή όργανα και τις εντερικές έλικες, πιθανώς εξορμώμενο εκ των ωοθηκών.

Η ασθενής μεταγγίστηκε μέχρι την επίτευξη αιμοδυναμικής σταθερότητας. Προεγχειρητικά, υποβλήθηκε σε ενδοφλέβια πυελογραφία και κυστεοσκόπηση, τα οποία δεν ανέδειξαν σημεία διήθησης. Διεγχειρητικά, αναγνωρίστηκε ευμεγέθες μόρφωμα, καταλαμβάνον το κύτος της κοιλίας, με παρουσία συμφύσεων με τον πυθμένα της μήτρας και με τμήμα του λεπτού εντέρου. Υπο-

βλήθηκε σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, εντερεκτομή και τελικοτελική αναστόμωση. Το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης ανέδειξε την παρουσία όγκου μεσεγχυματογενούς προέλευσης (GIST).

Λόγω απουσίας μεταστάσεων, η ασθενής δεν υποβλήθηκε σε συμπληρωματική θεραπεία. Η ασθενής εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση. Παρακολουθείται τακτικά με καρκινικούς δείκτες και αξονική τομογραφία και, μετά την παρέλευση ενός έτους, παραμένει ασυμπτωματική.

Συζήτηση:

Η διάγνωση των GIST βασίζεται στην έκφραση του KIT, του διαμεμβρικού υποδοχέα της τυροσινική-σκινάσης που κωδικοποιείται από το πρωτοογκογονίδιο KIT, και λιγότερο του CD 34. Το c - kit είναι το κυτταρικό ομόλογο του ογκογονιδίου - kit. Το πρωτοογκογονίδιο - kit εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4q11 - q12 και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 145kD που είναι ο διαμεμβρικός υποδοχέας kit. Ανευρίσκεται σε πολλούς φυσιολογικούς ιστούς και διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αιμοποίηση, τη μελανογένεση, τη σπερματογένεση και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα. Περίπου το 95% των GIST εκφράζουν το αντίσωμα CD 117 με διαφορετική ένταση χρώσης αλλά και διαφορετικά pattern, δηλαδή είτε μεμβρανική χρώση, είτε κυτταροπλασματική διάχυτη ή σικτή παραπυρηνική.

Η πρόγνωση των GIST καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου και τον αριθμό των μιτώσεων, χαρακτηριστικά που κατατάσσουν τους όγκους αυτούς σε πολύ χαμηλού κινδύνου, ενδιάμεσου κινδύνου και υψηλού κινδύνου. (Πίνακας 1)

Δεν υπάρχουν καλοήθη GIST. Ένας όγκος που έχει χαρακτηριστεί ως χαμηλού κινδύνου είναι δυνατόν να δώσει στο μέλλον μεταστάσεις. Οι όγκοι με διάμετρο μεγαλύτερη από 10cm, που αντιπροσωπεύουν το 22% των GIST, και οι όγκοι με περισσότερες από 10 μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο, που αντιπροσωπεύουν το 18% των GIST, είναι υψηλού κινδύνου. Το 35% των GIST είναι υψηλού κινδύνου και το 65% χαμηλού, πολύ χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου. Ασθενείς με όγκους διαμέτρου μεγαλύτερης από 10cm έχουν πενταετή επιβίωση 20%. Η πενταετής επιβίωση σε ασθενείς με όγκους μικρότερης διαμέτρου κυμαίνεται μεταξύ 50 και 65%.

Ο αριθμός των χρωμοσωμικών μεταηλλάξεων είναι ανάλογος του βαθμού κακοήθειας των GIST. Οι χαμηλού κινδύνου GIST έχουν κανονικό καρύοτυπο και μόνο απώλεια του χρωμοσώματος 14, οι ενδιάμεσου κινδύνου έχουν επιπλέον απώλειες νουκλεοτιδίων στα 1p, 9q, 11p, 22q και οι υψηλού κινδύνου τρεις ή περισσότερες από τις παραπάνω και επιπλέον ενίσχυση των 8q και 17q7.

Σε γενικές γραμμές, όλοι οι GIST πρέπει να θεωρούνται κακοήθη ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου ή το μιτωτικό δείκτη. Η θεραπεία βασίζεται στο εάν ο όγκος είναι χειρουργήσιμος, ανεχειρήντος, μεταστατικός ή υποτροπιάζων.

Για εντοπισμένη νόσο, η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η πλέον ενδεδειγμένη θεραπεία. Ωστόσο, περίπου το 50% των ασθενών που αντιμετωπίζονται χειρουργικά υποτροπιάζουν μέσα σε 5 χρόνια. Ο όγκος πρέπει να αφαιρεθεί πλήρως, χωρίς να διασπαστεί ή ψευδοκάψα.

Έχουν εντοπιστεί αρκετοί προγνωστικοί παράγοντες όσον αφορά την εμφάνιση υποτροπής μετά

Πίνακας 1. Προγνωστικοί παράγοντες των GIST.

Ομάδα κινδύνου	Μέγεθος, cm	Αριθμός μιτώσεων, ανά 50 HPF
Πολύ χαμηλού	<2	<5
Χαμηλού	2 - 5	<5
Ενδιάμεσου	<5	6 - 10
	5 - 10	<5
Υψηλού	>5	>5
	>10	Οποιοσδήποτε
	Οποιοσδήποτε	>10

από χειρουργική εκτομή. Το μέγεθος του όγκου και ο μιτωτικός ρυθμός είναι οι σημαντικότεροι. Αρκετοί άλλοι προγνωστικοί είναι η πρωτογενής θέση, η παρουσία μίας μετάλλαξης στο kit και η ακριβής θέση της μετάλλαξης.

Προς το παρόν, δεν υπάρχει καθιερωμένη επικουρική θεραπεία για τους όγκους GIST, αλλά διάφορες μελέτες διερευνούν τη χρησιμότητα της imatinib, στα πλαίσια επικουρικής θεραπείας. Οι ανεγχείρητοι, μεταστατικοί και υποτροπιάζοντες όγκοι αντιμετωπίζονται συνήθως με imatinib. Άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι η sunitinib και η regorafenib.

Για ασθενείς που χειρουργήθηκαν με εντοπισμένη νόσο, το πρωτόκολλο παρακολούθησης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το προσβληθέν όργανο. Η διενέργεια αξονικής τομογραφίας (CT) άνω και κάτω κοιλίας μπορεί να γίνεται κάθε 3 έως 6 μήνες. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET -Scan), ειδικά για

την παρακολούθηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία για ανεγχείρητη, μεταστατική, ή υποτροπιάζουσα νόσο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η θεραπεία εκλογής της εντοπισμένης νόσου είναι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση της βλάβης χωρίς ρήξη του όγκου, για αποφυγή περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Η πρόγνωση των GIST καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου και τον αριθμό των μιτώσεων, χαρακτηριστικά που κατατάσσουν τους όγκους σε πολύ χαμηλού κινδύνου, ενδιάμεσου κινδύνου και υψηλού κινδύνου. Η imatinib χρησιμοποιείται σε ανεγχείρητους, μεταστατικούς και υποτροπιάζοντες όγκους GIST.

Παρά το γεγονός ότι οι όγκοι GIST είναι σπάνιοι, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες, ώστε να κατανοηθεί καλύτερα η παθογένεια των όγκων και η θεραπεία τους.

REFERENCES

1. Πανελλαδική Μελέτη Στρωματικών Όγκων Γαστρεντερικού από την Ομάδα Πεπτικού της Ελληνικής Παθολογοανατομικής Εταιρείας. Ανακοίνωση στο 12ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας (2004).
2. Emory et al. *Am J SurgPathol* 1999; 23: 82.
3. Corless et al. *J ClinOncol*. 2004;22:3813.
4. Savage and Antman. *N Engl J Med*. 2002.
5. Scheijen and Griffin. *Oncogene*. 2002.
6. Antonescu CR. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models. *Seminars in Diagnostic Pathology*, Volume 23, Issue 2, Pages 63–69, May 2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17193819>. Retrieved at: 12/0/6/2014.
7. vonMehrenM, RandallRL, BenjaminRS, etal. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014. *J NatlComprCancNetw*. 2014 Jun;12(6):853-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925196>. Retrieved at: 12/0/6/2014.
8. Ambrosio MR, Rocca BJ, Mastrogiulio MG, et al. Cystic gastrointestinal stromal tumors of the pancreas simulating cystoadenocarcinoma. Report of three cases and short review of the literature. *HistolHistopathol*. 2014 Jun 11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2491846>. Retrieved at: 12/0/6/2014.
9. Misawa S1, Takeda M, Sakamoto H, et al. Spontaneous rupture of a giant gastrointestinal stromal tumor of the jejunum: a case report and literature review. *World J SurgOncol*. 2014 May 21;12(1):153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2488572>. Retrieved at: 12/0/6/2014.
10. Weisenberg E. Stomach: Stromal/other tumors: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Pathology Outlines*. Available at: <http://www.pathology-outlines.com/topic/stomachGIST.html>. Retrieved at: 12/0/6/2014.
11. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/gastrointestinalstromaltumor-gist/detailedguide/gastrointestinal-stromal-tumor-treating-by-spread>. Retrieved at: 12/0/6/2014.
12. General Information about Gastrointestinal Stromal Tumors. National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/>

- treatment/gist/HealthProfessional. Retrieved at: 12/0/6/2014.
13. Sleijfer S, Wiemer E, Verweij J. Drug Insight: Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)--The Solid

Tumor Model for Cancer-Specific Treatment. Medscape Ob/Gyn& Women's Health. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/572368_1. Retrieved at: 12/0/6/2014.

ΟΓΚΟΣ KRUKENBERG ΚΑΙ ΜΥΗ ΚΥΗΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πέτσα Α.¹, Ξενογιάννης Σ.¹,
Κοκκινόπουλος Σ.², Καραϊσκάκης Π.¹

¹Μαιευτικό – Γυναικολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α.
«Αλεξάνδρα»

²Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

COEXISTENCE OF KRUKENBERG TUMOR AND MOLAR PREGNANCY: CASE REPORT

Petsa A.¹, Ksenogiannis S.¹,
Kokkinopoulos S.², Karaiskakis P.¹

¹Department of Obstetrics – Gynecology,
“Alexandra” Hospital

²Department of Radiology, “G. Gennimatas”
Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ως όγκοι Krukenberg περιγράφονται οι δευτεροπαθείς – μεταστατικές κακοήθειες στην ωθήκη, που προέρχονται συνήθως από το γαστρεντερικό σύστημα – χωρίς να αποκλείεται και η προέλευσή τους και από άλλους ιστούς. Συναντώνται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με μέσο όρο ηλικιακής εμφάνισης τα 45 έτη.
Σκοπός: Είναι η παρουσίαση του τρόπου διαχείρισης ενός περιστατικού που προσήλθε στο νοσοκομείο μας.

Υλικό – Μέθοδος: Μία 33χρονη γυναίκα προσήλθε στο νοσοκομείο λόγω αμηνόρροιας από 2μήνου, θετικού τεστ κύησης και ανώμαλης αύξησης της β – χοριακήςγοναδοτροφίνης (β – HCG) σε σχέση με την ηλικία κύησης.

Αποτελέσματα: Λόγω υπερηχογραφικής ανάδειξης εικόνας μύλης κύησης, υποβλήθηκε σε διαγνωστική απόξεση, επιβεβαιώνοντας ιστολογικά τη διάγνωση. Απεικονιστικά, ανευρέθηκαν αυξημένος όγκος εξαρτημάτων και αρκετή ποσότητα υγρού στο δουγλάσιο. Υποβλήθηκε σε γαστροσκόπηση, χωρίς να αναφέρει ανάλογη συμπτωματολογία, όπου ανευρέθηκε αδενοκαρκίνωμα διάχυτου τύπου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Στον απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου, θώρακος και κοιλίας, ανευρέθηκαν εστίες στο πνευμονικό

ABSTRACT

Introduction: Krukenberg tumor is a metastatic signet – ring adenocarcinoma of the ovary with variants of gastro – intestinal primary either detected synchronously or metachronously. These tumors can be encountered in all age groups, with an average age of 45 years.

Objective: Presentation of the management of a woman with these coexisting conditions. **Material and Methods:** A 33 – year old woman presented to our hospital with secondary amenorrhea and abnormal rise of serum human chorionic gonadotropin.

Results: The patient underwent an ultrasound exam, which was suggestive of a molar pregnancy. Suction curettage was performed and the pathology report confirmed the diagnosis. She was then subjected to upper GI track endoscopy, despite that she never mentioned gastrointestinal symptoms, which revealed diffuse type adenocarcinoma. Subsequently, she had CT scans, revealing lung lesions, liver and lymph nodes enlargement. Surgical resection and chemotherapy were recommended. Finally, she underwent total abdominal hysterectomy, omentectomy and gastrectomy. She succumbed to death ten months after the diagnosis.

παρέγχυμα, αύξηση των διαστάσεων του ήπατος και λεμφαδένες (παρατραχειακοί, αορτοπνευμονικοί, υποτροπιδικοί, μεσεντέριοι, παραορτικοί και λαγόνιοι). Συστήθηκε στην ασθενή να υποβληθεί σε αφαίρεση της βλάβης της ελάσσονος πυέλου και χημειοθεραπεία. Τελικώς, υποβλήθηκε αλληλαχού σε κοιλιακή ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, επιπλεκτομή και γαστρεκτομή και κατέληξε 10 μήνες μετά την αρχική διάγνωση.

Συμπεράσματα: Η διαχείριση του όγκου πρέπει να περιλαμβάνει την εύρεση και τη θεραπεία του αρχικού καρκίνου. Η βέλτιστη θεραπεία είναι αβέβαιη. Η επιβίωση μπορεί να βελτιωθεί εάν η νόσος περιορίζεται στις ωοθήκες. Η νόσος έχει πτωχή πρόγνωση, καθώς το 85% των περιπτώσεων καταλήγουν εντός ενός έτους. Η χημειοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση της νόσου, ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία.

Λέξεις κλειδιά: Όγκος Krukenberg, γαστρεντερικός σωλήνας, μύλη κύηση, κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, πρόγνωση, θεραπεία.

Conclusions: Management of Krukenberg tumors should include locating and treating the primary cancer. Prognosis is poor (85% of patients die within a year). Optimum treatment remains uncertain. Survival may be improved if metastasis is confined to the ovaries. Metastasectomy of Krukenberg tumors may be associated with survival benefits.

Key words: Krukenberg tumor, gastrointestinal track, molar pregnancy, metastatic signet – ring adenocarcinoma, prognosis, treatment.

Εισαγωγή

Ο όγκοι Krukenberg αποτελούν μεταστατικό καρκίνο των ωοθηκών, του οποίου η πρωτοπαθής εστία εντοπίζεται στο πεπτικό και σπανιότερα στο μαστό. Είναι σπάνιοι όγκοι και η συχνότητά τους διαφέρει ανάλογα με τη βιβλιογραφική πηγή. Αποτελούν το 1 – 2% όλων των ωοθηκικών όγκων και το 30 – 40% όλων των μεταστατικών όγκων. Στο 1% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται πρωτοπαθής εστία.

Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 45,4 έτη, ενώ το ηλικιακό εύρος εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 23 έως 71 ετών. Στο 20% των περιπτώσεων, πρώτη εκδήλωση αποτελεί η ωοθηκική μάζα.

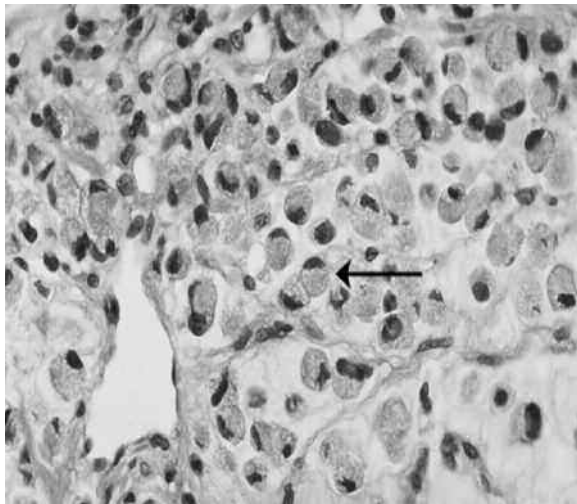
Συχνότερη πρωτοπαθής εστία είναι ο στόμαχος και

ακολουθούν το παχύ έντερο, ο μαστός, το ήπαρ και τα χοληφόρα, ενώ σπάνια ο τράχηλος ή η ουροδόχος κύστη. Συνήθως εμφανίζει αμφοτερόπλευρη εντόπιση.

Η συμπτωματολογία είναι ασαφής: απώλεια βάρους (>80%), άτυπα κοιλιακά ενοχλήματα (95%) και τυχαία ανεύρεση κοιλιακής μάζας (20%). Επίσης, τα συμπτώματα διαφοροποιούνται ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία (γαστρεντερικό: έμετοι, δυσφαγία, αιματέμεση, ασκίτης, ίκτερος, μέλαινες, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ειλεός – ουροποιογεννητικό: επίσχεση, κοιλιακή αιμόρροια, λευκόρροια, κοιλιακή υπερέκκριση). Σπάνια συμπτώματα αποτελούν η οξεία κοιλία, η συστροφή, η δύσπνοια, η υπερτρίχωση, η περιτονίτιδα και η πνευμονική εμβολή.

Στα πλαίσια της διαγνωστικής προσπάθειας της νόσου, χρησιμοποιούνται οι καρκινικοί δείκτες (Ca - 19.9, Ca - 50, Ca - 15.3, CEA, AFP, Ca - 125), ο υπερηχογραφικός απεικονιστικός έλεγχος, η ελικοειδής αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, ο ενδοσκοπικός έλεγχος, η λήψη βιοψιών και η ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία.

Τα μακροσκοπικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των όγκων είναι η αμφοτερόπλευρη εντόπισή τους και πρόκειται για συμπαγείς ρυπαρές λευκόφαιες μάζες έως 20cm. Το κύριο μικροσκοπικό χαρακτηριστικό των όγκων είναι η παρουσία κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, που οφείλεται σε παρεκτόπιση του πυρήνα από υπερπαραγωγή βλήννης, και καθιστά τη διάγνωση των όγκων σχεδόν βεβαία. **(Εικόνα 1)**



Εικόνα 1. Κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

Η συνύπαρξη όγκου Krukenberg και κύησης είναι σπάνια. Λόγω της ασαφούς συμπτωματολογίας, η διάγνωση καθυστερεί και εμφανίζει δυσμενέστερη έκβαση. Η αντιμετώπιση τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας κύησης, αλλά η πρόγνωση είναι χειρίστη.

Η μύλη κύηση είναι μία από τις νόσους του τροφοβλαστικού ιστού. Διακρίνεται στην υδατιδώδη

ή μη διηθητική μύλη, τη διεισδυτική μύλη και το χοριοκαρκίνωμα ή χοριοεπιθηλίωμα.

Η παθογένεια της νόσου οφείλεται στο γεγονός ότι η παθολογική τροφοβλάστη χάνει την ικανότητά της να διαπλάθει τα αγγεία των πλαχνών, με αποτέλεσμα την κατακράτηση των προϊόντων ανταλλαγής της ύλης, με συνέπεια την υδατιδική εκφύλιση του στρώματος των πλαχνών. Η αιτιολογία της είναι άγνωστη αλλά πιθανολογείται ότι συνδέεται με ορισμένους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η φυλή, η διατροφή, η ηλικία, η παλίνδρομη κύηση, η πολυτοκία και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Με τον όρο υδατιδώδη μύλη υποδηλώνεται η παθολογική κύηση, που χαρακτηρίζεται από ολική ή μερική υποστροφή της εμβρυοβλάστης, την υδρωπική εκφύλιση και διόγκωση του στρώματος των πλαχνών, την υπερπλάσια του τροφοβλαστικού ιστού, την εκφύλιση των χοριακών τριχοειδών αγγείων, την απουσία αγγείων από τις διογκωμένες λάχνες και την καταστροφή του εμβρύου και του αμνίου. Διακρίνεται σε μερική ή πλήρη.

Τα συμπτώματά της είναι η κοιλιακή αιμόρροια, η ναυτία, η υπερέμεση, τα οιδήματα, η υπογαστραλγία, η απουσία εμβρυικών σκιρτημάτων, η προεκλημψία και η αναιμία, ενώ σπάνια εμφανίζονται συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού.

Η διάγνωση γίνεται είτε με υπερηχογράφημα, στο οποίο παρουσιάζεται χαρακτηριστική εικόνα νιφάδων χιονιού, χωρίς εμβρυικά στοιχεία, είτε με άλλες εργαστηριακές εξετάσεις, όπως ο προσδιορισμός των επιπέδων της β - χοριακήςγοναδοτροφίνης (β - hCG), η οποία θα έχει πολύ υψηλά επίπεδα.

Περιγραφή περιστατικού:

Μία 33χρονη έγκυος (GII, PI) προσήλθε στο νοσοκομείο μας, λόγω αμνόρροιας από 2μήνου, θετικού τεστ κύησης και ανώμαλης αύξησης της β - χοριακήςγοναδοτροφίνης (β - HCG) σε σχέση με την ηλικία κύησης.

Το **ατομικό της αναμνηστικό** ήταν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και δεν ανέφερε ευρήματα από τον ετήσιο γυναικολογικό έλεγχο στον οποίο υποβλήθηκαν.

Κατά την **κλινική εξέταση**, δεν ανευρέθηκαν πα-

θολογικά ευρήματα.

Από τον **εργαστηριακό έλεγχο** στον οποίο υποβλήθηκε, αυξημένοι καρκινικοί δείκτες ανευρέθηκαν το Ca – 125 (73U/ml) και η β – HCG (88.000IU/L), ενώ ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Στον **απεικονιστικό έλεγχο**, αναδείχτηκε η εικόνα νιφάδων χιονιού στον υπερηχογραφικό έλεγχο των έσω γεννητικών οργάνων. Στην ακτινογραφία θώρακος, ανευρέθηκε μικροζώδης απεικόνιση των πνευμόνων άμφω.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε διαγνωστική απόξεση, η οποία ανέδειξε ιστολογικά υδατιδώδη πλήρη μύλη κύηση. Διενεργήθηκαν αξονική τομογραφία εγκεφάλου (χωρίς παθολογικά ευρήματα), αξονική τομογραφία θώρακος (διάσπαρτες περιφερικές μικροζώδους τύπου αλλοιώσεις και διογκωμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο) και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας (χωρίς λεμφαδενικές διογκώσεις στην κοιλία και την πύελο και, οπισθομητριάδα, παρουσία δύο όμορων ομαλά περιγεγραμμένωνχωροκατακτιτικών αλλοιώσεων με υπεραϊμικό παρέγχυμα, το οποίο παρουσιάζει και ανομοιογενή απεικόνιση με λιπώδη διάχυτα στοιχεία διαστάσεων 94mm η αριστερή και 60mm η δεξιά, χωρίς διήθηση των πέριξ οργάνων).

Ακολούθησαν τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της β – HCG, η οποία εμφάνισε πτωτική πορεία, καθώς και υπερηχογραφικός έλεγχος, όπου αναδείχτηκαν αυξημένος όγκος ωοθηκών άμφω και ειδικά αριστερά με χαοτική αγγείωση και οριακά RI και αυξημένη αγγείωση μήτρας χωρίς στοιχεία νεοαγγείωσης.

Χωρίς να περιγράφεται συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό, υποβλήθηκε σε γαστροσκόπηση, η οποία ανέδειξε την παρουσία περιοχής με έντονη ερυθρότητα και ηβώδη – οζώδη διαμόρφωση στο μείζον τόξο του σώματος του στομάχου. Στη βιοψία στομάχου παρατηρήθηκε ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος διάχυτου τύπου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

Με απόφαση του Ογκολογικού Συμβουλίου, συστάθηκε στην ασθενή να υποβληθεί σε αφαίρεση της βλάβης της ελάσσονος πυέλου και χημειοθεραπεία. Τελικώς, υποβλήθηκε αλληλαχού σε κοι-

λιακή ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, επιπλεκτομή και γαστρεκτομή. Η ασθενής κατέληξε 10 μήνες μετά την αρχική διάγνωση.

Συζήτηση:

Η αντιμετώπιση διαφοροποιείται ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία, τη φυσική κατάσταση της ασθενούς, τα χαρακτηριστικά των μεταστάσεων, τα διαθέσιμα μέσα και την εμπειρία. Τα προτεινόμενα μοντέλα θεραπευτικής προσέγγισης είναι:

1. Η χημειοθεραπεία
2. Η χειρουργική επέμβαση και η χημειοθεραπεία
3. Η neoadjuvant χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση και η χημειοθεραπεία
4. Η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία, η επανεπέμβαση και η χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία βασίζεται στην πλάτινα και αφορά συνήθως 2 ή 3 χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, αλλά μόνη της δε φαίνεται να αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης.

Η χειρουργική επέμβαση αφορά την εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, των εμπλεκόμενων λεμφαδενικών ομάδων και των μεταστάσεων. Αποτελεί προσπάθεια για βέλτιστη κυτταρομειωτική επέμβαση, καθώς φαίνεται πως, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, αυξάνει την επιβίωση.

Η ακτινοθεραπεία έχει περισσότερο παρηγορητικό ρόλο και αυξάνει τις παρενέργειες λόγω αυξημένης δόσης και μεγάλου πεδίου.

Η εφαρμογή HIPEC (υπέρθερμης διεγχειρητικής-σενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας) εμφανίζεται ελπιδοφόρα. Παρουσιάζει βέλτιστα αποτελέσματα με μακροσκοπικά μηδενική υπολειπόμενη νόσο αλλά χρειάζονται επιπλέον μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα.

Προγνωστικοί παράγοντες αποτελούν το βάθος διήθησης και το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας, η παρουσία ασκίτη και ο Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Περισσότερο από το 85% των περιπτώσεων καταλήγουν εντός ενός έτους. Το 15 – 20% των περιπτώσεων έχει τριετή επιβίωση, ενώ υπάρχουν και αναφορές περιπτώσεων για επιβίωση άνω των πέντε ετών.

Η θεραπευτική αγωγή της υδατιδώδους μύλης συνίσταται στην άμεση κένωση της ενδομητρικής κοιλότητας. Μετά την κένωση της μήτρας, επιβάλλεται

τακτικός έλεγχος των επιπέδων β - hCG κάθε εβδομάδα, μέχρι και τρεις εβδομάδες μετά την εξαφάνισή της. Ακολούθως, παρακολουθείται κάθε μήνα για 6 περίπου μήνες. Εάν διαπιστωθεί άνοδος της, τίθεται υποψία για ατελή κένωση της μήτρας ή διεισδυτική μύλη ή χοριοκαρκίνωμα, οπότε επιβάλλεται νέα απόξεση ενδομητρίου. Σε όλες τις ασθενείς, συνιστάται η αποφυγή νέας κύησης το πρώτο έτος. Συμπληρωματικά, μπορεί να γίνει και ακτινολογικός έλεγχος των πνευμόνων για αποκλεισμό πιθανής μετάστασης της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η διαχείριση του όγκου Krukenberg πρέπει να περιλαμβάνει την εύρεση και τη θεραπεία του αρχικού καρκίνου. Η βέλτιστη θεραπεία είναι αβέβαιη, καθώς υπάρχει περιορισμένος αριθμός περιστατικών - μελετών.

Η επιβίωση μπορεί να βελτιωθεί με την εντόπιση της κακοήθειας σε αρχικότερο στάδιο, με την εντόπιση μόνο στις ωοθήκες, με τη διενέργεια ριζικής επέμβασης και την εφαρμογή νεότερων τεχνικών.

Η νόσος έχει πτωχή πρόγνωση, καθώς το 85% των περιπτώσεων καταλήγουν εντός ενός έτους. Η χημειοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση της νόσου, ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία.

REFERENCES

1. McGill FM, Ritter DB, Rickard CS, et al. Krukenberg tumors: can management be improved? *GynecolObstet Invest.* 1999;48(1):61-5.
2. Dorland et al. *Cancer Medicine.* 3rd edition. p 1685.
3. Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, et al. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. 1987 Mar; 39(3): 479-85.
4. Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Gómez A, Castellán-Pedraza J, et al. Metastatic ovarian tumors: a clinicopathologic study of 150 cases. *Anal Quant CytolHistol.* 2013 Oct; 35(5): 241-8.
5. Berek and Novak's *Gynecology.* 14th Edition. P1525.
6. *Cancer principles and practice of Oncology.* 7th Edition. Pages 915, 1365, 1067.
7. Kato H, Shumiya T, Yamauchi M, et al. Rapidly progressive symptom development of pulmonary arterial hypertension: a case report of Trousseau syndrome. *Heart Vessels.* 2013 Nov 26.
8. Kelley SR, Kerlakian GM. A Rare Case of Secondary Bacterial Peritonitis from Clostridium perfringens in an Adult Patient with Noncirrhotic Ascites and a Krukenberg Tumor: Report of a Case. *Case Rep Med.* 2011; 2011: 705816.
9. Bibi S, Memon S, Qazi RA. Acute abdomen secondary to torsion of Krukenberg tumour. *Pak Med Assoc.* 2011 Aug; 61(8): 819-21.
10. Rawasia WF, Chaddha U, El-Kersh K, et al. Dyspnoea and the ovaries: a rare presentation of Krukenberg tumour. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 1; 2013.
11. Papantoniou N, Belitsos P, Hatzipapas I, et al. Excessive hirsutism in pregnancy because of Krukenberg tumor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun; 25(6): 869-71.
12. Holland JF. *Cancer Medicine.* 4th Edition. P. 2321.
13. Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, et al. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. *Nihon SankaFujinka-GakkaiZasshi.* 1987 Mar; 39(3): 479-85.
14. McCluggage WG, Young RH. Primary ovarian mucinous tumors with signet ring cells: report of 3 cases with discussion of so-called primary Krukenberg tumor. *Am J SurgPathol.* 2008 Sep; 32(9): 1373-9.
15. Shaco-Levy R, Kachko L, Mazor M, et al. Ovarian signet-ring stromal tumor: a potential diagnostic pitfall. *Int J SurgPathol.* 2008 Apr; 16(2): 180-4.
16. Terada T. Ovarian malignant Mullerian mixed tumor (heterologous) whose epithelial component is composed predominantly of signet ring cell carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jun; 283(6): 1403-6.
17. Papakonstantinou E, Liapis A, Kairi-Vassilatou E, et al. Virilizing ovarian Krukenberg tumor in a 27-year-old pregnant woman. A case report and literature review. *Eur J GynaecolOncol.* 2011; 32(3): 331-3.
18. Stojnic J, Stefanovic A, Jeremic K, et al. Krukenberg tumor of gastric origin in pregnancy with dismal

- outcome. *Eur J GynaecolOncol.* 2011;32(3):356-8.
19. Glisić A, Atanacković J. Krukenberg tumor in pregnancy. The lethal outcome. *PatholOncol Res.* 2006;12(2):108-10.
 20. *Cancer principles and practice of Oncology.* 5thEdition. Pp. 1027 – 1029.
 21. Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, et al. Management of molar pregnancy. *J Prenat Med.* 2009 Jan-Mar; 3(1): 15-17.
 22. Kim WY, Kim TJ, Kim SE, et al. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2010 Mar;149(1):97-101.
 23. Imamura H, Kishimoto T, Kawabata R, et al. A case of gastric cancer with bilateral ovarian metastasis after gastrectomy performed ovarian resection. *GanTo Kagaku Ryoho.* 2010 Nov;37(12):2490-2.
 24. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, et al. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *GynecolOncol.* 2004 Aug;94(2): 477-82.
 25. Burgazli KM, Mericililer M, Kavukcu E, et al. Discovery of asymptomatic Krukenberg tumors diagnosed during caesarean section: therapy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Postgrad Med.* 2013 Jul;125(4): 87-90.
 26. Wu XJ, Yuan P, Li ZY, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol.* 2013 Feb;34(1):463-9.

ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΜΕ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ ΜΥΪΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ: ΠΡΟΚΑΤΑΡΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

¹Β. Αλιβιζάτος, ¹Φ. Κατζιάνης,
¹Π. Αθανασόπουλος, ¹Μ. Παναγίδα,
²Ν. Μάϊνας

¹Χειρουργική Κλινική, Μονάδα Τεχνητής
Διατροφής και Γαστρεντερικής Ανεπάρκειας,
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών.

²Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών.

RELATION OF BODY MASS INDEX WITH MUSCLE MASS INDEX IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS: PRELIMINARY STUDY

¹V. Alivizatos, ¹F. Katzianis,
¹P. Athanasopoulos, ¹M. Panagidi,
²N. Mainas

¹Department of Surgery, Artificial Nutrition and
Gastrointestinal Failure Unit, General Hospital
of Patra.

²Charokopeio University of Athens.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σαρκοπενία, δηλαδή η ελάττωση της μυϊκής μάζας, οδηγεί σε κακή γενική κατάσταση, αυξημένη τοξικότητα της χημειοθεραπείας, και μειωμένη επιβίωση, ενώ φαίνεται ότι μπορεί να απαντάται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό σωματικό βάρος και Δείκτη Σωματικής Μάζας ή ακόμα και σε υπέρβαρους και παχύσαρκους.

Σκοπός αυτής της προκαταρκτικής μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης του Δείκτη Σωματικής Μάζας με τον Δείκτη Μυϊκής Μάζας σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα.

Υλικό – Μέθοδος. Μελετήθηκαν προοπτικά 11 καρκινοπαθείς που εισήχθησαν στη Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου μας και είχαν ήδη υποβληθεί σε αξονική τομογραφία κοιλίας για λόγους σχετιζόμενους με την κύρια νόσο τους. Σε όλους προσδιορίστηκε ο Δείκτης Σωματικής Μάζας, καθώς και ο Δείκτης Μυϊκής Μάζας μέσω της ανάλυσης των εικόνων των αξονικών τους τομογραφιών στο επίπεδο του 3^{ου}

ABSTRACT

The relationship of Body Mass Index with Skeletal Muscle Index in cancer patients: A preliminary study.

Severe depletion of skeletal muscle (sarcopenia) has been associated with poor performance status, chemotherapy toxicity, and shortened survival in cancer patients. In this preliminary study, we studied cancer patients in order to determine the relationship of Body Mass Index with Skeletal Muscle Index.

Material – Method. Eleven patients with malignant diseases were included in the study. Body Mass Index was calculated and skeletal muscle cross-sectional area at the 3rd lumbar vertebra was measured by computerized tomography; sarcopenia was defined using a previously published cutoff point. The Correlation Coefficient was used to evaluate the relationship between the Body Mass Index and the Skeletal Muscle Index.

οσφυϊκού σπονδύλου, με την χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου λογισμικού. Για την στατιστική εκτίμηση της σχέσης μεταξύ των δύο Δεικτών χρησιμοποιήθηκε ο Συντελεστής Συσχέτισης.

Αποτελέσματα. Από τους 11 ασθενείς της μελέτης, 6 είχαν Δείκτη Σωματικής Μάζας μέσα στα φυσιολογικά όρια ή λίγο μικρότερο, ενώ 5 βρέθηκαν υπέρβαροι και/ή παχύσαρκοι. Ο Δείκτης Μυϊκής Μάζας βρέθηκε κάτω από τα φυσιολογικά όρια σε 9 ασθενείς, δηλαδή αυτοί οι ασθενείς ήταν σαρκοπενικοί. Η ανάλυση των δεδομένων αυτών έδειξε ασθενή θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο Δεικτών, χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($R = 0,44$, $p = 0,1$).

Συμπέρασμα. Υψηλό ποσοστό ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα είναι σαρκοπενικοί ανεξάρτητα από την τιμή του Δείκτη Σωματικής Μάζας, υποδηλώνοντας χαμηλή συσχέτιση μεταξύ των δύο Δεικτών.

Λέξεις κλειδιά: Σύσταση του σώματος, σαρκοπενία, καρκινική καχεξία, αξονική τομογραφία.

Results. Out of the 11 patients, 6 had Body Mass Index within the normal limits or slightly decreased, and the rest 5 were overweight and/or obese. 9 patients were classified as sarcopenic (Skeletal Muscle Index was found below the normal values). There was found a weak positive correlation between the two Indexes, without any statistical significance ($R = 0.44$, $p = 0.1$).

Conclusion. The results of this preliminary study suggest that the majority of our cancer patients were sarcopenic, with values of their Skeletal Muscle Index having no correlation with the Body Mass Index. Therefore, sarcopenia represents an occult condition that can be present with any body weight and Body Mass Index.

Keywords: Body composition, sarcopenia, cancer cachexia, computerized tomography.

Εισαγωγή

Η κατάσταση ελαττωμένης μυϊκής μάζας ορίζεται ως σαρκοπενία, και έχει αρχικά μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με καλοήθεις παθήσεις ή σε γηριατρικούς ασθενείς. Αρχικά ως σαρκοπενία ορίστηκε επίπεδο μυϊκής μάζας 2 σταθερές αποκλίσεις μικρότερο από τις τιμές που καθορίζονται σε σχέση με το φύλο για ενήλικες¹. Πρόσφατα, καθορίστηκαν τιμές για καρκινοπαθείς ασθενείς βασισμένες στον κίνδυνο θνητότητας. Παραμένει άγνωστο αν η σαρκοπενία αυτή καθ' αυτή αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για άλλες καταστάσεις έκβασης όπως η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ή η εξέλιξη της καρκινικής νόσου. Έχει διαπιστωθεί ότι η σαρκοπενία μπορεί να οδηγήσει σε κακή γενική κατάσταση, πιθανώς αυξημένη τοξικότητα στη χημειοθεραπεία, καθώς και σε μειωμένη επιβίωση, ενώ φαίνεται ότι μπορεί να

απαντάται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με φυσιολογικό Δείκτη Σωματικής Μάζας (ΔΣΜ) ή ακόμη σε υπέρβαρους και παχύσαρκους^{2,3,4}. Σκοπός αυτής της προκαταρκτικής μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας σαρκοπενίας καθώς και η σχέση του ΔΣΜ με τον Δείκτη Μυϊκής Μάζας (ΔΜΜ) σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα.

Υλικό, μέθοδος

Κατά το χρονικό διάστημα 1/1/2015 μέχρι 31/1/2015, μελετήθηκαν προοπτικά οι ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα που εισήχθησαν στη Χειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου μας και είχαν ήδη υποβληθεί ή υποβλήθηκαν κατά την εισαγωγή τους σε αξονική τομογραφία κοιλίας για λόγους σχετιζόμενους με την κύρια νόσο τους. Σε όλους έγινε προσδιορισμός του ΔΣΜ (σωματικό

βάρος kg / ύψος m²), καθώς και εκτίμηση της θρεπτικής τους κατάστασης με τη μέθοδο MUST. Ακόμα, αναλήφθηκαν οι εικόνες των αξονικών τους τομογραφιών στο επίπεδο του 3ου οσφυϊκού σπονδύλου από ειδικά εκπαιδευμένο άτομο με μέθοδο που ήδη έχει περιγραφεί αλλού^{5,6}, και έγινε υπολογισμός του ΔΜΜ με τη χρήση λογισμικού SliceOmatic V4.3 (Tomovision). Ως σαρκοπενία ορίστηκαν τιμές ΔΜΜ < 52,4 cm² μυϊκής μάζας / m² ύψους (άνδρες), και < 38,5 (γυναίκες). Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι περιγραφικές τιμές εκφράστηκαν ως μέσες ±SD, για δε την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ ΔΣΜ και ΔΜΜ χρησιμοποιήθηκε ο Συντελεστής Συσχέτισης, με όριο στατιστικής σημαντικότητας τιμή p < 0.05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, 11 ασθενείς περιελήφθησαν στη μελέτη, τα χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 1. Εννέα ασθενείς είχαν υποθρεψία, από τους οποίους οι 6 είχαν ΔΣΜ > 20 και 5 είχαν ΔΣΜ < 20. Σαρκοπενία βρέθηκαν να έχουν 9 ασθενείς (81,8%), από τους οποίους οι 5 με ΔΣΜ < 20, και 4 από τους 6 με ΔΣΜ > 20 (οι 3 με ΔΣΜ > 25). Η σύγκριση των τιμών ΔΣΜ και ΔΜΜ έδειξε ασθενή θετική συσχέτιση (R = 0,44), χωρίς στατιστική σημαντικότητα (p = 0,1).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών (N = 11).

Μεταβλητές	Μέση τιμή ± SD (εύρος τιμών)
Ηλικία (έτη)	65,7 ± 9,7 (56 – 81)
ΔΣΜ (kg/m ²)	21,6 ± 3,4 (17,6 – 27,7)
Εμβαδόν μυϊκής διατομής (cm ²)	92,7 ± 29,1 (48,6 – 158,3)
ΔΜΜ (cm ² /m ²)	33,1 ± 9 (21,3 – 54,1)

ΔΣΜ: Δείκτης Σωματικής Μάζας

ΔΜΜ: Δείκτης Μυϊκής Μάζας

ΣΧΟΛΙΟ

Παρά τον μικρό αριθμό ασθενών αυτής της μελέτης, διαφαίνεται εν τούτοις ότι ένα υψηλό ποσοστό βρέθηκε να έχει σαρκοπενία και μάλιστα με ΔΣΜ μέσα στα φυσιολογικά όρια ή και παραπάνω, δηλαδή ακόμα και σε υπέρβαρους και παχύσαρκους. Επομένως, η σαρκοπενία συνιστά μια «κρυφή» κατάσταση που μπορεί να ελλοχεύει σε ασθενείς με οποιοδήποτε σωματικό βάρος και ΔΣΜ. Με δεδομένα ότι, σύμφωνα με την συνήθη κλινική πρακτική, ένα σημαντικό κριτήριο καθορισμού της δοσολογίας της χημειοθεραπείας είναι η τιμή του ΔΣΜ αφ' ενός, και αφ' ετέρου η τοξικότητα της χημειοθεραπείας φαίνεται να είναι αντιστρόφως ανάλογη του ποσού της μυϊκής μάζας, είναι φανερό το πόσο σημαντικό είναι να γνωρίζουμε αν ο ασθενής έχει ή όχι σαρκοπενία. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι σαρκοπενικοί ασθενείς είχαν μέχρι και τριπλάσιο κίνδυνο παρουσίας τοξικότητας στη χημειοθεραπεία συγκριτικά με τους μη σαρκοπενικούς όταν η δόση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου καθορίστηκε με βάση την επιφάνεια σώματος, δηλαδή με μια παράμετρο που δεν λαμβάνει υπόψη την σύσταση του σώματος και ειδικά τις αναλογίες καθαρής σωματικής μάζας και λίπους^{7,8}. Από την άλλη πλευρά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η διερεύνηση της ύπαρξης ή μη σαρκοπενίας με την βοήθεια αξονικής τομογραφίας δεν οδηγεί απαραίτητα σε αυξημένη έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία ούτε σε αύξηση του κόστους νοσηλείας, δοθέντος ότι η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα υποβάλλονται ούτως ή άλλως σε αξονική τομογραφία είτε για διαγνωστικούς λόγους είτε για σταδιοποίηση της νόσου τους.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι υψηλό ποσοστό ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα έχει ελαττωμένη μυϊκή μάζα ανεξάρτητα από την τιμή του ΔΣΜ, υποδηλώνοντας χαμηλή συσχέτιση μεταξύ των δύο Δεικτών.

REFERENCES

1. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998, 147: 755 – 763.
2. Baumgartner RN: Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 904: 437 – 448.
3. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M et al: Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002, 57: B359 – B365.
4. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumors of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008, 9: 629 – 635.
5. Shen W, Punyanitya M, Wang Z et al: Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004, 97: 2333 – 2338.
6. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR et al: A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008, 33: 997 – 1006.
7. Aslani A, Smith RC, Allen BJ et al: The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 2000, 88: 796 – 803.
8. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ et al: Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009, 15(8): 2920 – 2926.

Ο Όρκος του Ιπποκράτη

Κ. Θεοδωροπούλου, Ν. Γούβη

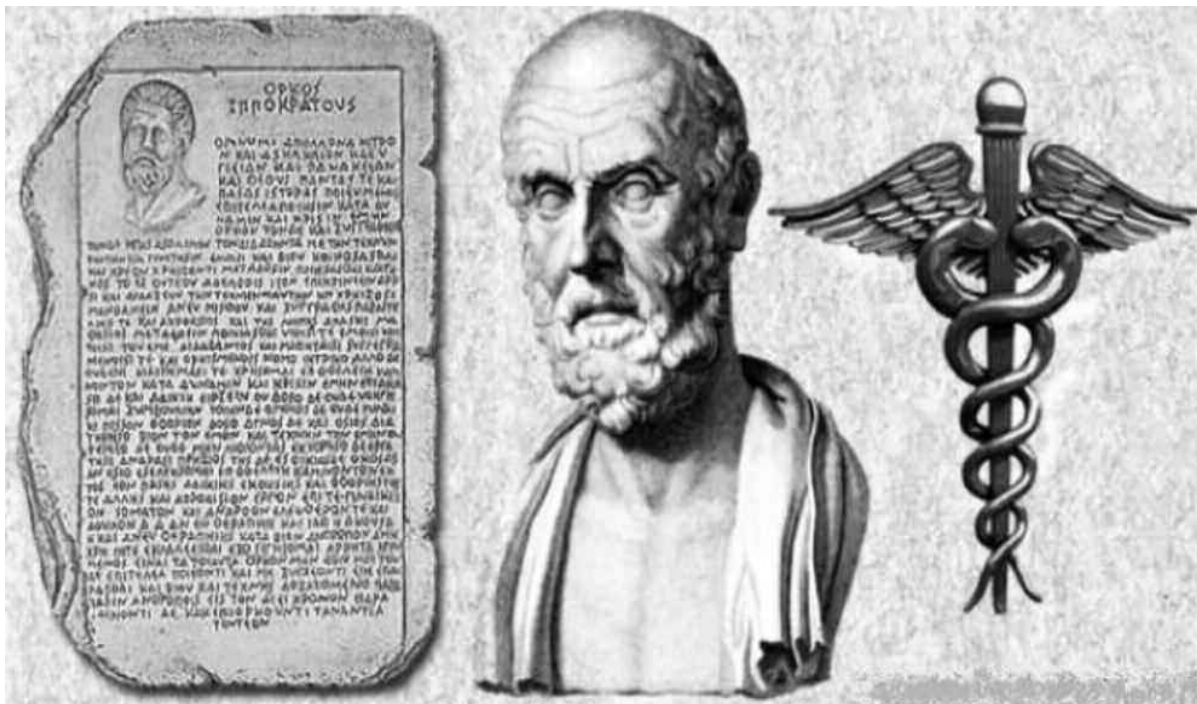
Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

The Hippocratic Oath

K. Theodoropoulou, N. Gouvi

Hellenic Society of Preventive Oncology

Η φήμη του Ιπποκράτη, πατέρα της ιατρικής, ήταν τεραστία και επηρέασε όλους τους μετέπειτα φιλοσόφους και ιατρούς (ιατροφιλόσοφους). Ο Ιπποκράτης έγραψε και τον περίφημο όρκο στον οποίον ακόμα και σήμερα ορκίζονται οι απόφοιτοι όλων των ιατρικών σχολών του πλανήτη. Μεταξύ των άλλων ο όρκος λέει: «...**θα συνιστώ στους αρρώστους μου την δίαιτα που η επιστήμη και η κρίση μου θεωρεί σωστότερη και θα διώξω από αυτούς κάθε βλάβη και επιζήμια τροφή. Ποτέ δεν θα τους δώσω δηλητήριο, ούτε θα τους δώσω ληθασμένες συμβουλές. Επίσης, δεν θα εμποδίσω τις γυναίκες να συληθούν και δεν θα τις βοηθήσω να κάνουν έκτρωση. Πάνω απ' όλα θα διατηρήσω αγνή τη ζωή μου και αμόληνη την τέχνη μου. Σε οποίο σπίτι μπω θα προσφέρω μόνον βοήθεια στους αρρώστους και θα απομακρυνθώ από κάθε άδικη πράξη και βέβηλη επαφή. Και ότι ακούσω από εδώ και πέρα κατά την άσκηση των ιατρικών μου καθηκόντων, σχετικά με την κοινή ζωή των ανθρώπων, αν δεν μου επιτρέπεται, θα σιωπώ και θα το κρατήσω μυστικό, καλή φυλαγμένο...».**



Ο Ιπποκράτης είχε σχολή στην Κω και έγραψε 59 βιβλία. Πρώτος μίλησε για τις ασθένειες οξείας μορφής που, όπως έλεγε, σκοτώνουν τους περισσότερους ασθενείς. Μίλησε και για τις χρόνιες ασθένειες. Επίσης, περιέγραψε πολλές ασθένειες και συμπτώματα όπως την πλευρίτιδα, την πνευμονία, τον «φρενίτιν» (πυρετός με παραλήρημα), τον λήθαργο, τον «καύσωνα» (υψηλός πυρετός) κτλ. Ο Ιπποκράτης έδωσε τεράστια σημασία στην πρόληψη των ασθενειών και είναι γνωστή η φράση του: «κάλλιον τό προλαμβάνειν, παρά το θεραπεύειν». Αυτή ήταν και η γενικότερη πεποίθηση των αρχαίων Ελλήνων που ακολουθούσαν υγιεινή ζωή: με την σωστή διατροφή (πρότυπο διατροφής η αρχαιοελληνική) και την συνεχή άσκηση (από τα παιδικά τους χρόνια). Γενικά, οι αρχαίοι Έλληνες είχαν αναπτύξει την ιατρική που γνώρισε ιδιαίτερη ανάπτυξη από την εποχή του Ιπποκράτη. Καταρχάς, πρώτοι ανακάλυψαν την ανοσία που αποκτά ο οργανισμός μετά από την προσβολή του από ορισμένες λοιμώξεις. Αυτό το περιγράφει και ο Θουκυδίδης λέγοντας πως στον λοιμό στην Αθήνα το 430 π.Χ., όποιος αρρώσταινε και επιζούσε, δεν ξανακοιλούσε την ασθένεια. Επίσης, οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν διάφορα θεραπευτικά μέσα, όπως την αφαίμαξη (θα βοηθούσε ίσως στο πνευμονικό οίδημα και σε κάποιες άλλες ασθένειες όπως καρδιοπάθειες και νεφροπάθειες), τη χορήγηση φάρμακων από βότανα, τη χορήγηση αφεψημάτων, τον καυτηριασμό στις πληγές, την κατάλληλη διαίτα (κάτι που σήμερα συνήθως αμελείται) σε κάθε αρρώστια, τις χειρουργικές επεμβάσεις – όπου χρειαζόταν, καθώς και τα λουτρά. Με αλλιά λόγια πρώτοι οι αρχαίοι Έλληνες δημιούργησαν την ολιστική ιατρική και έβλεπαν τον κάθε ασθενή ως ξεχωριστό, ως μοναδική προσωπικότητα. Δεν τον έβλεπαν ως νόσημα, εμπόρευμα και πελάτη. Με την τελευταία του φράση στον όρκο του, ο Ιπποκράτης εισάγει και την έννοια του ιατρικού απορρήτου.

Οι αρχαίοι Έλληνες πέθαιναν συνήθως σε μεγάλη ηλικία, αν εξαιρέσουμε τους θανάτους από πολέμους και επιδημίες. Ο χαμηλός μέσος όρος ζωής στην Ελλάδα ίσχυε από τις αρχές ως τα μέσα του 20ου αιώνα μ.Χ. (πείνα, συνεχείς πόλεμοι). Γενικά, οι Έλληνες χαρακτηρίζονται για την μακροζωία τους. Οι σημερινές εξαιρέσεις οφείλονται στην υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής και ιδίως της δυτικής διατροφής που προκαλεί καρδιοπάθειες και καρκίνο. Άλλωστε, οι τοξικές και οι καρκινογόνες ουσίες βρίσκονται σήμερα παντού: στον αέρα, στα τρόφιμα, στο νερό που πίνουμε, ακόμα και στο μητρικό γάλα!!! Τα φυσικά φάρμακα των αρχαίων Ελλήνων περιείχαν τις ουσίες τις οποίες η φαρμακολογία αργότερα απομόνωσε και προχώρησε στη συνθετική τους παραγωγή.

REFERENCES

- Αρχαίοι Συγγραφείς. (2000), *Ιπποκράτης, ιστορική θεωρία και πράξη / εισαγωγή, μετάφραση, σχόλια* Λυπουρλής Δημήτριος, Εκδόσεις Ζήτρος, Θεσσαλονίκη.
- Λυπουρλής, Δ. (1983), *Ιπποκρατική ιατρική*, Εκδόσεις Παρατηρητής, Θεσσαλονίκη.
- Μανιάτης, Στ. Π. (2002), *Ιστορία της Ιατρικής, από τους προϊστάμενους χρόνους έως σήμερα*, Εκδόσεις «εντός».
- Jouanna, J. (1998), *Ιπποκράτης / μετ. Τσιλιβεργής Δ. Δημήτριος*, Ινστιτούτο του βιβλίου – Α. Καρδαμίτσα, Αθήνα.



**Καλλιτεχνική απόδοση του πάρκου του Ιπποκράτη,
το οποίο περιλαμβάνει ένα άγαλμα ύψους 8 μέτρων.
(Ευγενική παραχώρηση του Πανεπιστημίου της Νότιας Αθαμπάμα)**

ΕΙΚΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ

Κ. Θεοδωροπούλου, Ν. Γούβη

ART DIRECTOR

Κ. Theodoropoulou, Ν. Gouvi

ΚΑΣΤΡΟ ΧΛΕΜΟΥΤΣΙ, Ν. ΗΛΕΙΑΣ

Το Χλεμούτσι ή Χλουμούτσι ή Clermont ή Castel Tornese ήταν το σημαντικότερο κάστρο του Πριγκιπάτου της Αχαΐας. Κατασκευάστηκε μεταξύ του 1220 και του 1223 κατά την εποχή της Φραγκοκρατίας από το Γοδεφρείδο Β' Βιλλεαρδουίνο στην Ηλεία και προστάτευε και την Ανδραβίδα, αλλά και το επίνειο της, τη Γιλαρέντζα. Το αρχικό όνομα του κάστρου ήταν Clermont, όπως το ονόμαζαν οι Γάλλοι ιδιοκτήτες του. Οι Έλληνες το ονόμασαν Χλουμούτσι όπως φαίνεται στο Χρονικό του Μορέως ή Χλεμούτσι, η ονομασία που έφτασε σε εμάς σήμερα. Κατά την εποχή της βενετσιάνικης κυριαρχίας ονομάστηκε Castel Tornese, επειδή οι Βενετσιάνοι θεωρούσαν ότι εκεί γινόταν η κοπή των νομισμάτων του πριγκιπάτου της Αχαΐας, των τωρνεζίων. Το Χλεμούτσι βρίσκεται πάνω σε ένα λόφο ύψους περίπου 220 μέτρων, σε μικρή απόσταση από τη θάλασσα (περίπου 2-2,5 χλμ), στο δυτικότερο ακρωτήριο της Πελοποννήσου με θέα στο Ιόνιο Πέλαγος, απέναντι από τη Ζάκυνθο, στην ίδια ευρύτερη περιοχή με το λιμάνι και το κάστρο της Γιλαρέντζας (σε απόσταση 5-6 χλμ.) και την Ανδραβίδα (κάπου στα 12-13 χλμ), την πρωτεύουσα του Πριγκιπάτου της Αχαΐας. Η ιστορία της κατασκευής του Κάστρου σώζεται στο Χρονικό του Μορέως. Ο Γοδεφρείδος Β' φορολόγησε το λατινικό κλήρο, οι οποίοι διαμαρτυρήθηκαν στον Πάπα Ονώριο τον Γ' και αυτός ανταποκρινόμενος τον αφόρισε. Ο Γοδεφρείδος εξήγησε στον πάπα ότι





χρησιμοποίησε τους φόρους για την κατασκευή του κάστρου, χάρις στο οποίο προστατεύονταν η ύπαρξη του πριγκιπάτου και των λατινών, αλλιώς αν οι Ρωμαίοι έπαιρναν το Μοριά, δε θα σκότωναν μόνο τους στρατιώτες σαν και αυτόν, αλλά και τους Λατίνους κληρικούς. Ο πάπας τελικά συμφώνησε να άρει τον αφορισμό. Αποτελείται από το κυρίως κάστρο που είναι ένα εξαγωνικό κτίσμα που περιλαμβάνει μια εσωτερική αυλή και από τον γύρω χώρο που προστατεύεται από τείχος, που έχει κατά διαστήματα πύργους. Μετά το θάνατο του Γουλιέλμου Βιλλεαρδουίνου, ξεσπούν έντονες διαμάχες για την διαδοχή στην ηγεμονία και σταδιακά το πριγκιπάτο οδηγείται στην παρακμή. Το Χιλεμούτσι το διεκδικούν διάφοροι ευγενείς. Οι Καταλανοί κατέλαβαν το κάστρο το 1315, αλλά ανακαταλαμβάνεται από τους Φράγκους και παραμένει στην κατοχή τους μέχρι τις αρχές του 15ου αιώνα, όταν πέρασε στα χέρια του Κάρολου Α΄ Τόκκου, Παλατινού κόμη Κεφαλληνίας - Ζακύνθου και Δεσπότη της Ηπείρου. Το 1427 περιήλθε ειρηνικά στον Κωνσταντίνο Παλαιολόγο, μετά τον γάμο του με την κόρη του Λεονάρδου Β΄ Τόκκου, Μαγδαληνή, η οποία για να παντρευτεί τον Παλαιολόγο μετονομάστηκε σε Θεοδώρα. Ο Κωνσταντίνος το χρησιμοποίησε ως στρατιωτικό και διοικητικό του κέντρο. Το 1460 το κάστρο κατελήφθη από τους Τούρκους και το 1687 από τους Ενετούς, που το κράτησαν στην κατοχή τους ως το 1715, όταν ξαναπέρασε στα χέρια των Τούρκων. Ως εργασίες συντήρησης του κάστρου, αναφέρονται μικρές κλίμακας επισκευές κατά την περίοδο της Τουρκοκρατίας. Οι ιδιαίτερα περιορισμένες επεμβάσεις είχαν σαν αποτέλεσμα τη διατήρηση των αρχιτεκτονικών στοιχείων του 13ου αι. ώστε το κάστρο να είναι σήμερα ένα σημαντικό δείγμα κατασκευών της εποχής της Φραγκοκρατίας.

ΑΡΧΑΙΑ ΟΛΥΜΠΙΑ

Στη δυτική Πελοπόννησο, στην πανέμορφη κοιλάδα του ποταμού Αλφειού, άνθισε το πιο δοξασμένο ιερό της αρχαίας Ελλάδας, που ήταν αφιερωμένο στον πατέρα των θεών, τον Δία. Απλώνεται στους νοτιοδυτικούς πρόποδες του κατάφυτου Κρονίου λόφου, μεταξύ των ποταμών Αλφειού και Κηλαδέου, που ενώνονται σε αυτή την περιοχή. Παρά την απομονωμένη θέση της κοντά στη δυτική ακτή της Πελοποννήσου, η Ολυμπία καθιερώθηκε στο πανελλήνιο ως το σημαντικότερο θρησκευτικό και αθλητικό κέντρο. Εδώ γεννήθηκαν οι σπουδαιότεροι αγώνες της αρχαίας Ελλάδας, οι Ολυμπιακοί, που γίνονταν κάθε τέσσερα χρόνια προς τιμήν του Δία, ένας θεσμός με πανελλήνια ακτινοβολία και λάμψη από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. Η απαρχή της λατρείας και των μυθικών αναμετρήσεων που έλαβαν χώρα στην Ολυμπία χάνεται στα βάθη των αιώνων. Οι τοπικοί μύθοι σχετικά με τον ισχυρό βασιλιά της περιοχής, τον ξακουστό Πέλοπα, και τον ποτάμιο θεό Αλφειό, φανερώνουν τους ισχυρούς δεσμούς του ιερού τόσο με την Ανατολή όσο και με τη Δύση. Η πρώτη ανασκαφή στο χώρο διεξήχθη το 1829 από τη Γαλλική Επιστημονική Αποστολή στην Πελοπόννησο, με επικεφαλής το στρατηγό N. J. Maison. Τότε αποκαλύφθηκε μέρος του ναού του Δία και τμήματα των μετοπών που τον κοσμούσαν, πολλά από τα οποία μεταφέρθηκαν στο Μουσείο του Λούβρου. Η συστηματική έρευνα του ιερού άρχισε το 1875 από το Γερμανικό Αρχαιολογικό Ινστιτούτο και με διακοπές συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Οι πιο πρόσφατες έρευνες, την τελευταία δεκαετία, έγιναν στο νοτιοδυτικό κτίριο, υπό τη διεύθυνση του καθηγητή Κλασικής Αρχαιολογίας του Πανεπιστημίου του Wurzburg και μέλους του Γερμανικού Αρχαι-



ολογικού Ινστιτούτου κ. U. Sinn, και στα προϊστορικά κτίρια του ιερού, υπό τη διεύθυνση του Δρ Η. Kyrieleis, τ. Διευθυντή του Γερμανικού Αρχαιολογικού Ινστιτούτου. Σήμερα, παράλληλα με το ανασκαφικό έργο σε όλο το χώρο του αρχαίου ιερού, πραγματοποιούνται έργα συντήρησης και αναστήλωσης.

Το Αρχαιολογικό Μουσείο της Ολυμπίας, από τα σημαντικότερα της Ελλάδας, παρουσιάζει τη μακρά ιστορική εξέλιξη ενός από τα λαμπρότερα ιερά της αρχαιότητας, που ήταν αφιερωμένο στον πατέρα των θεών και των ανθρώπων, τον Δία, και αποτέλεσε την κοιτίδα των Ολυμπιακών Αγώνων. Περιλαμβάνει τη μόνιμη έκθεση ευρημάτων από τις ανασκαφές στον ιερό χώρο της Άλτεις, τα οποία χρονολογούνται από τα προϊστορικά έως και τα πρώτα χριστιανικά χρόνια. Από το σύνολο των ανεκτίμητης αξίας εκθεμάτων, σημαντικότερη είναι η έκθεση των γλυπτών, για την οποία είναι κυρίως γνωστό το μουσείο, καθώς και η συλλογή χάλκινων αντικειμένων που είναι η πλουσιότερη στον κόσμο και απαρτίζεται από όπλα, ειδώλια και άλλα αντικείμενα, ενώ ιδιαίτερα σημαντικά είναι και τα ευρήματα πηλοπλαστικής. Το κτιριακό συγκρότημα του Μουσείου αποτελείται από εκθεσιακούς, βοηθητικούς και αποθηκευτικούς χώρους. Ο εκθεσιακός χώρος περιλαμβάνει τον προθάλαμο και δώδεκα αίθουσες, που όλες φιλοξενούν τη μόνιμη έκθεση ευρημάτων, προερχομένων από την ιερή Άλτι. Οι βοηθητικοί-λειτουργικοί χώροι για την εξυπηρέτηση των επισκεπτών (αναψυκτήριο, χώροι υγιεινής κ.ά.) βρίσκονται στην ανατολική πτέρυγα του Μουσείου, ενώ το πωλητήριο λειτουργεί σε ξεχωριστό οικοδόμημα, ανάμεσα στο μουσείο και στον αρχαιολογικό χώρο. Το Μουσείο διαθέτει αποθηκευτικούς χώρους, που καταλαμβάνουν τμήμα της ανατολικής πτέρυγας και του υπογείου, καθώς και εργαστήρια συντήρησης πήλινων, χάλκινων και λίθινων αντικειμένων, ψηφιδωτών και μικροευρημάτων.

Το **Ηραίον Ολυμπίας** ή αλλιώς ο ναός της Ήρας στην Ολυμπία βρίσκεται στα βορειοδυτικά του ιερού χώρου της Άλτεις και στους νότιους πρόποδες του Κρονίου λόφου. Είναι αφιερωμένο στο ιερό της Ολυμπίας από τους κατοίκους της Σκιθλούντας (αρχαία πόλη της Ηλείας). Σύμφωνα με τον Πausανία κτίσθηκε οκτώ χρόνια μετά την ανάληψη της βασιλείας του Οξύλου στην Ήλιδα, δηλαδή γύρω στο 1096 π.Χ. χρονολογία όμως που δεν συμπίπτει με τη χρονολόγηση του ναού, η οποία είναι υστερότερη. Μία άποψη υποστηρίζει ότι ο πρώτος ναός της Ήρας, που κτίσθηκε γύρω στο 650 π.Χ., ήταν μικρός, δωρικός και είχε μόνο σηκό και πρόναο και γύρω στο 600 π.Χ. προστέθηκε ο οπισθόδομος και το πτερό. Μια άλλη άποψη αναφέρει ότι η αρχική οικοδόμηση του ναού έγινε περίπου το 600 π.Χ. ακολουθώντας ενιαίο αρχιτεκτονικό πρόγραμμα.

Ο ναός είναι περίπτερος, διαστάσεων 50.01 επί 18.76 μέτρα και αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικότερα δείγματα δωρικού ρυθμού με 6 κίονες στις στενές πλευρές του και 16 στις μακριές. Οι κίονες και ο θριγκός, αρχικά πρέπει να ήταν ξύλινοι και με το πέρασμα των αιώνων να αντικαταστάθηκαν από λίθινους (πορώλιθο). Στη συνέχεια υπήρξαν διάφορες επεμβάσεις και στα ρωμαϊκά χρόνια είχε μετατραπεί σε είδος μουσείου.

Η πιθανολογούμενη κεφαλή της Ήρας στο Αρχαιολογικό Μουσείο Ολυμπίας

Στο **Ηραίον Ολυμπίας** φυλάσσονταν τα πιο πολύτιμα έργα του ιερού, ανάμεσα στα οποία ήταν ο περίφημος Ερμής του Πραξιτέλη, ο δίσκος της ιερής εκχειρίας, τα αγάλματα των Ωρών από χρυσό και έβανο του γλύπτη Έμιλιου, η τράπεζα του Κολλώτη, η λάρνακα του Κυψέλου. Πιθανολογείται



ότι το αρχαϊκό λίθινο κεφάλι που εκτίθεται στο Αρχαιολογικό Μουσείο Ολυμπίας ανήκει στο άγαλμα της Ήρας που υπήρχε στο σκρό του ναού.

Τη σημερινή εποχή σώζονται τα θεμέλια, οι τεράστιοι ορθοστάτες του σκρού και το κατώτερο μέρος των κιόνων. Έχουν αναστηλωθεί τέσσερις κίονες ενώ θραύσματα από την πήλινη διακόσμηση του θριγκού και το πήλινο κεντρικό ακρωτήριο του ναού εκτίθενται στο Αρχαιολογικό Μουσείο Ολυμπίας. Μπροστά από τον ναό υπάρχει ο βωμός της Ήρας, στον οποίο γίνεται η αφή της Ολυμπιακής φλόγας από την πρωθιέρεια σύμφωνα με το τελετουργικό που έχει καθιερωθεί για την σημερινή εποχή.



Ο ναός της Ήρας στην Ολυμπία



Ο Ερμής του Πραξιτέλους

Ο Ναός του Δία χτίστηκε από τους Ηλείους με τα έσοδα από την εκποίηση των λαφύρων που απέσπασαν κατά το νικηφόρο πόλεμο εναντίον της Πίσας το 471 π.Χ. Μέχρι τότε ο Δίας λατρευόταν στο ναό της Ήρας, ήταν σύνναος με τη θεά. Έχουμε τη μαρτυρία ότι οι Σπαρτιάτες τοποθέτησαν μια χρυσή ασπίδα ως ανάθημα στο επιστύλιο του ναού μετά από νίκη τους στην Τανάγρα το 457 π.Χ. Άρα ο ναός θα πρέπει να ήταν σχεδόν, αν όχι εντελώς έτοιμος, οπότε χτίστηκε μεταξύ 471 και 457 π.Χ., δηλαδή σε λιγότερο από 15 χρόνια. Η συνοχή του συνόλου ενισχύει αυτή την άποψη. Το όνομα του αρχιτέκτονα, που παραδίδουν οι πηγές, είναι Λίβων ο Ηλείος. Περισσότερα στοιχεία γι' αυτόν τον αρχιτέκτονα δεν είναι γνωστά. Ο ναός υπέστη μεγάλες καταστροφές το 426 μ.Χ., όταν πυρπολήθηκε ύστερα από διαταγή του βυζαντινού αυτοκράτορα Θεοδοσίου Β΄, ενώ αργότερα, το 522 και το 551 μ.Χ., χτυπήθηκε από σεισμούς. Ο ναός ληηλατήθηκε από τους Γότθους, και τα υπολείμματά του γίνανε χριστιανικός ναός μέχρι που γκρεμίστηκε από έναν σεισμό. Αργότερα τα ερείπια σκεπάστηκαν από την κοίτη του ποταμού Αλφειού. Το 1875 μια γερμανική αποστολή έκανε αρχαιολογικές ανασκαφές και μέχρι το 1881 επανέφερε στο φως τα ερείπια, κάτω από τέσσερα μέτρα χώμα.

Ο Μεγάλος Βωμός του Δία βρισκόταν στο κέντρο περίπου της Άλτεως, στα νοτιοανατολικά του Ναού της Ήρας. Ο βωμός ήταν μεγάλος, κωνικού σχήματος και είχε διαμορφωθεί από τη σταδιακή συσσώρευση της τέφρας από τις θυσίες και την εστία του Πρυτανείου του ιερού.

Ο πλούσιος γλυπτός διάκοσμος του ναού, από παριανό μάρμαρο, χρονολογείται γύρω στο 460 π.Χ. και αποτελεί ένα από τα εξοχότερα δείγματα του λεγόμενου Αυστηρού Ρυθμού της Πρώιμης Κλασικής γλυπτικής. Στην ανατολική πλευρά το θέμα στο αέτωμα προέρχεται από τον τοπικό μύθο του Πέλοπα, που ήθελε να πάρει γυναίκα του την Ιπποδάμεια, την κόρη του βασιλιά της Πίσας Οινόμαου. Ο Οινόμαος τον προκάλεσε σε αρματοδρομία, την οποία κέρδισε τελικά ο Πέλοπας μαζί με την Ιπποδάμεια και την εξουσία στην Πίσα. Στο αέτωμα του ναού, που προφανώς υμνούσε μυθολογικά την ιστορική νίκη των Ηλείων επί της Πίσας, απεικονιζόταν στο κέντρο ο Δίας σε ρόλο δαιτητή, αριστερά και δεξιά του οι δύο ήρωες με τα άρματά τους. Ο Πausanias αναφέρει το γλυπτή Παιώνιο ως δημιουργό των γλυπτών, πρόκειται όμως μάλλον για λάθος.



Ο Απόλλων από το δυτικό αέτωμα του ναού του Δία στην Ολυμπία, περ. 460 π.Χ.



Ηρακλής και ταύρος της Κρήτης σε μετόπη από το ναό του Δία στην Ολυμπία, περ. 460 π.Χ.

Στο δυτικό αέτωμα παριστάνεται μια θεσσαλική παραλλαγή του θέματος της Κενταυρομαχίας, η απόπειρα απαγωγής των Λαπιθίδων από τους Κενταύρους στο γάμο του Πειρίθου. Κεντρική μορφή είναι εδώ ο θεός Απόλλων. Ο Πausanias αναφέρει τον Αλκαμένη ως γλύπτη, πρόκειται όμως και πάλι πιθανότατα για λάθος. Το αέτωμα έφερε επίστεψη από ακρωτήρια, στο κέντρο ένα επίχρυσο άγαλμα Νίκης του γλύπτη Παιωνίου, στα πλάγια από ένα επίχρυσο λέβητα.



Το χρυσελεφάντινο άγαλμα του Δία

Από τις μετόπες μόνο αυτές των δύο στενών πλευρών φέρουν γλυπτό διάκοσμο και αποδίδουν τους Άθλους του Ηρακλή κατ' εντολή του Ευρυσθέα, με τη συμπάρασταση της Αθηνάς (Δωδέκαathlon). Γνωστός ήταν ο ναός και για το λατρευτικό του άγαλμα, το χρυσελεφάντινο άγαλμα του Δία, έργο του γλύπτη Φειδία από τα χρόνια γύρω στο 430 π.Χ. και ένα από τα Επτά Θαύματα του κόσμου. Στο δάπεδο του πρόναου σώζεται ψηφιδωτό δάπεδο ελληνιστικών χρόνων με παράσταση Τριτώνων.

Ιερά Μονή Παναγίας Ελεούσης Ρυγιάς, Ν. Ηλείας

Κοντά στο χωριό Λυγιά και μέσα σε ένα βαθύ καταπράσινο φαράγγι βρίσκεται το Μοναστήρι της Παναγίας της Ελεούσης. Δίπλα είναι μια σπηλιά με σταλακτίτες που το νερό της θεωρείται αγίασμα. Δυστυχώς τώρα πλέον δεν τρέχει νερό. Την εικόνα της Παναγίας την έκρυψαν στην σπηλιά χριστιανοί, για να την προστατέψουν στην περίοδο της εικονομαχίας. Το 843 μ.Χ. όταν με απόφαση της 7ης Οικουμενικής Συνόδου, οι εικόνες πήραν τις θέσεις τους, η ξεχασμένη «Παναγία της κρυφής σπηλιάς» βρέθηκε ύστερα από καιρό από έναν βοσκό του οικισμού Λυγιάς. Οι χριστιανοί έκτισαν τον 9ο μ.Χ. εκεί κοντά έναν ναό όπου τοποθετήθηκε η εικόνα της Παναγίας και την ονόμασαν Ελεούσα για να ελεεί τους πιστούς από τις αμαρτίες τους και να τους προστατεύει από τις επιθέσεις των επικίνδυνων πειρατών της εποχής και τις λοιμώδεις ασθένειες που ήταν οι κύριες αιτίες του αποδεκατισμού του πληθυσμού. Η Μονή έπαιξε σημαντικό ρόλο στην επανάσταση του 1821. Το 1765 η Ιερά Μονή έχει πολλούς μοναχούς και είναι κέντρο προστασίας εργατών, ραγιάδων και κυρίως είναι η κρυψώνα των παιδιών που απειλούνται από το παιδομάζωμα. Οι ενάρτεροι τότε μοναχοί, φροντίζουν την περιουσία της μονής που από τα εισοδήματα τρέφονται πολλή στόματα. Το 1798, ανάξιοι μοναχοί λεηλατούν χειρότερα από πειρατές και Τούρκους την μονή και με την βοήθεια πιθανόν Τούρκων, το μοναστήρι ερημώνεται. Ενώ οι υποτιθέμενοι Χριστιανοί ερημώνουν την μονή, ο Μουσταφά Αγά δείχνει το ενδιαφέρον του για το άγιο τόπο. Όταν στα Ορλοφικά γινόντουσαν σφαγές, η εικόνα της Παναγίας μας μεταφέρεται στην Ζάκυνθο για προφύλαξη. Μετά το πέρας των επεισοδίων, 34 χρόνια μετά και εν έτη 1804, η εικόνα δεν έχει μεταφερθεί στον τόπο της αφού οι μοναχοί της μονής Προδρόμου Ζακύνθου αρνούνται να την επιστρέψουν. Οι πιστοί και μοναχοί ζητούν την βοήθεια του Αγά της περιοχής της Γαστού-



νης. Η επέμβαση του Μουσταφά Αγά είναι καταλυτική αφού με επιστολή στον ενετό έπαρχο Ζακύνθου η εικόνα επιστρέφει. Η ζωή στο μοναστήρι παρά την σκληριά παραμένει ήρεμη έως ότου το 1826 το μοναστήρι μπαίνει στο μάτι του Ιμπραήμ και παραδίδεται στις φλόγες.

Τα δύσκολα χρόνια της Τουρκοκρατίας η Μονή της Αγίας Ελεούσας αποτέλεσε το καταφύγιο των κατατρεγμένων. Από τις αλληπάλληλες καταστροφές και λεηλασίες έχουν απομείνει η εκκλησία και ένας μισογκρεμισμένος πύργος που χρησίμευε για την προστασία των μοναχών από τους επιδρομείς και ο οποίος τώρα έχει επισκευασθεί και το μοναστήρι έχει μετατραπεί σε έναν επίγειο παράδεισο. Το 1828 ο πόλεμος τελείωσε. Έφτασε η στιγμή που Η Αγία Ελεούσα άρχισε να ορθοποδεί με τον ηγούμενο Νικηφόρο. Σήμερα ο ιερός αυτός τόπος όπως προαναφέραμε έχει γίνει επίγειος παράδεισος.



ΑΡΧΑΙΑ ΗΛΙΔΑ

Η αρχαία πόλη Ήλις ήταν κτισμένη στην αριστερή όχθη του Πηνειού, ανάμεσα στην ορεινή Ηλεία (Ακρόρεια) και την παραλιακή πεδινή (Κοίλη Ήλις). Υπήρξε η μεγαλύτερη πόλη και η πρωτεύουσα της ομώνυμης πόλης-κράτους. Ο χώρος της παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κατοίκησης που διήρκεσε με μικρά κενά από τις αρχές περίπου της μέσης παλαιολιθικής (130/12000) έως και το τέλος της πρωτοβυζαντινής εποχής (7ος αι. μ.Χ.), οπότε η πόλη εγκαταλείπεται. Μυθικός ιδρυτής της θεωρείται ο Αιτωλός Όξυλος (12ος-11ος αι. π.Χ.), ο οποίος σύμφωνα με την παράδοση, επωφελημένος της καθόδου των Δωριέων υπέταξε τους παλαιότερους κατοίκους της χώρας και δημιούργησε τον πρώτο συνοικισμό. Ιδιαίτερη ακμή γνώρισε κατά τη διάρκεια των πρώιμων ιστορικών χρόνων (11ος-10ος αι. π.Χ.), στο τέλος της αρχαϊκής και κατά την πρώιμη κλασική εποχή (6ος-5ος αι. π.Χ.), όπως και κατά τη διάρκεια του μεγαλύτερου μέρους της Ρωμαϊκής αυτοκρατορίας (2ος αι. π.Χ. - αρχές 3ου αι. μ.Χ.).

Τα άφθονα διάσπαρτα επιφανειακά πυριτολιθικά εργαλεία μαρτυρούν την ανθρώπινη παρουσία στην Ήλιδα ήδη από την παλαιολιθική εποχή. Σημαντικές ενδείξεις κατοίκησης αφορούν και το τέλος της νεολιθικής εποχής οι οποίες επικεντρώνονται στην περιοχή του μεταγενέστερου θεάτρου, ενώ προς το τέλος της τρίτης χιλιετίας και κατά τη διάρκεια της πρώιμης δεύτερης σχετικές ενδείξεις παρουσιάζει η ακρόπολη.

Κατά τη μυκηναϊκή εποχή φαίνεται ότι υπήρχε κατοίκηση σε διάσπαρτες κώμες όπως συνάγεται από κτερίσματα τάφων των αντίστοιχων νεκροταφείων που έχουν εντοπιστεί πολύ κοντά στην περιφέρεια της μεταγενέστερης αρχαίας πόλης. Προς το τέλος της μυκηναϊκής περιόδου, γύρω στα μέσα του 12ου αι. π.Χ., χρονολογούνται ευρήματα τάφων στην αγορά.

Κατά τους πρώιμους ιστορικούς χρόνους ή "σκοτεινούς αιώνες" (11ος-10ος αι. π.Χ.) χρονολογούνται ταφές στην περιοχή του μεταγενέστερου θεάτρου και του γειτονικού ανατολικού νεκροταφείου. Κάπου κοντά θα πρέπει να τοποθετηθούν και οι αντίστοιχες κώμες, δηλαδή μικροί οικισμοί. Πολύ λίγα είναι τα ευρήματα που μπορούν να χρονολογηθούν στη γεωμετρική εποχή και τα οποία είναι ίσως ενδεικτικά της ύπαρξης δύο μικρών ιερών. Πιο φτωχές ακόμη είναι οι ενδείξεις για τον 7ο αι. π.Χ., σε αντίθεση με τον 6ο αι. π.Χ., αναμφίβολα περίοδο ανάπτυξης, όπως δείχνουν σχετικά ευρήματα από ιερά και δημόσια κτίρια. Καθοριστικός σταθμός στην ανάπτυξη της πόλης υπήρξε η εγκαθίδρυση του δημοκρατικού πολιτεύματος, η επισημοποίησή της ως πρωτεύουσα και ο συνοικισμός της (471 π.Χ.).

Κατά τη διάρκεια του Πελοποννησιακού πολέμου η μακράιωνη συμμαχία με τη Σπάρτη διαλύθηκε με καταστροφικές συνέπειες για την Ήλιδα. Το 399 π.Χ. ο βασιλιάς των Λακεδαιμονίων Άγις εκστρατεύει εναντίον της. Το 343 π.Χ. ο Φίλιππος Β' υποστηρίζει την εδραίωση των ολιγαρχικών και καταργεί το δημοκρατικό πολίτευμα. Το 313 π.Χ. την καταλαμβάνει ο Τελεσφόρος. Το 209 π.Χ., η φρουρά της πόλης ενισχυμένη από Ρωμαίους αποκρούει επίθεση του Φιλίππου του Ε' της Μακεδονίας. Το 191 π.Χ. η Ήλιδα προσχωρεί στην Αχαϊκή Συμπολιτεία, ενώ το 146 π.Χ. υποτάσσεται στους Ρωμαίους και εντάσσεται στη ρωμαϊκή επαρχία της Αχαΐας. Στις αρχές του 1ου αι. π.Χ., περιέρχεται οριστικά στο ρωμαϊκό κράτος και ενσωματώνεται στην Provincia Macedoniae.

Από εδώ και στο εξής και για πολλούς αιώνες γνωρίζει σημαντική ανάπτυξη και χαίρει ιδιαίτερων προνομίων λόγω του ρόλου της στην οργάνωση και διεξαγωγή των Ολυμπιακών αγώνων. Δέχεται πολλές επιδράσεις από το ρωμαϊκό πολιτισμό και λόγω των διαφόρων άλλων εθνοτήτων, κυρίως Ρωμαίων, που ζουν σε αυτή, αναπτύσσει μια κοσμοπολίτικη φυσιογνωμία.

Ακολουθεί την κοινή μοίρα των περισσότερων πόλεων στο τέλος των αρχαίων χρόνων και στην αρχή του μεσαίωνα. Το 267 μ.Χ. καταστρέφεται από τους Ερούλους και το 395 μ.Χ. από τους Βησιγότθους. Το 467 μ.Χ. υφίσταται τις συνέπειες της επιδρομής των Βανδάλων ενώ μέσα στον 6ο αι. μ.Χ. ισοπεδώνεται από δύο καταστρεπτικούς σεισμούς. Συνεχίζει να φυτοζωεί και κατά τη διάρκεια του 7ου αι. μ.Χ., προς το τέλος του οποίου εγκαταλείπεται οριστικά. Η ανθρώπινη παρουσία συνεχίστηκε σποραδικά μέσα στα ερείπια της αρχαίας πόλης όπως δείχνουν ορισμένα ευρήματα.

Από την Ήλιδα κατάγονταν μεγάλες προσωπικότητες του αρχαίου κόσμου όπως ο Ίφιτος (9ος ή 8ος αι. π.Χ.), διοργανωτής των Ολυμπιακών αγώνων, ο Ιππίας (5ος αι. π.Χ.), σοφιστής και ο Πύρων (365-275 π.Χ.), σκεπτικός φιλόσοφος.



Οι ανασκαφές στην Ήλιδα έγιναν για πρώτη φορά το 1910 από το Αυστριακό Αρχαιολογικό Ινστιτούτο, διευθυντής του οποίου ήταν ο Walter κατά τα έτη 1911 - 1914. Στις ανασκαφές που συνεχίστηκαν ως το 1914 συμμετείχε ο Α. Ορλάνδος. Το 1960 οι ανασκαφές συνεχίστηκαν από την Ελληνική Αρχαιολογική Εταιρεία υπό τη διεύθυνση του καθηγητή Ν.Γιαλούρη.

Στα πλαίσια εργασιών ανάδειξης του αρχαιολογικού χώρου της Ήλιδας πραγματοποιήθηκαν αποψίλωση και καθαρισμός, δεντροφύτευση, διαδρομές περιήγησης, επεξηγηματικά κείμενα, συντήρηση (στερέωση-συμπλήρωση) των επιμέρους μνημείων.



ΒΙΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

- 1) Θεραπεύστε ριζικά την ψυχοσυναισθηματική αιτία του καρκίνου. Ο καρκίνος εμφανίζεται όταν το άτομο διακατέχεται για μεγάλο χρονικό διάστημα από τοξικά, αρνητικά συναισθήματα (κυρίως θυμό, μίσος, μνησικακία και θλίψη). Αυτό δημιουργεί κυτταρικές αλληλαγές μέσα στο σώμα οδηγώντας σε καρκίνο. Επομένως, είναι κρίσιμο να αποκαλύψει και να απελευθερώσει αυτά τα τοξικά, αρνητικά συναισθήματα για να θεραπευθεί από τον καρκίνο.
- 2) "Αλληλαγή των συστημάτων": Απαλληλαγείτε από όλες τις στρεσογόνες συνθήκες. Σύμφωνα με τον Lothar Hirneise, παγκοσμίου φήμης ερευνητή του καρκίνου, το 100% του συνόλου των επιζώντων του τελευταίου σταδίου του καρκίνου, από τους εκατοντάδες που πήρε συνέντευξη, είχαν όλοι κάνει σημαντική "αλληλαγή των συστημάτων". Αυτό σημαίνει ότι όλοι είτε είχαν αφήσει μια πολύ αγχωτική εργασία ή σταμάτησαν να δουλεύουν εντελώς, έληξαν σχέσεις που ήταν ιδιαίτερα αγχωτικές, τοξικές ή καταθλιπτικές, μετακόμισαν σε ένα ήσυχο περιβάλλον κ.λ.π. Κι όλα αυτά με σκοπό την ολοκληρωτική άρση του στρες από τη ζωή τους.
- 3) Ενεργή χαλάρωση για τη μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης (ορμόνης του στρες) και η αποκατάσταση όλων των σημαντικών επιπέδων αδρεναλίνης. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης καταστρέφουν τα αποθέματα αδρεναλίνης του οργανισμού κι αυτό είναι η κύρια αιτία του καρκίνου. Είναι σημαντικό να ασχολούμαστε με μια καθημερινή δραστηριότητα για να χαλαρώσουμε ενεργά το μυαλό σας, με σκοπό τη μείωση των επιπέδων της ορμόνης του στρες, της κορτιζόλης. Μια τέτοια δραστηριότητα μπορεί να είναι το περπάτημα στην παραλία, η επαφή με τη φύση, η ενασχόληση με τη γιόγκα, το χαλαρωτικό μασάζ, η παρακολούθηση ασειών βίντεο, ο διαλογισμός.
- 4) Αύξηση των επιπέδων μελατονίνης στον οργανισμό με τη χρήση του διαλογισμού. Η μελατονίνη είναι η κύρια ορμόνη που είναι υπεύθυνη για την αναστολή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, και παράγεται στην επίφυση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια του βαθύς ύπνου. Παρατεταμένη ψυχο-συναισθηματική πίεση σημαίνει ότι εκείνοι που παθαίνουν καρκίνο έχουν δυσκολία στον ύπνο και ως εκ τούτου δεν είναι σε θέση να παράγουν αρκετή μελατονίνη ώστε να ανασταλεί η φυσική εξέλιξη της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Ως εναλλακτική λύση του βαθύ ύπνου, η μελατονίνη μπορεί να παραχθεί κατά τη διάρκεια της κατάστασης διαλογισμού, και οι μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα της μελατονίνης σε όσους διαλογίζονται σε σύγκριση με εκείνους που δεν το κάνουν. Βάλτε, επομένως, το διαλογισμό στην καθημερινότητά σας, για τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα.
- 5) Ενίσχυση / υποστήριξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα υψηλά επίπεδα της ορμόνης του στρες, κορτιζόλης, τα χαμηλά επίπεδα μελατονίνης, τα παράσιτα, τα παθογόνα μικρόβια (ιοί, βακτήρια, μύκητες), η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία όλα αποδυναμώνουν σημαντικά το ανοσοποιητικό σύστημα, του οποίου η δουλειά είναι να κρατήσει το σώμα υγιές και να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα και άλλες επιβλαβείς παθογένειες. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να υποστηρίξουμε το ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης από τον καρκίνο και κατά τη διάρκεια της ύφεσης. Για το σκοπό αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υψηλής δόσης βιταμίνης C θεραπεία και, όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει να χρησιμοποιείται πριν από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία.

- 6) Αφαίρεση του Καρκίνου-Μύκητας, χωρίς τον οποίο ο καρκίνος δεν θα μπορούσε να υπάρξει. Το παρατεταμένο ψυχο-συναισθηματικό στρες καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα. Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα καταστέλλεται, somatids (μικροσκοπικοί υγιείς οργανισμοί απαραίτητοι για τη ζωή που ζουν στο σώμα μας και το αίμα μας) μετατρέπονται από ακίνδυνες σε παθογόνες μορφές. Ο καρκίνος δεν μπορεί να υπάρξει χωρίς αυτά τα ιογενή-βακτήρια όπως μύκητας. Συνιστάται να συμπεριλάβετε στη διατροφή σας τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα για να αφαιρέσει τον καρκίνο-μύκητα από το σώμα σας: μηλόξιδο, σκόρδο, σόδα, Essence τσαγιών.
- 7) Αύξηση των επιπέδων της νιασίνης (βιταμίνη Β3) για την επανεργοποίηση του κύκλου του Krebs κιτρικού οξέος στα κύτταρα του σώματος. Η νιασίνη είναι ένα κρίσιμο στοιχείο που χρειάζονται τα σωματικά κύτταρα ώστε να λειτουργούν με ένα υγιή τρόπο. Χωρίς νιασίνη, ο κύκλος του Krebs κιτρικού οξέος των κυττάρων του σώματος σπάει ή απομειώνεται, και το κύτταρο επανέρχεται στην γλυκόλυση ή τη ζύμωση της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας, προ-

καλώντας την ανάπτυξη του καρκίνου. Ο Δρ Abram Hoffer, ο επικεφαλής του τμήματος της ψυχιατρικής σε ένα μεγάλο νοσοκομείο του Καναδά, προτείνει μείωση, αλλά όχι εξάλειψη, του κρέατος και των ψαριών, και αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών, ιδιαίτερα ωμών.

- 8) Επαναλκαλοποίηση του pH του σώματος. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να επιβιώσουν μόνο σε ένα χαμηλού pH όξινο περιβάλλον, και αυτός είναι ο λόγος που τα άτομα με καρκίνο έχουν τυπικά ένα χαμηλό pH μεταξύ 4.0 - 6.5pH. Τα καρκινικά κύτταρα είναι δύσκολο να επιβιώσουν σε ένα υψηλού pH αλκαλικό περιβάλλον της τάξης του 7,5 ή μεγαλύτερο. Είναι συνεπώς απαραίτητο να συμπεριληφθεί ένα πρωτόκολλο τριών βημάτων για την αποκατάσταση του σωστού pH των κυττάρων, το οποίο περιλαμβάνει: 1) αλκαλικές τροφές, 2) απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος που προκαλεί ψυχο-συναισθηματική πίεση και 3) να συμπεριλαμβάνεται στη διατροφή μας cottage cheese που περιέχει δεξιόστροφο γαλακτικό οξύ.

Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Παθολόγος-Ογκολόγος

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψης - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ανασκοπήσεων σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

Ειδικά θέματα γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Γράμματα αναγνωστών έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων, κατά την κρίση της Σύνταξης.

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

Υποβολή εργασίας

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

Δομή εργασίας

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

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

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

ροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

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

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

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

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.



AFINITOR[®]

(everolimus) Tablets



 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

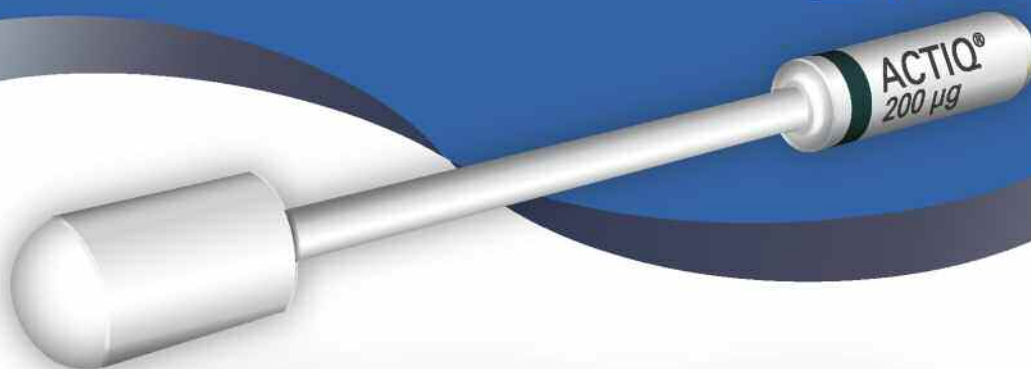
12ο χλμ., Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
12ο χλμ. Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών
570 01 Θέρμη
Τηλ.: 2310 424 039

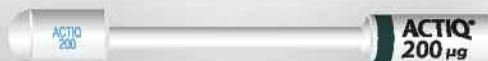
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2828812

Actiq®

(fentanyl citrate)



ACTIQ® 200 µg



ACTIQ® 400 µg



ACTIQ® 600 µg



ACTIQ® 800 µg



ACTIQ® 1200 µg



TEVA

TEVA Pharmaceuticals Hellas S.A.

Κηφισίας 166Α & Σοφοκλέους 2,
151 26 Μαρούσι, Ελλάδα
Τηλ: +30 2107279099
www.tevapharm.com

Το φάρμακο αυτό τελέει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια. Βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Perjeta 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει προς ελαφρά ιβρίδιον, άχρωμο προς υαχρό κίτρινο υγρό. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Ένα φιαλίδιο 14 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Μετά από την αραιώση, ένα ml διαλύματος περιέχει περίπου 3,36 mg περτουζουμάμπης για την αρχική δόση και περίπου 1,68 mg περτουζουμάμπης για τη δόση συντήρησης. Η **περτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1**, το οποίο παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωθήσεις κινεζικού κριθιού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην περτουζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προκειμένου η χρησιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται (ή να δηλώνεται) εμφανώς στον φάκελο του ασθενούς. **Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας):** Έχουν αναφερθεί μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που μπλοκάρουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένου του Perjeta. Οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακκίνες ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF). Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, το Perjeta σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταζέλη δεν σχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVSD) ή μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και την τραστοζουμάμπη και τη δοσεταζέλη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το Perjeta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τιμή κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) \leq 50% πριν από τη θεραπεία, προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $<$ 50% κατά τη διάρκεια της προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη, ή καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χροιάει τη θεραπεία ή η αβριονική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακκίνη έως $>$ 360 mg/m² δοσομολογικής ή άλλης αντίστοιχης. Εκτιμήστε το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Perjeta και κάθε τρεις κύκλους κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να διασφαλίσετε ότι το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων των τιμών του νοσηλευτικού ιδρύματος. Αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) είναι $<$ 40% ή 40-45%, το οποίο σχετίζεται με πτώση σε μέσο \geq 10% της τιμής πριν από τη θεραπεία, το Perjeta και η τραστοζουμάμπη θα πρέπει να διακοπθούν και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επαναληπτική εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) μέσα σε περίπου 3 εβδομάδες. Αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) δεν έχει μειωθεί περισσότερο, θα πρέπει να εξεταστεί ιδιαίτερη ή διακοπή του Perjeta και της τραστοζουμάμπης εκτός αν τα φάρμακα για κάθε ασθενή ατομικά θεωρηθούν ότι υπερτερούν των κινδύνων. **Αντιδράσεις στην έγχυση, αντιδράσεις υπερευαίσθησης/ αναφυλαξία:** Το Perjeta έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις στην έγχυση και αντιδράσεις υπερευαίσθησης (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 60 λεπτά μετά από την πρώτη έγχυση και κατά τη διάρκεια και για 30-60 λεπτά μετά από τις επόμενες ενέσεις μετά από τη χορήγηση του Perjeta. Αν σημειωθεί αντίδραση στην έγχυση, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί, και θα πρέπει να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδρόμηση των σημείων και των συμπτωμάτων. Το Perjeta πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση 4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE αντιδράσεων υπερευαίσθησης (αναφυλαξία), βρογχοσπασμού ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. **Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta, τραστοζουμάμπη και δοσεταζέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και δοσεταζέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Καθώς ο κατάτοπος αριθμός των ουδετεροφίλων των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες) και των ουδετεροφίλων των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η υψηλότερη επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta μπορεί να σχετίζεται με την υψηλότερη επίπτωση βλεννογονιτίδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονιτίδα και τη διάρροια. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA δεν αναφέρθηκαν συμβάντα εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταζέλης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Η ασφάλεια του Perjeta έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 1.400 ασθενείς είτε στη βασική δοκιμή CLEOPATRA είτε στις μελέτες φάσης I και II, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες και οι οποίοι βρίσκονταν υπό θεραπεία κατά κύριο λόγο με Perjeta σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, 407 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Perjeta σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταζέλη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) ($>$ 50%) ήταν η διάρροια, η αλωπεκία και η ουδετεροπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) κατά NCI-CTCAE (έκδοση 3) 3ου-4ου βαθμού ($>$ 10%) ήταν η ουδετεροπενία, η εμπύρετη ουδετεροπενία και η λευκοπενία, και τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η ουδετεροπενία και η διάρροια. Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία θάνατοι σημειώθηκαν στο 1,2% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και στο 1,5% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και οφείλονταν κυρίως στην εμπύρετη ουδετεροπενία και/ή τη λευκοπενία. Μετά από 1 έτος επιπλέον παρακολούθησης, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας σημειώθηκε σε συχνότητα $<$ 10% στη βασική κλινική δοκιμή CLEOPATRA (5,4% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και 8,6% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας στο 1,2% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και στο 3,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο). **Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα:** Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου από τη βασική κλινική δοκιμή CLEOPATRA, στην οποία το Perjeta χορηγήθηκε σε συνδυασμό με δοσεταζέλη και τραστοζουμάμπη. Εφόσον το Perjeta χρησιμοποιείται μαζί με τραστοζουμάμπη και δοσεταζέλη, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιώδης σχέση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Η ασφάλεια του Perjeta στις μελέτες φάσης I και II ήταν γενικά ανάλογη με αυτή που παρατηρήθηκε στη μελέτη CLEOPATRA, αν και η επίπτωση και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου ποικίλαν ανάλογα με το αν το Perjeta χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή μαζί με συγχρησιμοποιούμενους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρατηρήθηκαν στη σύγκριση ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας: Πολύ συχνές (\geq 1/10) - Συχνές (\geq 1/100 έως $<$ 1/10) - Όχι συχνές (\geq 1/1.000 έως $<$ 1/100) - Σπάνιες (\geq 1/10.000 έως $<$ 1/1.000) - Πολύ σπάνιες ($<$ 1/10.000) - Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου (ADR) από τη βασική κλινική δοκιμή CLEOPATRA

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παραρτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρωνυχία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία* Ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Αναμία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαίσθηση/ αναφυλακτική αντίδραση* Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση/σύνδρομο απελευθέρωσης κυττοκινών**		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη†		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία†, Ζάλη, Δυσανεμία		
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας*, (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας)	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια* Βήχας†	Πλευρική εξιδρωματική συλλογή	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*, Έμετος*, Στοματίτιδα, Ναυτία† Δυσκοιλίτιδα†, Δυσπεψία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Εξάνθημα† Διαταραχές των νυχιών, Κνησμός, Ξηροδερμία		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Βλεννογονιτίδα/φάρμακο του βλεννογόνου, Άλγος†, Οίδημα† Πυρεξία, Κόπωση†, Εξασθένιση†	Ρίγη	

*Περιλαμβάνει ανεπιθύμητες αντιδράσεις με θανατηφόρο έκβαση, † Εξαιρετικής της εμπύρετης ουδετεροπενίας, της ουδετεροπενίας, της λευκοπενίας, της αυξημένης δακρύρροιας, της διάμεσης πνευμονοπάθειας, της παρωνυχίας και της αλωπεκίας, όλα τα συμβάντα σε αυτόν τον πίνακα αναφέρθηκαν επίσης σε τουλάχιστον 1% των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες μονοθεραπείας του Perjeta, παρόλο που δεν θεωρήθηκαν απαραίτητες όσον αφορά αιτιότητα με το Perjeta κατά τον ερευνητή. Τα πολύ συχνά συμβάντα (αναφέρθηκαν σε \geq 10% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta ως μονοθεραπεία) σημειώθηκαν στον Πίνακα με ένα †. Η υπερευαίσθηση/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μία ομάδα όρων. ** Η σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση/σύνδρομο απελευθέρωσης κυττοκινών περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» στη συνέχεια. **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Perjeta και τραστοζουμάμπη μετά από τη διακοπή της δοσεταζέλης:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά μετά από τη διακοπή της θεραπείας με δοσεταζέλη. Μετά από τη διακοπή της δοσεταζέλης, όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και τραστοζουμάμπη σημειώθηκαν σε $<$ 10% των ασθενών, εξαιρουμένης της διάρροιας (19,1%), της λωμώξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (12,8%), του εξανθήματος (11,7%), της κεφαλαλγίας (11,4%) και της κόπωσης (11,1%).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων: Αντιδράσεις στην έγχυση, αντιδράσεις υπερευαίσθησης/αναφυλαξία: Η αντίδραση στην έγχυση ορίστηκε στη βασική δοκιμή ως οποιοδήποτε συμβάν (ανεξαρτήτως αιτιότητας) περιγράφεται ως υπερευαίσθηση, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυττοκινών, το οποίο εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια μέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση του Perjeta χορηγήθηκε την ημέρα πριν από τη χορήγηση της τραστοζουμάμπης και της δοσεταζέλης για να επιτραπεί η εξέταση των σχετιζόμενων με το Perjeta αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο το Perjeta, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,0% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta. Με την πλειοψηφία των αντιδράσεων στην έγχυση να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι συνθετικές αντιδράσεις στην έγχυση ($>$ 1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξασθένιση, υπερευαίσθηση και έμετος. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις στην έγχυση στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta ($>$ 1,0%) ήταν κόπωση, δυσανεμία, υπερευαίσθηση, μυαλγία και έμετος. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συνολική συχνότητα των συμβάντων υπερευαίσθησης/αναφυλαξίας (μη συμπεριλαμβανομένων των οξέων αντιδράσεων στην έγχυση/σύνδρομο απελευθέρωσης κυττοκινών) κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,1% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 10,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta, εκ του οποίου το 2,5% και το 2% ήταν 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν ως αναφυλαξία από τον ερευνητή (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαίσθησης/αναφυλαξίας ή μετριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη διάρκεια της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις ενγύσιες δοσεταζέλης. **Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισαν τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (62,4% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και 58,2% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας. Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε στους Ασιατές ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta (26%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (12%). **Διάρροια:** Στη βασική κλινική δοκιμή CLEOPATRA, διάρροια σημειώθηκε στο 66,8% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και στο 46,3% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια-μέτρια σε σοβαρότητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους της θεραπείας. Η επίπτωση της διάρροιας 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 7,9% στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta έναντι 5,0% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 17 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διαρροϊκά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προδραστική διαχείριση με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες. **Εξάνθημα:** Παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 45,2% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta συγκριτικά με το 36,0% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν του 1ου ή 2ου βαθμού σε σοβαρότητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους, και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις:** Η επίπτωση της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού κατά NCI-CTCAE (έκδοση 3) ήταν ασυμπτωματική στις δύο ομάδες θεραπείας (85,9% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 61,0% και 64,3% με ουδετεροπενία 4ου βαθμού, αντίστοιχα). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύριος Φαρμακευτικός Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649 Ιστοσελίδα: www.moh.gov.cy/phs	Ελλάδα Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585 Ιστοσελίδα: http://www.eof.gr
---	--

Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου: 25 Απριλίου 2014
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.
Α.Τ.: € 2.916,28 - Ν.Τ.: € 2.401,98
Προσοχή: Τα φάρμακα πρέπει να φυλάσσονται μακριά από τα παιδιά. Τηλέφωνο κέντρου δηλητηριάσεων: 2107793777.
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από ιατρού με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία. Ποσοστό κάλυψης από τα ασφαλιστικά ταμεία 100%.
Για το πλήρες κείμενο της Π.Π.Π., παρακλώμε απευθυνθείτε στη Roche (Hellas) A.E. Αλμάνος 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Zelboraf 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο). Υπορόδινα λευκά έως πορτοκαλόχρωμα λευκά, ωοειδή, αμφικυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου περίπου 19 mm, με την ένδειξη 'VEM' χαραγμένη στη μία πλευρά. **Ποιτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε δισκίο περιέχει 240 mg βεμουραφενίμπης (ως προϊόν συγκαθίζησης βεμουραφενίμπης και οξικής ηλεκτρικής υπρομελλόλης). **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Πριν τη λήψη βεμουραφενίμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 όγκο, ο οποίος να έχει επιβεβαιωθεί από επικυρωμένη δοκιμασία. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με όγκους που εκφοράζουν σπάνιες BRAF V600 μεταλλάξεις άλλες εκτός από V600E και V600K δεν έχουν πιστοποιηθεί. Η βεμουραφενίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άγριο τύπου BRAF κακόθες μελάνωμα. **Αντίδραση υπερευαίσθησίας:** Αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας, συμπεριλαμβανομένης και αναφυλαξίας, που σχετίζονται με τη βεμουραφενίμπη (βλ. παρ. Αντενδείξεις και Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson, γενικευμένο εξάνθημα, ερύθημα ή υπόταση. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά. **Δερματολογικές αντιδράσεις:** Σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βεμουραφενίμπη, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης στη βασική κλινική δοκιμή. Έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) που σχετίζεται με τη βεμουραφενίμπη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματολογική αντίδραση, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Επιμήκυνση του διαστήματος QT:** Σε μία μη ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης II μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT που εξαρτάται από την έκθεση στο φάρμακο (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης και κοιλιακής ταχυκαρδίας δικήν ριπίδιου (Torsades des Pointes). Η θεραπεία με βεμουραφενίμπη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες ανωμαλίες ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένου και του μαγνησίου), σύνδρομο μακρού QT, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αποδεδειγμένα προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και οι ηλεκτρολύτες (συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου) θα πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς πριν τη χορήγηση της θεραπείας με βεμουραφενίμπη, μετά από ένα μήνα θεραπείας καθώς και μετά από τροποποίηση της δόσης. Περαιτέρω παρακολούθηση συνιστάται ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μηνιαίως στη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας και κατόπιν ανά 3 μήνες ή συχνότερα όπως ενδείκνυται κλινικά. Η έναρξη της θεραπείας με βεμουραφενίμπη δεν συνιστάται σε ασθενείς με διάστημα QTc>500 ms. Εάν στη διάρκεια της θεραπείας, το QTc υπερβεί το όριο των 500 ms, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά, θα πρέπει να διορθωθούν οι μη φυσιολογικές τιμές των ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου) καθώς και να ελεγχθούν οι παράγοντες καρδιακού κινδύνου για επιμήκυνση του QT (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες). Η επανέναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει μόλις το QTc μειωθεί κάτω από το όριο των 500 ms, και σε χαμηλότερη δόση όπως περιγράφεται στον πίνακα 2. Η οριστική διακοπή της θεραπείας με βεμουραφενίμπη συνιστάται εφόσον η αύξηση του QTc αποκτήσει τιμές τόσο >500 ms όσο και μεταβολή >60 ms σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας. **Οφθαλμολογικές αντιδράσεις:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές οφθαλμολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων ραγοειδίτιδας, ιριπίδας και απόφραξης φλέβας του αμφιβλαστροειδούς. Παρακολουθήστε τους ασθενείς σε τακτική βάση για οφθαλμολογικές αντιδράσεις. **Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (cuSCC):** Έχουν αναφερθεί περιστατικά δερματικού SCC (συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων που κατηγοριοποιούνται ως κερατοακάνθωμα ή μικτός υπότυπος κερατοακάνθωμα) σε ασθενείς που λαμβάνουν βεμουραφενίμπη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται η διενέργεια δερματολογικής αξιολόγησης για όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και τακτικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οποιοσδήποτε ύποπτος δερματικός αλλοίωση θα πρέπει να αφαιρεθούν, να σταλούν για παθολογοανατομική εξέταση δέρματος και να θεραπευθούν σύμφωνα με τα τοπικά θεραπευτικά πρότυπα. Ο ιατρός που συνταγογραφεί το φάρμακο θα πρέπει να εξετάζει τον ασθενή μηνιαίως στη διάρκεια της χορήγησης αλλά και έως έξι μήνες μετά τη θεραπεία για καρκίνωμα CuSCC. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν δερματικό SCC, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η παρακολούθηση θα συνεχιστεί για 6 μήνες μετά τη διακοπή της βεμουραφενίμπης ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα λάβουν οδηγίες να ενημερώνουν τον ιατρό τους για οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα τους. **Μη Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (non-cuSCC):** Έχουν αναφερθεί περιστατικά μη δερματικού SCC σε κλινικές μελέτες (οπιοειδών) σε ασθενείς λάμβαναν βεμουραφενίμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση κεφαλής και αυχένα, η οποία αποτελείται από τουλάχιστον έναν οπτικό έλεγχο του στοματικού βλεννογόνου και ψηλάφηση των λεμφαδένων πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και ανά 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε Αξονική Τομογραφία θώρακος πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και κάθε 6 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εξετάσεις του πρωκτού και της πτεύλου (για τις γυναίκες) συνιστώνται πριν και μετά τη λήψη της θεραπείας ή όταν θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά. Μετά τη διακοπή της βεμουραφενίμπης, η παρακολούθηση για την ανίχνευση μη δερματικού SCC θα πρέπει να συνεχιστεί για 6 μήνες ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Τα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την κλινική πρακτική.

Νέο πρωτοπαθές κακόθες μελάνωμα: Έχει αναφερθεί η ύπαρξη νέων πρωτοπαθών κακοθών μελανωμάτων σε κλινικές δοκιμές. Τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν με εκτομή και οι ασθενείς συνεχίσαν τη θεραπεία τους χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η παρακολούθηση για τυχόν δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται ανωτέρω για το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο. **Άλλες Κακοθήκες:** Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η βεμουραφενίμπη ενδέχεται να προκαλέσει εξέλιξη σε κακοθήες όγκους που σχετίζονται με μεταλλάξεις RAS (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αξιολογηστε προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους πριν από τη χορήγηση της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με προϋπάρχοντα ή συνυπάρχοντα κακοθήη όγκο που σχετίζεται με μετάλλαξη RAS. **Ηπατική βλάβη:** Έχει αναφερθεί ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών σοβαρής ηπατικής βλάβης, με τη βεμουραφενίμπη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Τα ηπατικά ένζυμα (τρανσαμινάσες και αλκαλική φωσφατάση) καθώς και η χοληρυθρίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και μηνιαίως στη διάρκεια της θεραπείας, ή ως ενδείκνυται κλινικά. Οι παθολογικές εργαστηριακές τιμές θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με μείωση της δόσης, προσωρινή παύση της θεραπείας ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων χωρίς υπερχοληρυθριναιμία μπορούν να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις. Υπάρχουν μόνο πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση. Συνεπώς είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση ειδικά μετά τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας καθώς μπορεί να παρουσιαστεί συσσώρευση μετά από μια παρατεταμένη χρονική περίοδο (μερικών εβδομάδων). Επιπλέον, συνιστάται παρακολούθηση του ΗΚΓ κάθε μήνα κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών. **Νεφρική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η βεμουραφενίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά. **Φωτοευαίσθησία:** Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε ήπια έως σοβαρή φωτοευαίσθησία σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο στο διάστημα χορήγησης της βεμουραφενίμπης. Στη διάρκεια λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος, στους ασθενείς θα πρέπει να συστήνεται να φορούν προστατευτική ένδυση και να χρησιμοποιούν αντιηλιακή προστασία ευρέος φάσματος UVA/UVB για το σώμα και τα χείλη (SPF ≥ 30) όταν βρίσκονται σε εξωτερικό χώρο, ώστε να προστατευθούν από τα ηλιακά εγκαύματα. Για ανεπιθύμητες ενέργειες από φωτοευαίσθησία βαθμού 2 (μη ανεκτές) ή παραπάνω, συνιστάται τροποποίηση της δόσης. **Επιδράσεις της βεμουραφενίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η βεμουραφενίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP1A2 και να μειώσει την έκθεση στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών. Θα πρέπει να εξεταστούν πιθανές τροποποιήσεις της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP1A2 ή του CYP3A4, βάσει των θεραπευτικών παραβόλων προ της συγχρόνιας με βεμουραφενίμπη. Επιδείξετε τη δέουσα προσοχή και εξετάστε την πιθανότητα επιπρόσθετης παρακολούθησης της Διενούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά τη συγχρόνια χορήγηση βεμουραφενίμπης και βαρφαρίνης. **Επίδραση λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων στη βεμουραφενίμπη:** Η φαρμακοκινητική της βεμουραφενίμπης μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που ανταλλάτουν ή επηρεάζουν την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) (π.χ. βεραπαμίλη, κλαριθρομυκίνη, κυκλοσπορίνη, πινοβαρίνη, κινιδίνη, δρονεδρόνη, αμιοδαρόνη, πρακοναζόλη, ρανολαζίνη). Η συγχρόνια χορήγηση ισχυρών επαγωγών της Ρ-gp, της γλυκουρονίδωσης, του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοϊνή ή βαλοσαμόχορτο (υπερίσιν)) θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατόν. Θα πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας με μικρότερο επαγωγικό δυναμικό ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμπης. **Ταυτόχρονη χορήγηση με ipilimumab:** Σε μια μελέτη Φάσης I, αναφέρθηκαν αυξημένα οξυγονοποιημένα 3 αυξήσεις των τρανσαμινάσεων (ALT/AST > 5 x ULN) και της χοληρυθρίνης (ολική χοληρυθρίνη > 3x ULN) με ταυτόχρονη χορήγηση ipilimumab (3 mg / kg) και βεμουραφενίμπης (960 mg δύο φορές ημερησίως ή 720 mg δύο φορές ημερησίως). Με βάση αυτά τα προκαταρκτικά στοιχεία, η ταυτόχρονη χορήγηση του ipilimumab και της βεμουραφενίμπης δεν συνιστάται. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) (>30%) που αναφέρθηκαν για τη βεμουραφενίμπη, περιλαμβάνουν αρθραλγία, κόπωση, εξάνθημα, αντίδραση φωτοευαίσθησίας, ναυτία, αλωπεκία και κνησμός. Το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (CuSCC) αναφέρθηκε πολύ συχνά και ως επί το πλείστον αντιμετωπίζεται με τοπική εκτομή. **Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μελάνωμα, αναφέρονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικό σύστημα κατά MedDRA, τη συχνότητα και το βαθμό σοβαρότητας. Χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνθήκη για την κατηγοριοποίηση της συχνότητας: Πολύ συχνές ≥ 1/10 - Συχνές ≥ 1/100 ως < 1/10 - Όχι συχνές ≥ 1/1.000 ως < 1/100 - Σπάνιες ≥ 1/10.000 ως < 1/1.000 - Πολύ σπάνιες < 1/10.000. Στην παράγραφο αυτή, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου βασίζονται σε αποτελέσματα τυχαίοποιημένης μελέτης, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης III σε 468 ενήλικες ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 ανεγχείρητο ή σταδίου IV μελάνωμα, καθώς και σε μελέτη φάσης II, μονού θεραπευτικού σκέλους σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 σταδίου IV μελάνωμα, που προηγούμενες δεν είχαν επιτυχία σε τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που προέρχονται από αναφορές ασφάλειας σε όλες τις κλινικές δοκιμές και από πηγές της την κυκλοφορία του φαρμάκου. Όλοι οι όροι που περιλαμβάνονται στη μελέτη βασίζονται στο υψηλότερο ποσοστό που παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές φάσης II και φάσης III. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σοβαρότητα και αναφέρθηκαν με χρήση των κριτηρίων συνήθους τοξικότητας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI-CTCAE) έκδοση 4.0, για την αξιολόγηση της τοξικότητας.

Το Zelboraf είναι η πρώτη και μόνη στοχευμένη μονοθεραπεία για τους ασθενείς με BRAF+ μεταστατικό Μελάνωμα που παρατείνει στατιστικώς σημαντικά τη συνολική επιβίωση, συνοδευόμενη από άμεσες ανταποκρίσεις και εκτενή κλινική εμπειρία παγκοσμίως¹⁻³.



Zelboraf[®]
vemurafenib

Efficacy. Evidence. Experience.



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικά (+30 210 6166100).

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν αρθραλγία, κόπωση, εξάνθημα και αντίδραση φωτοευσαισθησίας¹. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευθείτε την ΠΧΠ του προϊόντος.

Zelboraf 240mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του περιλαμβανεται στις σελίδες 63, 64. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας κατόπιν αίτησης.

1. Zelboraf ΠΧΠ.
2. Larkin J, et al., JCO 31, 2013 (suppl; abstr. 9046)
3. Flaherty K, et al., NEJM 2010; 363:809-19

Τα άτομα που περιλαμβάνονται παραπάνω αντιπροσωπεύουν ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα BRAF+ και δεν είναι οι ίδιοι ασθενείς.

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com
τηλ.: 800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
τηλ.: 800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



AVASTIN®



Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008

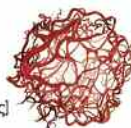
Περαττέρω πληροφορίες διατίθενται από την εταιρεία Roche Hellas A.E., κατόπιν αιτήσεως

AVA_INSERT_10/2014

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα Συμπληρώστε την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Roche (Hellas) A.E.

Αλαμάνος 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι, Αττική
τηλ: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com
τηλ: 800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
τηλ: 800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)



AVASTIN®

bevacizumab

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑ