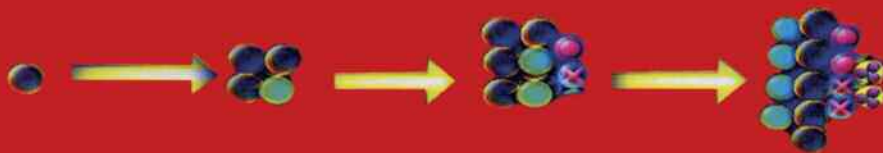


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **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.

- **Ψυχολογικό στρες και Καρκίνος**
Editorial: Π.Β. Γκινόπουλος
- **American Society of Clinical Oncology 2014: Εξελιξείς στην έρευνα του καρκίνου**
Π. Γκινόπουλος, Κ. Παπαπολυχρονιάδης, Γ. Σαμέλης, Γ. Τσάγκαρης, Α. Κούτρας
- **Στρες, διατροφή και καρκίνος**
Ε. Καραγλήνη
- **Αντιμετώπιση και πρόγνωση του μελανώματος των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου**
Γ. Τσινιάς, Α. Μπόνας, Μ. Διαμαντή, Ν. Ασβεστόπουλος, Θ. Παπαδάς
- **Ο ρόλος του νοσηλευτή ογκολογίας**
Ν. Γούβη, Κ. Γεωργοπούλου
- **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. Επιτρέπεται η 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. 70.
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

1. Swain SM, 3500_PR ESMO2014
2. 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 ουδετεροπενία, 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 Σουγλιέρη
Απόστολος Μπόνας
Βάιος 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
Μπαφαλιούκος Δημήτριος
Μπασιάρης Χαράλαμπος
Μπόνας Απόστολος
Ξυδάκης Εμμανουήλ
Παπαπολυχρονιάδης Κων/νος
Sammarco Giuseppe
Σαρρής Βασίλειος
Σουγλιέρη 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

Ορειβασιού 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
	Ψυχολογικό στρες και Καρκίνος Π.Β. Γκινόπουλος
7	Κόσμος...Ελλάδα...Πορφυροικά
	Άρθρο - Ανασκοπήσεις
11	American Society of Clinical Oncology 2014: Εξελίξεις στην έρευνα του καρκίνου Π. Γκινόπουλος, Κ. Παπαπολυχρονιάδης, Γ. Σαμέλης, Γ. Τσαγάρης, Α. Κούτρας
37	Στρες, διατροφή και καρκίνος Ε. Καραγλάνη
45	Αντιμετώπιση και πρόγνωση του μελανώματος των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου Γ. Τσινιάς, Α. Μπόνας, Μ. Διαμαντή, Ν. Ασβεστόπουλος, Θ. Παπαδάς
51	Ο ρόλος του νοσηλευτή ογκολογίας Ν. Γούβη, Κ. Γεωργοπούλου
55	Η ιατρική στην Αρχαία Ελλάδα
58	Εικαστικά
62	Βιωμimetική Αντιμετώπιση του Καρκίνου Π.Β. Γκινόπουλος
64	Οδηγίες για τους συγγραφείς

3	Editorial
	Psychological Stress and Cancer P.V. Ginopoulos
7	World...Greece...Satellite
	Articles-Reviews
11	American Society of Clinical Oncology 2014: advances in cancer research P. Ginopoulos, K. Papapolychroniadis, G. Samelis, G. Tsagaris, A. Koutras
37	Stress, nutrition and cancer E. Karaglani
45	Treatment and prognosis of mucosal melanoma of the head and neck G. Tsinias, A. Bonas, M. Diamanti, N. Asbestopoulos, T. Papadas
51	The role of oncology nurse N. Gouvi, K. Georgopoulou
55	Medicine in Ancient Greece
58	Artistic
62	Experiential Treatment of Cancer P.V. Ginopoulos
64	Instructions to authors



Editorial

Editorial

Ψυχολογικό στρες και Καρκίνος

Psychological Stress and Cancer

Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD

Clinical Oncologist

Chairman of Clinical Oncology Department

General Hospital of Patras

President of the Hellenic Society of Preventive Oncology

Το ψυχολογικό στρες από μόνο του, δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί καρκίνο, αλλά το ψυχολογικό στρες, το οποίο διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να επηρεάσει τη συνολική υγεία ενός ατόμου, και την ικανότητά του να αντιμετωπίσει τον καρκίνο. Οι άνθρωποι που είναι σε καλύτερη θέση να αντιμετωπίσουν το άγχος, έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής, ενώ βρίσκονται σε διαδικασία θεραπείας του καρκίνου, αλλά δεν ζουν απαραίτητα περισσότερο.

Το ψυχολογικό στρες αφορά το τι αισθάνονται οι άνθρωποι, όταν βρίσκονται κάτω από ψυχολογική, σωματική ή συναισθηματική πίεση. Αν και είναι φυσιολογικό να αντιμετωπίσουν κάποια ψυχολογική πίεση κατά διαστήματα, οι άνθρωποι που βιώνουν υψηλά επίπεδα ψυχολογικού στρες ή που το βιώνουν επανειλημμένα για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να αναπτύξουν προβλήματα υγείας (νοντικά και / ή σωματικά). Το στρες μπορεί να προκληθεί τόσο από τις καθημερινές ευθύνες, καθώς και από πιο ασυνήθιστα γεγονότα,

όπως ένα τραύμα ή ασθένεια ενός ατόμου ή ενός στενού μέλους της οικογένειας. Όταν οι άνθρωποι αισθάνονται ότι είναι σε θέση να διαχειριστούν ή να ελέγξουν τις αλλαγές που προκαλούνται από τον καρκίνο και τις συνήθεις δραστηριότητες της ζωής, βιώνουν στρες. Το στρες αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως παράγοντας, που μπορεί να μειώσει την ποιότητα της ζωής των ασθενών με καρκίνο. Υπάρχει ακόμη κάποια ένδειξη πως η ακραία δυσφορία σχετίζεται με την κακή κλινική έκβαση. Οι κλινικές οδηγίες είναι διαθέσιμες για να βοηθήσουν τους γιατρούς και τους νοσηλευτές στην αξιολόγηση του επιπέδου του κινδύνου και να βοηθήσουν τους ασθενείς να τον διαχειριστούν.

Το σώμα ανταποκρίνεται στη σωματική, ψυχική, ή συναισθηματική πίεση, απελευθερώνοντας στρεσογόνες ορμόνες (όπως η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη) που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, και τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα. Αυτές οι αλλαγές βοηθούν ένα

άτομο ώστε να δράσει με μεγαλύτερη δύναμη και ταχύτητα, για να ξεφύγει από μια αντιληπτή απειλή. Έρευνα έχει δείξει ότι οι άνθρωποι που βιώνουν έντονο και μακράς διάρκειας στρες, μπορεί να παρουσιάσουν πεπτικά προβλήματα, προβλήματα γονιμότητας, προβλήματα του ουροποιητικού συστήματος, καθώς και ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Όσοι βιώνουν χρόνια στρες είναι επίσης πιο επιρρεπείς σε μολύνσεις από ιούς, όπως η γρίπη ή το κρυολόγημα και αντιμετωπίζουν νοσοκομείους, προβλήματα ύπνου, κατάθλιψη και άγχος. Αν και το άγχος μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από προβλήματα σωματικής υγείας, οι αποδείξεις ότι μπορεί να προκαλέσει καρκίνο δεν είναι αρκετές. Μερικές μελέτες έχουν δείξει μια σύνδεση μεταξύ των διαφόρων ψυχολογικών παραγόντων και ενός αυξημένου κινδύνου στην εμφάνιση καρκίνου. Προφανείς δεσμοί μεταξύ του ψυχολογικού στρες και του καρκίνου θα μπορούσαν να προκύψουν με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, τα άτομα κάτω από συνθήκες στρες, μπορούν να αναπτύξουν ορισμένες συνήθειες, όπως το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση τροφής, ή η κατανάλωση αλκοόλ, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου. Ή κάποιος που έχει συγγενή με καρκίνο, μπορεί να διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο, εξαιτίας ενός κοινού παράγοντα κινδύνου που κληρονόμησε, και όχι λόγω του στρες που προκαλείται από τη διάγνωση στο μέλος της οικογένειας.

Οι άνθρωποι που πάσχουν από καρκίνο μπορούν να βρουν αγχωτικές τις φυσικές, συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις της νόσου. Εκείνοι που επιχειρούν να διαχειριστούν το άγχος τους μέσω επικίνδυνων συμπεριφορών, όπως το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, ή την καθιστική ζωή μπορεί, να έχουν κακή ποιότητα ζωής μετά τη θεραπεία του καρκίνου. Αντίθετα, τα άτομα που είναι σε θέση να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές στρατηγικές αντιμετώπισης του στρες, όπως η χαλάρωση και τεχνικές διαχείρισής του, έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα κατάθλιψης, άγχους και συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο και τη θεραπεία του. Ωστόσο, δεν υπάρ-

χει καμία απόδειξη ότι η επιτυχής διαχείριση του ψυχολογικού στρες βελτιώνει την επιβίωση από καρκίνο. Τα στοιχεία από πειραματικές μελέτες δεν δείχνουν ότι το ψυχολογικό στρες μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα των όγκων να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν. Για παράδειγμα, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι, όταν τα ποντίκια, τα οποία παρουσιάζουν όγκους ανάλογους με αυτούς που εμφανίζονται στον άνθρωπο, απομακρύνθηκαν από άλλους ποντικούς (συνθήκες που αυξάνουν το στρες) και οι όγκοι τους ήταν πιο πιθανό να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν (με μεταστάσεις). Σε ένα σύνολο πειραμάτων, οι όγκοι που μεταμοσχεύτηκαν στα μαστικά λιπώδη σώματα των ποντικών είχαν πολύ υψηλότερα ποσοστά εξάπλωσης στους πνεύμονες και στους λεμφαδένες, εάν οι ποντικοί είχαν χρόνια στρες, σε σχέση με ποντικούς που δεν είχαν στρες. Μελέτες σε ποντικούς και σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα που αναπτύσσονται στο εργαστήριο έχουν βρει ότι η ορμόνη του στρες, νορεπινεφρίνη, μπορεί να προάγει την αγγειογένεση και την μετάσταση. Σε μια άλλη μελέτη, οι γυναίκες με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, που είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία, ρωτήθηκαν σχετικά με τη χρήση των β-αναστολέων (φάρμακα που αλληλεπιδρούν με ορισμένες ορμόνες του στρες) πριν και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Οι γυναίκες που ανέφεραν ότι χρησιμοποιούν β-αναστολείς, είχαν μια καλύτερη πιθανότητα επιβίωσης στην θεραπεία του καρκίνου τους χωρίς υποτροπή, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ανέφεραν χρήση του β-αναστολέων. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων, όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη ισχυρές ενδείξεις ότι το στρες επηρεάζει άμεσα τα αποτελέσματα του καρκίνου, ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν ένα αίσθημα αδυναμίας ή απελπισίας, όταν το άγχος αυξάνεται. Η συναισθηματική και κοινωνική υποστήριξη μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς ώστε να μάθουν να αντιμετωπίζουν το ψυχολογικό στρες. Η εν λόγω στήριξη, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της κατάθλιψης,

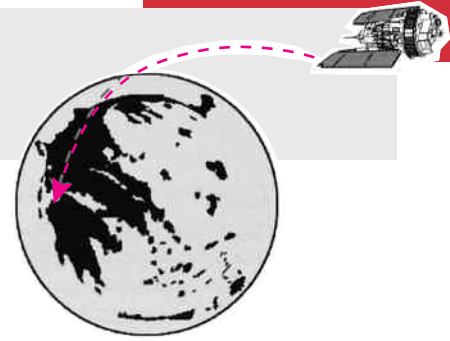
και του άγχους. Οι προσεγγίσεις μπορούν να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Εκπαίδευση στη χαλάρωση, το διαλογισμό, ή τη διαχείριση του άγχους
- Συμβουλευτική, ή θεραπεία ομιλίας
- Συνεδρίες ενημέρωσης για τον καρκίνο
- Κοινωνική υποστήριξη
- Φάρμακα για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης ή του άγχους
- Σωματική άσκηση

Ορισμένες οργανώσεις εμπειρογνομόνων συνιστούν ότι όλοι οι ασθενείς με καρκίνο πρέπει να ελέγχονται για στρες νωρίς κατά τη διάρκεια της

θεραπείας. Προτείνεται επίσης, και ο επαναληπτικός έλεγχος σε κρίσιμα σημεία κατά την πορεία της φροντίδας. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης, μπορούν να χρησιμοποιήσουν μια ποικιλία από εργαλεία ελέγχου, όπως μια κλίμακα στρες ή ερωτηματολόγιο, για να διαπιστώσουν εάν οι ασθενείς με καρκίνο χρειάζονται βοήθεια για τη διαχείριση των συναισθημάτων τους, ή για άλλα πρακτικά προβλήματα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν μέτρια έως έντονη δυσφορία, απευθύνονται συνήθως σε ειδικούς, όπως ο κλινικός ψυχολόγος υγείας, ο κοινωνικός λειτουργός, ο εφημέριος, ή ο ψυχίατρος.





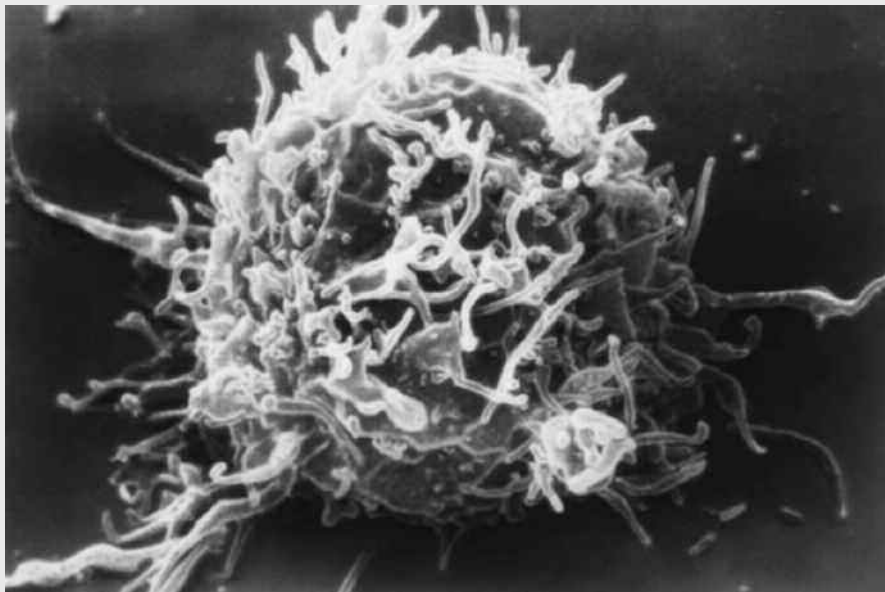
¹Π. Γκινόπουλος, ¹Μ. Σουγλιέρη, ¹Κ. Θεοδωροπούλου, ¹Κ. Γεωργοπούλου, ²Ε. Χρήστου-Γκιάφη, ¹Τ. Κοκκινόπουλος, ¹Ν. Γούβη

¹Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»
Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας - Ε.Ε.Π.Ο.

²Βιολόγος

Τεστ αξιολογεί αν το ανοσοποιητικό σύστημα κρατά τον καρκίνο υπό έλεγχο.

Οι επιστήμονες έχουν αναπτύξει ένα νέο σύστημα υψηλής τεχνολογίας, για την μέτρηση της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος προς τον καρκίνο - ως έναν τρόπο αξιολόγησης για το πόσο γρήγορα είναι πιθανό να εξελιχθεί η ασθένεια. Το σύστημα συνδυάζει μηχανογραφημένη απεικόνιση των δειγμάτων όγκου με στατιστική ανάλυση, και είναι η πρώτη στοχευμένη μέθοδος για τη μέτρηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος, των ασθενών και του όγκου τους. Οι λεπτομέρειες για την ανάπτυξη της τεχνικής υπάρχουν σε μια ερευνητική εργασία από τους επιστήμονες του Ινστιτούτου Έρευνας για τον Καρκίνο, με έδρα το Λονδίνο, η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό The Royal Society Interface. Μετρώντας το είδος και τον αριθμό των λεμφοκυττάρων - ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων - στους όγκους, η δοκιμή δείχνει το επίπεδο της επιτυχίας του ανοσοποιητικού συστήματος, στο να κρατά σε έλεγχο έναν όγκο. Θα μπορούσε να συμπληρώνει τις υπάρχουσες μεθόδους εργασιακής έντασης για την ανάλυση των δειγμάτων των όγκων, βοηθώντας τους γιατρούς να ξεχωρίσουν τους όγκους που αποφεύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί να χρειαστούν μια πιο εντατική θεραπεία. Το επίπεδο της ανοσοαπόκρισης σε έναν όγκο είναι γνωστό ότι έχει σημαντική επίδραση πάνω στην πιθανότητα να προχωρήσει σε μια επιθετική και θανατηφόρα μορφή. Τα δείγματα των όγκων, αξιολογούνται, σήμερα, οπτικά από

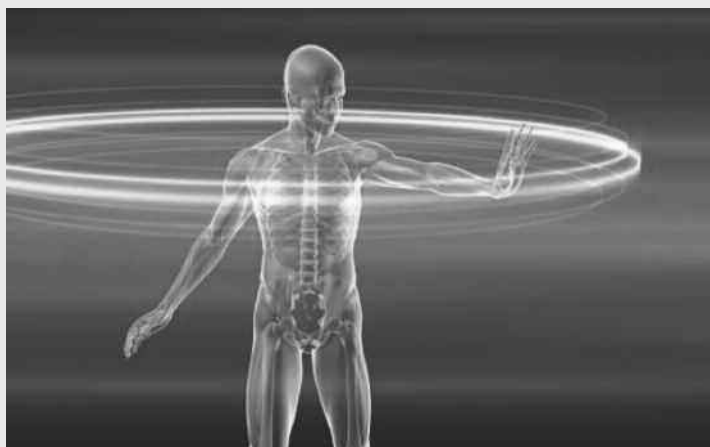


παθολόγους για σημάδια ανοσοποιητικής διείσδυσης - αλλά αυτή είναι μια υποκειμενική δοκιμή με περιορισμένη ακρίβεια. Στη μελέτη αυτή, οι επιστήμονες του Ινστιτούτου Έρευνας για τον Καρκίνο (IEK), ανέλυσαν 181 δείγματα από γυναίκες με έναν τύπο καρκίνου του μαστού που ονομάζεται τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού.

Ανέπτυξαν ένα σύστημα, το οποίο χωρίζει τα λεμφοκύτταρα σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τη θέση τους εντός του όγκου, και υπολογίζει πόσα από τον κάθε τύπο ήταν παρόντα

σε κάθε δείγμα, και πόσα καρκινικά κύτταρα ήταν παρόντα. Οι γυναίκες στη μελέτη, των οποίων η αναλογία των «ενδο-όγκου» λεμφοκυττάρων στα καρκινικά κύτταρα ήταν κάτω από ένα ορισμένο όριο, ήταν πολύ πιθανό να πεθάνουν μέσα σε πέντε χρόνια, πάνω από τον μέσο όρο. Οι γυναίκες με λιγότερα από περίπου έντεκα ενδοογκικά λεμφοκύτταρα ανά 1.000 καρκινικά κύτταρα, είχαν ένα μέσο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης του 49%, σε σύγκριση με μέσο όρο 80% στο σύνολο του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού.

Η μελέτη διαπίστωσε, επίσης, μια συσχέτιση μεταξύ της ανοσοποιητικής διείσδυσης των όγκων και της αύξησης των επιπέδων μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται CTLA4, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός στόχος θεραπείας σε αυτόν τον τύπο καρκίνου του μαστού. Η θεραπεία του καρκίνου που στοχεύει την CTLA4, ονομάζεται ipilimumab, και χρησιμοποιείται ήδη στο μεταστατικό μελάνωμα. Η μελέτη είχε επικεφαλής τον Δρ Yinyin Yuan, ο οποίος εργάζεται στο ICR's Centre for Evolution and Cancer- δημιουργήθηκε για να καταλάβουμε πώς οι καρκίνοι προσαρμόζονται στο περιβάλλον τους και στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς, και πώς εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Ο Δρ Yinyin Yuan, επικεφαλής της ομάδας Υπολογιστικής Παθολογίας και ολοκληρωμένης Γονιδιωματικής, του Ινστιτούτου Έρευνας για τον Καρκίνο, στο Λονδίνο, δήλωσε: "Οι πιο επιθετικές μορφές καρκίνου συχνά εξελίσσονται με τέτοιους τρόπους, ώστε να κρύβονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος, και να προστατεύονται από το να τους εντοπίσουν και τους επιτεθούν τα λευκά κύτταρα του αίματος. Παθολόγοι έχουν εξετάσει δείγματα όγκων κάτω από το μικροσκόπιο για να αξιολογηθεί η ανοσολογική απόκριση στον καρκίνο, και η εμπειρογνωμοσύνη αυτή δεν μπορεί ποτέ να αντικατασταθεί πλήρως, αλλά σήμερα δεν υπάρχει αντικειμενικό μέτρο για την ανοσολογική απόκριση που να χρησιμοποιείται σε κλινικές. Η δοκιμή αυτή, συνδυάζει την τεχνολογία απεικόνισης, με υπολογιστική ανάλυση, μεγάλων όγκων δεδομένων από δείγματα όγκου- τα οποία συνήθως περιέχουν περισσότερα από 100.000 κύτταρα. Βρέθηκε η τεχνική, που θα μπορούσε να προσδιορίσει με ακρίβεια τους όγκους υψηλού κινδύνου, που αποφεύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος σε αυτό το είδος του καρκίνου του μαστού, και υπάρχει η ελπίδα ότι μπορεί να προσαρμοστεί και να προστεθεί στο οπλοστάσιο των γιατρών έναντι μιας ποικιλίας καρκίνων." Ο καθηγητής Paul Workman, διευθύνων σύμβουλος του Ινστιτούτου Έρευνας για τον Καρκίνο, του Λονδίνου, δήλωσε: "Έχουμε όλο και περισσότερη επίγνωση της σημασίας της περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ του όγκου, του ανοσοποιητικού συστήματος και του περιβάλλοντος για την πρόγνωση του ασθενούς και την απόκρισή του στη θεραπεία. Η μελέτη αυτή είναι σημαντική, διότι συγκεντρώνει διαφορετικά είδη εμπειρογνωμοσύ-



νης -απεικόνιση, βιολογία και βιοπληροφορική του όγκου- για την υπολογιστική μέτρηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του καρκίνου και του ανοσοποιητικού συστήματος, και την αξιολόγηση της σημασίας για τους ασθενείς".

Immune System/ Vaccines/ Medical Devices/ Diagnostics 10.9.2014

Ανακαλύφθηκε η ισχύς πίσω από το "κύριο" γονίδιο του καρκίνου.

Είναι δύσκολο να το πιστέψει κανείς, αλλά υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ των φυτρώων των φασολιών και του καρκίνου στον άνθρωπο.

Στις φύτες των φασολιών, μια συλλογή από αμινοξέα που είναι γνωστή ως ένα σύμπλοκο πρωτεΐνης τους επιτρέπει να αναπτύσσονται περισσότερο στο σκοτάδι σε σχέση με το φως. Στους ανθρώπους, ένα παρόμοιο σύμπλεγμα πρωτεΐνης που ονομάζεται CSN και η υπομονάδα του CSN6 πιστεύεται τώρα ότι είναι ένα γονίδιο που προκαλεί καρκίνο το οποίο επηρεάζει τη δραστηριότητα ενός άλλου γονιδίου (Myc) συνδεδεμένο με την ανάπτυξη του όγκου.

Με παρόμοιο τρόπο οι ίδιοι μηχανισμοί που οδηγούν σε μεγαλύτερες φύτες φασολιών, προκαλούν επίσης μετάσταση του καρκίνου και ανάπτυξη του όγκου.

Μια μελέτη στο Πανεπιστήμιο MD Anderson Cancer Center του Τέξας, με επικεφαλής τον Mong-Hong Lee, Ph.D., καθηγητή μοριακής και κυτταρικής ογκολογίας, κατέδειξε τη σημασία του CSN6 στη ρύθμιση του Myc, η οποία μπορεί κλήρηστα να ανοίξει μια νέα πορεία για την θεραπεία και τη θανάτωση των όγκων.

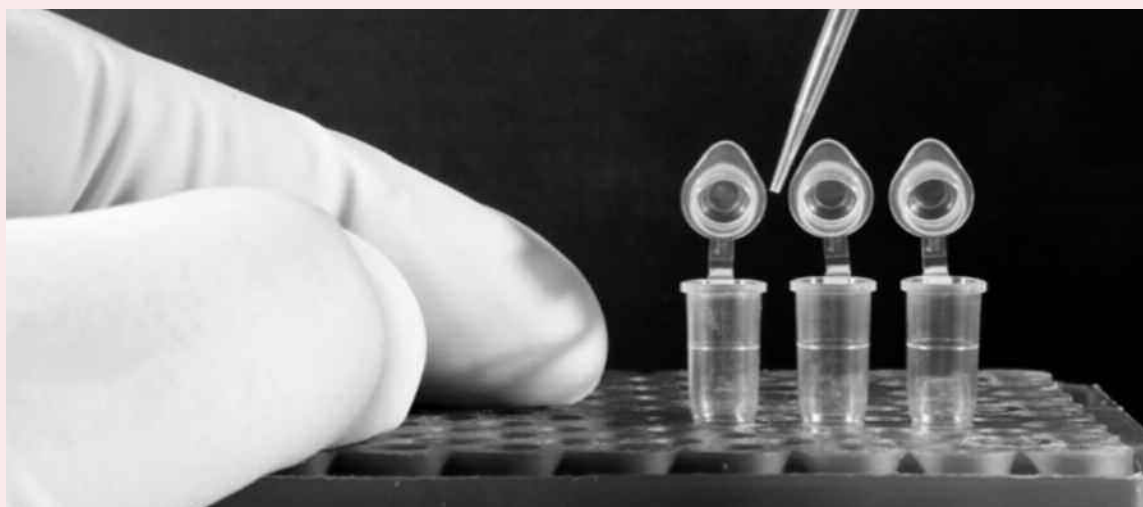


Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύονται στο τεύχος αυτού του μήνα της Nature Communications.

«Έχουμε ανακαλύψει ότι το CSN6 είναι ένα ισχυρό ογκογονίδιο που συχνά υπερεκφράζεται και επιταχύνει σημαντικά την ανάπτυξη του όγκου σε πολλούς τύπους καρκίνου», είπε ο Lee. "Επιπλέον, το CSN6 επηρεάζει επίσης την έκφραση του Myc σε όγκους."

Το Myc είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο ή κύριο καρκινικό γονίδιο που υποκινεί την ανάπτυξη του όγκου σε μια ποικιλία καρκίνων συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του εγκεφάλου, του δέρματος, της λευχαιμίας, του προστάτη, του παγκρέατος, του στομάχου και της ουροδόχου κύστης.

Ο Lee είπε ότι τα ευρήματα της μελέτης είναι σημαντικά διότι η στόχευση του Myc είναι ένα δύσκολο έργο, λόγω της μοναδικής δομής των πρωτεϊνών του. Μολονότι έχει μελετηθεί για δεκαετίες, δεν υπάρχει αποτελεσματικός αναστολέας του Myc που να έχει αναπτυχθεί με επιτυχία. Από τη μελέτη της ομάδας του διαπίστωσε ότι η αναστολή του CSN6 αποσταθεροποιεί γρήγορα το Myc, αλλοιώνοντας σημαντικά την μετάσταση και την ανάπτυξη του όγκου.



"Αυτό έχει τη δυνατότητα να ξεκλειδώσει μια πολλή υποσχόμενη και εντελώς νέα πόρτα για την αποτελεσματική εξάλειψη των όγκων και την καταστολή των καρκίνων που υπερεκφράζουν το Μyc," είπε ο Lee.

Genetics/ Cancer, 16/01/2015

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 2014: ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

¹Π. Γκινόπουλος, ²Κ. Παπαπολυχρονιάδης,
³Γ. Σαμέλης, ⁴Γ. Τσάγκαρης, ⁵Α. Κούτρας

¹Μ. ΧΜΘ-Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

²Προπαιδευτική Χειρουργική και Ογκολογική
Κλινική ΠαΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

³Μ. Ογκολογικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
Ιπποκράτειων, Ελλάδα

⁴Ερευνητική Μονάδα Γεωμικής-Πρωτεωμικής,
Κέντρο Βασικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών
Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών

⁵Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 2014: ADVANCES IN CANCER RESEARCH

¹P. Ginopoulos, ²K. Papapolychroniadis,
³G. Samelis, ⁴G. Tsagaris, ⁵A. Koutras

¹Dept of Clinical Oncology, General Hospital of
Patras

²Oncologic clinic, AHEPA University Hospital,
Thessaloniki, Greece

³Oncology Unit Hippokrateion General Hospital
of Athens, Greece

⁴Research Unit Genomics-Proteomics Centre,
Basic Research, Biomedical Research Foundation,
Academy of Athens

⁵Oncology Dept, Dept of Internal Medicine,
University General Hospital of Patras

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ετήσια αναφορά της American Society of Clinical Oncology (ASCO), η οποία πλέον βρίσκεται στον δέκατο χρόνο δημοσίευσής της, τεκμηριώνει τις εξελίξεις εκείνες που συντελέστηκαν στην έρευνα κατά του καρκίνου με τη μεγαλύτερη δυνατότητα να βελτιώσουν την θεραπευτική προσέγγιση και την ποιότητα ζωής του ογκολογικού ασθενούς.

Η αναφορά του 2014 αναλύει 65 μελέτες. Πολλές από αυτές αντανakλούν την συνεχώς αυξανόμενη γνώση για την βιολογία του καρκίνου και τις γενωμικές τεχνολογίες, οι οποίες ανοίγουν τον δρόμο για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, για ανθεκτικούς

ABSTRACT

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual report, now in its tenth year, documents the progress made in cancer research with the greatest potential to improve patient care and quality of life.

For 2014, 65 studies are featured in the report. Many studies reflect the growing understanding of tumor biology and genomics that paves the way to the development of new therapy approaches for treatment resistant and rare cancers. Marked progress has been achieved in overcoming treatment resistance through individualized medicine and immunotherapy.

και σπάνιους καρκίνους. Αξιοσημείωτη πρόοδος έχει επιτευχθεί και στην παράκαμψη της ανθεκτικότητας στη θεραπεία, μέσω εξατομικευμένης θεραπείας και ανοσοθεραπείας. Επίσης, κατά το τελευταίο έτος, το FDA έδωσε έγκριση σε νέα φάρμακα, από τα οποία τα περισσότερα είναι στοχευμένοι παράγοντες, που μπλοκάρουν τη δράση δεδομένων πρωτεϊνών. Το FDA επέκτεινε, επίσης, τις ενδείξεις σε υπάρχοντες αντικαρκινικούς παράγοντες, προσφέροντας νέες θεραπευτικές επιλογές για διάφορους τύπους καρκίνου.

During the last year, FDA approved new anti-cancer drugs. Most of them are targeted drugs that block the activity of specific proteins. Also, FDA expanded indications for existing anticancer agents offering new treatment options for patients with various cancer types.

ΠΡΟΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΤΟ SCREENING

Εκτιμάται ότι ένα στα δύο άτομα που γεννιούνται σήμερα, θα διαγνωστεί με καρκίνο κατά την διάρκεια της ζωής του. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ένα τέταρτο των θανάτων συνδέονται με τον καρκίνο. Παρά τις τεράστιες προόδους στην θεραπεία, η αποφυγή του καρκίνου παραμένει το καλύτερο όπλο έναντι της νόσου. Οι άνθρωποι μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου με την αλλαγή του τρόπου ζωής τους (τακτική άσκηση, διατήρηση ενός υγιούς βάρους, έχοντας μια ισορροπημένη διατροφή) και αποφεύγοντας τα πράγματα που είναι γνωστό ότι προκαλούν καρκίνο, όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε υπεριώδες φως. Αυξανόμενα ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ενός ατόμου να αναπτύξει πολλαπλών τύπων καρκίνο, και μπορεί επίσης, να περιπλέξει τη θεραπεία και να επιδεινώσει τα αποτελέσματα μετά από την διάγνωση καρκίνου. Στην παχυσαρκία, η λήψη καπνού θεωρείται ως η πλέον αποτρέψιμη αιτία για καρκίνο. Πολλές διαγνώσεις καρκίνου, έως 84.000 ετησίως, αποδίδονται στην παχυσαρκία, και η παχυσαρκία ή το υπερβολικό βάρος συμβάλλουν σε έναν στους πέντε θανάτους που σχετίζονται με καρ-

κίνο. Εάν η τρέχουσα τάση της παχυσαρκίας συνεχιστεί, εκτιμάται ότι θα υπάρξουν 500.000 πρόσθετες περιπτώσεις καρκίνου μέχρι το 2030. Τα καλά νέα είναι, ότι οι επιστήμονες αρχίζουν να κατανοούν τους παράγοντες που διέπουν τη βιολογική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου. Ο απώτερος στόχος είναι να συνδυάζουν τη γνώση αυτή με υγιής παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, για να μειωθούν οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην επιβάρυνση του καρκίνου διεθνώς.

Ειδικά φάρμακα συνίστανται ήδη, σε άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως του μαστού και των ωοθηκών. Τα πρώτα αποτελέσματα από την εν εξελίξει μελέτη, οδηγούν σε ένα πολλαπλό υποσχόμενο νέο τρόπο, για την πρόληψη της ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση, μεταξύ των γυναικών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο. Μια άλλη σημαντική στρατηγική, για τη μείωση των θανάτων από καρκίνο, είναι το screening, το οποίο μπορεί να βρει προκαρκινικές καταστάσεις, ή καρκίνο σε πρώιμο στάδιο, αυξάνοντας σημαντικά τις πιθανότητες για την επιτυχή θεραπεία και την μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης. Αρκετά τεστ screening του καρκίνου, συνήθως, εφαρμόζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες: μαστογραφία (για τον καρκίνο του μαστού), κολονοσκόπηση (για τον

καρκίνο στο κόλον και του ορθού), Τεστ Παπανικολάου και τεστ ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) (για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας). Το 2013, η US Preventive Services Task Force (USPSTF), ενέκρινε την ετήσια χαμηλή δόση για screening καρκίνου του πνεύμονα CT, για την απεικόνιση σε υπάρχοντες αλλή και πρώην βαρείς καπνιστές. Το 2014, η ομάδα αυτή, εξέδωσε ένα επίσημο σύνολο των συστάσεων σχετικά με αυτό το screening. Μία επιπλέον πρόσφατη έρευνα, θα συμβάλει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του screening, με χαμηλή δόση CT στο screening του καρκίνου του πνεύμονα, και στη μείωση πιθανών βλαβών μέσω του εντοπισμού των πληθυσμών που θα ωφεληθούν περισσότερο από το screening, και με την ανάπτυξη τρόπων μείωσης των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων του screening. Η ποιότητα ζωής των ασθενών έχει βελτιωθεί δραματικά. Αυτό αποτελεί αιτία για γιορτή, αλλά δεν μπορούμε να επαναπαυόμαστε. Περίπου 1,6 εκατομμύρια Αμερικανοί θα διαγνωστούν με καρκίνο κατά το τρέχον έτος. Ο αυξανόμενος, μεγάλος ηλικιακά, και πιο υπέρβαρος πληθυσμός καθιστά πιθανό, ότι ο καρκίνος θα γίνει η κύρια αιτία θανάτου μέχρι το 2030.

Ορμονικό φάρμακο μειώνει στο μισό τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση

Το προηγούμενο έτος έφερε μια νέα σημαντική επιλογή στην πρόληψη του καρκίνου για τις γυναίκες, που έχουν ολοκληρώσει την εμμηνόπαυση και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με τα αρχικά αποτελέσματα, από τη μελέτη σε περίπου 4.000 γυναίκες υψηλού κινδύνου, ένα ορμονικό χάπι που ονομάζεται anastrozole, μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά σχεδόν 50% σε διάστημα 5 ετών: μόνο το 2% των γυναικών στην ομάδα της anastrozole ανέπτυξε καρκίνο του μαστού, σε σύγκριση με το 4% των γυναικών στην ομάδα του placebo. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αισθάνονταν πως βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, με βάση τους ακόλουθους παράγοντες: υψηλή πυκνότητα του μαστού, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, καθώς και προσωπική ιστορία

καλοήθους καρκίνου του μαστού. Αν και είναι δύσκολο να συγκριθούν τα αποτελέσματα από διαφορετικές κλινικές δοκιμές, φαίνεται πως η anastrozole λειτουργεί το ίδιο καλά, ή και καλύτερα από ό,τι άλλα φάρμακα πρόληψης του καρκίνου του μαστού, όπως το tamoxifen, το raloxifene, και το exemestane. Οι δυσμενείς επιπτώσεις της anastrozole ήταν συνολικά ήπιες, και περισσότερα από τα δύο τρίτα των γυναικών παρέμειναν στη θεραπεία για τα συνιστάμενα 5 έτη. Η anastrozole δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων ή καταγμάτων, σε σύγκριση με το placebo, αν και υπήρξε μια αύξηση του αριθμού των ασθενών που εμφάνισαν αρθρικό και μυϊκό πόνο και εξάψεις/νυχτερινές εφιδρώσεις. Επιπλέον, οι δύο ανεπιθύμητες παρενέργειες, που είναι ιδιαίτερα ανησυχητικές για γυναίκες που λαμβάνουν tamoxifen- για αιμοθρομβικό και ενδομήτριο καρκίνο-, δεν αυξάνονται με anastrozole, σε σύγκριση με το placebo. Η anastrozole χρησιμοποιείται ήδη, για τη θεραπεία μορφών καρκίνου του μαστού που τροφοδοτούνται από τα οιστρογόνα, αλλά δεν έχει ακόμη εγκριθεί από το FDA για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Όπως το exemestane, η anastrozole ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, γνωστά ως αναστολείς της aromatase, οι οποίοι εμποδίζουν το ένζυμο που παράγει οιστρογόνο. Οι αναστολείς της aromatase χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο σε μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, διότι η χρήση τους απαιτεί, οι γυναίκες, να έχουν ένα χαμηλό επίπεδο οιστρογόνων (ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, όταν συνδυάζονται με την καταστολή των ωοθηκών, οι αναστολείς της aromatase μπορούν επίσης να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού μετά από χειρουργική επέμβαση σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες). Το tamoxifen και το raloxifene, είναι τα μόνα δύο φάρμακα που έχουν εγκριθεί από το FDA για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες τόσο προ όσο και μετά εμμηνόπαυσιακές. Λειτουργούν αποτρέποντας το οιστρογόνο να επιτεθεί στα κύτταρα του καρκίνου του μαστού. Οι ερευνητές θα συνεχίσουν να παρακολουθούν τις γυναίκες αυτής της μελέτης, για να καταγράψουν μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις, και να καθορίσουν εάν η μείωση, κατά το

ήμισυ, του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, επιμένει, μετά από τη λήψη anastrozole, όταν οι γυναίκες σταματούν τη λήψη του φαρμάκου. Μεγαλύτερη παρακολούθηση θα αποκαλύψει επίσης, αν η μείωση στις διαγνώσεις καρκίνου του μαστού θα μεταφραστεί σε λιγότερους θανάτους από καρκίνο του μαστού.

Ένα βήμα πιο κοντά στην ευρεία εφαρμογή χαμηλής δόσης CT στο screening του καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα, είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο ανά τον κόσμο. Ένας από τους πολλούς λόγους για αυτό είναι, ότι μόνο το 25% των ασθενών έχει διαγνωστεί με πρώιμο στάδιο της νόσου, η οποία είναι δυνητικά ιάσιμη με χειρουργική επέμβαση. Η έγκαιρη ανίχνευση, είναι μια σημαντική στρατηγική για τη μείωση του ποσοστού του θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα. Δεδομένου ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα κατά 20%, ένας κίνδυνος που παραμένει για χρόνια αφότου ένα άτομο έχει σταματήσει το κάπνισμα, οι καπνιστές είναι ο πρωταρχικός στόχος για τα προγράμματα screening του καρκίνου του πνεύμονα. Το 2014, το USPSTF εξέδωσε τις πρώτες επίσημες οδηγίες σχετικά με την χαμηλή δόση CT για το screening του καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο προλαμβάνει τους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα κατά 20% περισσότερο, σε σχέση με την ακτινογραφία θώρακος. Αρκετές πρόσφατες μελέτες, έχουν ρίξει φως σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους από αυτές τις προβολές, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου των ψευδώς θετικών ευρημάτων και τη συσχέτιση μεταξύ screening του καρκίνου του πνεύμονα και της αύξησης των ποσοστών διακοπής του καπνίσματος.

Πρώτες επίσημες συστάσεις

Τον Μάρτιο του 2014, το USPSTF δημοσίευσε συστάσεις για το screening του καρκίνου του πνεύμονα, προτρέποντας ετήσιο έλεγχο με χαμηλή δόση CT για τις ηλικίες 55 έως 80 ετών, οι οποίοι έχουν ιστορικό καπνίσματος 30 πακέτα ανά έτος (για παράδειγμα, ένα άτομο θα μπορούσε να έχει ένα ιστορικό 30 πακέτων ανά έτος, από το κάπνισμα ενός πακέτου την ημέρα για 30 χρόνια ή δύο

πακέτων την ημέρα για 15 χρόνια) και καπνίζουν ακόμα, ή το έχουν εγκαταλείψει κατά τα τελευταία 15 χρόνια. Συνιστάται το screening να διακόπτεται όταν ένα άτομο δεν έχει καπνίσει εδώ και 15 χρόνια, ή αναπτύσσει ένα πρόβλημα υγείας που περιορίζει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής, ή την ικανότητα, ή τη βούληση να έχει θεραπευτική χειρουργική επέμβαση πνευμόνων. Οι συστάσεις αυτές, αποτελούν ένα σημαντικό βήμα προς την ενδεχόμενη γενικευμένη εφαρμογή της χαμηλής δόσης CT στο screening του καρκίνου του πνεύμονα, στις Ηνωμένες Πολιτείες, και προς την εξασφάλιση της απαιτούμενης ασφαλιστικής κάλυψης της υγείας, οι οποίες θα έχουν δραματικές επιπτώσεις στη μείωση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα.

Νέα έρευνα ζυγίζει οφέλη και κινδύνους του screening

Το 2011, ερευνητές ανέφεραν τα αποτελέσματα από την National Lung Screening Trial (NLST), που δείχνουν ότι το screening με χαμηλή δόση CT, προλαμβάνει τον θάνατο σε ένα από τα 320 άτομα που ελέγχονται, αλλά το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν υψηλό, με 96% των ανωμαλιών που ανιχνεύονται, να εκπροσωπούν καλοήθεις αλλοιώσεις (όχι καρκίνος του πνεύμονα). Με αφορμή αυτή τη μελέτη ορόσημο, οι ερευνητές έχουν εξετάσει πιο προσεκτικά τους κινδύνους και τα οφέλη που σχετίζονται με τέτοιου είδους screening. Η έρευνα αυτή θα είναι κρίσιμη για την ενημέρωση του σχεδιασμού και της εφαρμογής, σε εθνικό επίπεδο, προγραμμάτων screening του καρκίνου του πνεύμονα στο μέλλον.

Μια άλλη πρόσφατη, ομοσπονδιακά χρηματοδοτούμενη, μελέτη διερεύνησε κατά πόσο τα οφέλη και οι κίνδυνοι της χαμηλής δόσης CT screening στην NLST ποικίλλουν, ανάλογα με τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα (αυτή η μελέτη, χρηματοδοτήθηκε από μια επιχορήγηση από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας [NIH])¹². Διαπίστωσε ότι το 60% των συμμετεχόντων με τον υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο από καρκίνο του πνεύμονα, με βάση παράγοντες όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα, το κάπνισμα (πακέτο/χρόνο, ο

χρόνος από τη διακοπή του καπνίσματος), και η διάγνωση εμφυσήματος, αντιπροσώπευαν την μεγάλη πλειοψηφία (88%) των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα, που εμπόδιζε το screening. Αντίθετα, το 20% των συμμετεχόντων με το χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα, αντιπροσώπευαν μόνο το 1% των προλαμβανόμενων θανάτων. Αυτά τα κριτήρια screening του καρκίνου του πνεύμονα, στοχεύουν στα άτομα υψηλότερου κινδύνου που αναμένεται να επωφεληθούν τα μέγιστα από το screening του καρκίνου του πνεύμονα.

Μια άλλη μελέτη, η οποία ανέπτυξε στατιστικά μοντέλα των βλαβών και οφελών του screening, επιβεβαίωσε τα συνολικά οφέλη της χαμηλής δόσης CT screening του καρκίνου του πνεύμονα (αυτή η μελέτη χρηματοδοτήθηκε από μια επιχορήγηση από το NIH)¹³. Το μοντέλο αυτό, πρόβλεψε ότι 497 θάνατοι θα αποτρέπονταν και 5.250 έτη ζωής θα αποκτηθούν ανά 100.000 άτομα που ελέγχονται. Οι μισοί από τους καρκίνους του πνεύμονα, θα μπορούσαν να ανιχνευθούν σε πρώιμο, πιο θεραπεύσιμο στάδιο. Παρ'όλα αυτά, οι ερευνητές σημείωσαν, επίσης, σημαντικούς κινδύνους, που σχετίζονται με το screening, μεταξύ των οποίων 67.550 ψευδώς θετικά τεστ, 910 βιοψίες ή χειρουργικές επεμβάσεις για καλοήθεις ανωμαλίες, και 190 υπερδιαγνωσμένοι καρκίνοι του πνεύμονα (όγκοι που ποτέ δεν μπορούν να προκαλέσουν κανένα σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου). Ψευδώς θετικά αποτελέσματα και υπερδιαγνώσεις, είναι σημαντικές πιθανές βλάβες του screening του καρκίνου, διότι συμβάλλουν στο άγχος του ασθενή και αυξάνουν το κόστος των πρόσθετων εξετάσεων.

Μια πρόσφατη μελέτη, ασχολήθηκε με το πρόβλημα των ψευδώς θετικών ευρημάτων, με την ανάπτυξη ενός νέου διαγνωστικού ελέγχου του αίματος για τον καρκίνο του πνεύμονα (η μελέτη αυτή χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από μια επιχορήγηση από το NIH)¹⁴. Η πειραματική δοκιμή είναι μη επεμβατική: απαιτεί μόνο ένα δείγμα αίματος, και όχι μια δυνητικά επώδυνη και επικίνδυνη βιοψία. Με την ανάλυση μορίων που ονομάζονται microRNA στο αίμα ενός ασθενούς, οι γιατροί μπορούν να προσδιορίσουν

εάν η ανωμαλία που ανιχνεύεται σε μία εξέταση είναι πραγματικά καρκίνος του πνεύμονα. Σε μια μεγάλη μελέτη επικύρωσης, ο συνδυασμός της δοκιμής microRNA και χαμηλής δόσης CT οδήγησε σε μείωση των ψευδώς θετικών ποσοστών screening (από 19,4% σε 3,7%).

Η απεικόνιση του καρκίνου του πνεύμονα αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος.

Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα των προγραμμάτων screening του καρκίνου του πνεύμονα που έχει προκύψει, είναι η πιθανή θετική επίδρασή της στην διακοπή του καπνίσματος. Ερευνητές του NLST, διαπίστωσαν ότι η διακοπή του καπνίσματος συσχετίστηκε ισχυρώς με τη σοβαρότητα των ανωμαλιών που ανιχνεύθηκαν στο screening του προηγούμενου έτους: οι ασθενείς ήταν πιθανότερο να σταματήσουν το κάπνισμα, εάν το screening εντόπιζε μια ανωμαλία που ήταν ένδειξη του καρκίνου του πνεύμονα, και ήταν νέα ή διαφορετική από το προηγούμενο screening. Ήταν λιγότερο πιθανό να σταματήσουν το κάπνισμα, αν η ανωμαλία δεν ήταν ένδειξη του καρκίνου (αυτή η μελέτη χρηματοδοτήθηκε από μια επιχορήγηση από το NIH)¹⁵. Οι διαφορές στα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος συνεχίστηκε για έως και 5 έτη μετά τον τελευταίο έλεγχο. Το USPSTF συνιστά παροχή συμβουλών και παρέμβασης για τη διακοπή του καπνίσματος, σε όλους τους ανθρώπους που υποβάλλονται σε screening του καρκίνου του πνεύμονα. Η ολοκλήρωση των προγραμμάτων διακοπής του καπνίσματος, στο πλαίσιο των προγραμμάτων screening του καρκίνου του πνεύμονα, θα ήταν πιθανό να μειώσει περαιτέρω τους θανάτους που σχετίζονται με το κάπνισμα.

Πρόοδοι στην θεραπεία

Κατά το τελευταίο έτος, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στην αντιμετώπιση των κοινών και σπάνιων μορφών καρκίνου, οδηγώντας σε μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών και βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Πρόοδοι κυμαίνονταν από τις στοχευμένες θεραπείες για τις ρυθμίσεις της νόσου, όπου δεν υπήρχαν προηγουμένως αποτελεσματικές θεραπείες για συναρπαστική εξέλιξη στην ανοσοθεραπεία, μια περιοχή της έρευνας

που είχε δει μεγάλη επιτυχία μέχρι τα τελευταία χρόνια. Επιπλέον, η στρατηγική του συνδυασμού διαφόρων τύπων θεραπείας, έδειξε ισχυρά αποτελέσματα σε δύο ομοσπονδιακά χρηματοδοτούμενες μελέτες, μεγάλης κλίμακας: ο συνδυασμός ενός φαρμάκου χημειοθεραπείας με την καθιερωμένη ορμονική θεραπεία, έφερε τη μεγαλύτερη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, καθώς και την προσθήκη ακτινοθεραπείας στη συνήθη χημειοθεραπεία, που διεύρυνε τις ζωές των ασθενών κατά 5 έτη, με καρκίνο του εγκεφάλου, το οποίο ονομάζεται γλιόωμα.

Ο συνδυασμός θεραπειών- στρατηγική που συνδυάζει πολλαπλά φάρμακα ή διαφορετικούς τύπους θεραπειών- έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικός ενάντια σε πολλούς τύπους καρκίνου. Ωστόσο, επειδή κάθε θεραπεία προσθέτει ανεπιθύμητες ενέργειες, η ισορροπία των κινδύνων και των οφελών για κάθε συνδυασμό, πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά στις κλινικές δοκιμές. Ερευνητές έχουν αναφέρει πρόσφατα την αξιοσημείωτη επιτυχία δύο διαφορετικών προσεγγίσεων με τον συνδυασμό θεραπείας, για ασθενείς με καρκίνο του εγκεφάλου και του προστάτη.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας προσθέτει 5 χρόνια στην επιβίωση των ασθενών με χαμηλού βαθμού γλιόωμα.

Τα τελευταία 30 χρόνια, η ακτινοθεραπεία αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με γλιόωμα χαμηλού βαθμού. Το γλιόωμα, είναι ένας όγκος που αναπτύσσεται από ένα γλοιακό κύτταρο, ένα υποστηρικτικό δηλαδή, κύτταρο στον εγκέφαλο. Στο γλιόωμα δίνεται ένας βαθμός, ο οποίος αποτελεί μέτρο για το πόσο πολύ ο όγκος μοιάζει με φυσιολογικό ιστό του εγκεφάλου. Το γλιόωμα (βαθμού 2) μεγαλώνει σιγά-σιγά. Ευθύνεται για το 3% του συνόλου των όγκων του εγκεφάλου. Πρόσφατα, μια ομοσπονδιακά χρηματοδοτούμενη μελέτη 250 ασθενών με γλιόωμα (βαθμού 2 αστροκύτωμα, ολιγοαστροκύτωμα, ή ολιγοδενδρογλιόωμα), έδειξε ότι η προσθήκη χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση των ασθενών κατά περίπου

5,5 χρόνια, σε σύγκριση με μόνο ακτινοθεραπεία (αυτή η μελέτη χρηματοδοτήθηκε από μια επιχορήγηση από το NIH)¹⁶. Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακτινοθεραπεία και μόνο, επέζησαν 7,8 χρόνια, και εκείνοι που έλαβαν την ακτινοθεραπεία μαζί με μια ειδική χημειοθεραπευτική αγωγή, ένα φάρμακο που ονομάζεται PCV (procarbazine, lomustine, και vincristine), έζησαν 13,3 χρόνια.

Ο συνδυασμός θεραπειών οδήγησε, επίσης, σε μία καθυστέρηση 10 χρόνων στην εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με καθυστέρηση 4 χρόνων με ακτινοθεραπεία μόνο. Μέχρι αυτή τη μελέτη, η χρήση της χημειοθεραπείας ως αγωγή για χαμηλού βαθμού γλιόωμα, ήταν αμφιλεγόμενη, λόγω της έλλειψης ισχυρών αποτελεσμάτων από κλινικές μελέτες, που να δείχνουν ότι η χημειοθεραπεία ωφελεί τέτοιους ασθενείς σε οποιοδήποτε σημείο κατά την πρόοδο της νόσου. Με βάση τις δραματικές βελτιώσεις επιβίωσης, που παρατηρούνται σε αυτήν τη μελέτη, ο συνδυασμός PCV χημειοθεραπείας και ραδιοθεραπείας θα γίνει πιθανότατα μια τυποποιημένη προσέγγιση θεραπείας για ασθενείς με χαμηλής-βαθμίδας γλιόωμα. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να καθοριστεί ποιες υποομάδες των ασθενών αναμένονται να επωφεληθούν τα μέγιστα από την προσθήκη της χημειοθεραπείας. Δεδομένου ότι, η μελέτη αυτή άρχισε περισσότερο από 15 χρόνια πριν, το φάρμακο χημειοθεραπείας temozolomide, έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την PCV χημειοθεραπεία, για τη θεραπεία των πιο προηγμένων γλιωμάτων. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εξετάσει τον ρόλο της temozolomide σε χαμηλού βαθμού γλιόωμα.

Η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής που προστέθηκε στην τυπική Ορμονική θεραπεία, βελτιώνει την επιβίωση για τους άνδρες με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη

Η ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη τροφοδοτείται από ανδρικές ορμόνες (ανδρογόνα). Ο στόχος της ορμονικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη, που είναι επίσης γνωστή ως θεραπεία στέρσης ανδρογόνου (ADT), είναι η μείωση των επιπέδων ανδρογόνων στο σώμα. Η ADT

μόνη της, ήταν η τυπική θεραπεία πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη από το 1950. Αν και αυτή η προσέγγιση ήταν αρχικά αποτελεσματική, η ασθένεια συχνά γίνεται ανθεκτική στην ADT. Ιστορικά, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να αρχίσει μόνο μετά την επιδείνωση της ασθένειας, παρά την ADT. Αλλά, πρώτα ευρύματα από μία ομοσπονδιακά χρηματοδοτούμενη μελέτη, για το μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, δείχνουν ότι η έναρξη χημειοθεραπείας νωρίτερα, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα (η μελέτη αυτή χρηματοδοτείται με επιχορήγηση από το NIH)¹⁷. Η μελέτη, η οποία περιλάμβανε 790 άνδρες με ορμονοευαίσθητη ασθένεια, έδειξε ότι οι άνδρες έζησαν κατά μέσο όρο 10 μήνες περισσότερο, αν έλαβαν θεραπεία ρύθμιση με ADT συν χημειοθεραπεία και όχι μόνο με ADT. Αυτή η πιλοτική μελέτη, είναι η πρώτη που θα προσδιορίσει μια στρατηγική που παρατείνει την επιβίωση σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Το σημαντικό όφελος της έγκαιρης χημειοθεραπείας εγγυάται ότι αυτός ο συνδυασμός θεραπείας αποτελεί τη νέα επιλογή, τουλάχιστον για τους άνδρες που έχουν εκτεταμένη νόσο και είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία.

Στοχευμένη θεραπεία

Στοχευμένη θεραπεία, είναι μια θεραπεία που στοχεύει ειδικά μόρια μέσα ή πάνω στα καρκινικά κύτταρα, ή στο άμεσο περιβάλλον του όγκου. Αυτό το είδος προσέγγισης, εμποδίζει την ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, περιορίζοντας ταυτόχρονα την βλάβη στα υγιή κύτταρα.

Νέα ελπίδα για την υπέρβαση της αντίστασης στην θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο καρκίνος του πνεύμονα παίρνει περισσότερες από 150.000 ζωές κάθε χρόνο, που αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ένα τρίτο όλων των θανάτων από καρκίνο. Η αυξανόμενη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του πνεύμονα, ανοίγει σταθερά νέους δρόμους για την ανάπτυξη θεραπειών για τους δύσκολους προς θεραπεία τύπους καρκίνου του πνεύμονα. Οι στοχευμένες θεραπείες, είναι πλέον συνηθισμένες για τους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του

πνεύμονα (NSCLC), τον πιο κοινό τύπο καρκίνου του πνεύμονα. Ο Erlotinib και afatinib συνιστούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) στο γονίδιο (που βρίσκεται στο 10% έως 15% των λευκών και στο 40% των ασιατικών ασθενών με NSCLC), και το crizotinib συνιστάται για ασθενείς με σπάνιες αλληλωσεις στο γονίδιο ALK (παρουσιάζεται σε περίπου 5% των ασθενών με NSCLC). Και τα τρία φάρμακα είναι αρχικά αποτελεσματικά, με περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών να εμφανίζουν συρρίκνωση του όγκου. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς τελικά, αναπτύσσουν αντίσταση στις στοχευμένες θεραπείες. Στο μισό περίπου των ασθενών, ο καρκίνος αρχίζει να αναπτύσσεται και πάλι, συνήθως μέσα σε ένα χρόνο. Αυτοί οι ασθενείς, είναι σε επείγουσα ανάγκη για νέες θεραπείες. Νέα ελπίδα ήρθε πρόσφατα με την εισαγωγή δύο πειραματικών φαρμάκων EGFR, ειδικά σχεδιασμένα για ασθενείς με αντίσταση στις υπάρχουσες θεραπείες EGFR, και με την έγκριση του πρώτου αποτελεσματικού φαρμάκου για ασθενείς, με δύσκολες προς θεραπεία, μορφές αναπλαστικού λημφώματος κινάσης (ALK) καρκίνου του πνεύμονα.

Τα τελευταία χρόνια, οι επιστήμονες έχουν αρχίσει να διαλευκάνουν τα αίτια της αντίστασης στην στοχευμένη θεραπεία, τονώνοντας την ανάπτυξη της επόμενης γενιάς φαρμάκων, που στοχεύουν ειδικά την αντίσταση που σχετίζεται με γενετικές μεταλλάξεις. Είναι πλέον γνωστό, ότι περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με NSCLC, που φέρουν μεταλλαγμένο EGFR, αναπτύσσουν μία πρόσθετη μετάλλαξη EGFR, γνωστή ως T790M, η οποία πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη για την αντίσταση στη στοχευμένη θεραπεία EGFR. Παρουσιάστηκαν πρόσφατα, πρόωρα αλλά ελπιδοφόρα, αποτελέσματα από δύο κλινικές δοκιμές φάσης I σε ασθενείς με μεταλλάξεις T790M, των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε μετά την αρχική θεραπεία που στοχεύει σε EGFR, και που δεν είχαν άλλες σταθερές θεραπευτικές επιλογές. Οι μελέτες δοκίμασαν πειραματικά φάρμακα, το AZD929118 και το CO-1686,19, τα οποία έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν ειδικά την μετάλλαξη της αντίστασης T790M. Αξίζει να σημειωθεί ότι, περίπου το 50%

των ασθενών οι οποίοι είναι θετικοί σε T790M, και έλαβαν AZD9291, και κοντά στο 60% εκείνων που έλαβαν CO-1686, υπήρξε συρρίκνωση του όγκου. Μια πιο μακροπρόθεσμη παρακολούθηση θα συνεχιστεί, για να δούμε αν τα φάρμακα θα οδηγήσουν σε βελτιώσεις στη συνολική επιβίωση.

Είναι σημαντικό ότι, επειδή τα φάρμακα AZD9291 και CO-1686 έχουν σχεδιαστεί να στοχεύουν το μετάλλαγμα EGFR, έχουν μια πολύ ασθενέστερη επίδραση επί της κανονικής EGFR στο σώμα, και έτσι προκαλούν λιγότερες εξουθενωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας, του δερματικού εξανθήματος, και της ακμής.

Νέες επιλογές θεραπείας δεύτερης γραμμής για ALK-θετικό NSCLC

Τον Απρίλιο του 2014, το FDA ενέκρινε το ceritinib²⁰, μια νέα θεραπεία για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με ALK-θετικό, που επιδεινώθηκαν παρά το φάρμακο που στοχεύει στην ALK crizotinib (που εγκρίθηκε το 2013) και για τους ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν την crizotinib. Όγκοι με μεταλλάξεις ALK εξαρτώνται από πρωτεΐνες ALK, για την ανάπτυξη και την επιβίωση. Η Crizotinib μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη του όγκου κατά 8 έως 10 μήνες σε ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC, που ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Αλλά περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με αλληλιώσεις ALK, θα αποκτήσει επιπλέον γενετικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων των νέων μεταλλάξεων στο γονίδιο, ή έναν αυξημένο αριθμό αντιγράφων του γονιδίου ALK, που κάνουν ανθεκτικούς τους όγκους τους σε crizotinib.

Η Ceritinib εγκρίθηκε στο πλαίσιο προγράμματος για την ταχεία έγκριση του FDA, η οποία παρέχει σύντομη πρόσβαση των ασθενών σε πολλά νέα υποσχόμενα φάρμακα, ενώ οι κατασκευαστές φαρμάκων διεξάγουν κλινικές δοκιμές επιβεβαίωσης. Προηγούμενες εργαστηριακές δοκιμές, είχαν δείξει ότι το ceritinib είναι 20 φορές πιο ισχυρό από το crizotinib στον αποκλεισμό της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης ALK. Η έγκριση του Ceritinib βασίστηκε σε μια κλινική μελέτη σε πρώιμα στάδια, στην οποία συμμετέχουν 122 ασθενείς με ALK-θετικό, προχωρημένου σταδίου NSCLC (η με-

λέτη αυτή χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από μια επιχορήγηση από το NIH)²¹. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, που είχαν επιδεινωθεί μετά την αρχική θεραπεία με crizotinib, παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου με ceritinib, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μεταλλάξεις ALK-αντίστασης. Το φάρμακο, ήταν επίσης αποτελεσματικό σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με crizotinib. Στο σύνολό τους, αυτά τα πρώτα ευρήματα, αποδεικνύουν ότι τα φάρμακα προορίζονται για την υπέρβαση της αντίστασης, σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, έχουν σημαντικά οφέλη, τα οποία περιλαμβάνουν όχι μόνο την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου, αλλά επίσης και την μείωση των δυσμενών επιπτώσεων. Η σημασία αυτής της έρευνας εκτείνεται πέραν του καρκίνου του πνεύμονα, επειδή η αντίσταση σε μοριακά στοχευμένες θεραπείες εμφανίζεται σε όλους τους τύπους καρκίνου.

Το FDA εγκρίνει την πρώτη θεραπεία για ανθεκτική χημειοθεραπεία, σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Τον Απρίλιο του 2014, το FDA ενέκρινε το ramucirumab για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου, ή γαστροοισοφαγικής διασταύρωσης του αδενοκαρκινώματος, μια μορφή καρκίνου που βρίσκεται στην περιοχή όπου ο οισοφάγος ενώνεται με το στομάχι²². Αυτό σηματοδότησε την πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία από το FDA, για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου, που επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια ή μετά την χημειοθεραπεία. Ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου είχαν λίγες επιλογές για τη θεραπεία αυτού του επιθετικού και συχνά συμπτωματικού καρκίνου.

Η έγκριση, βασίστηκε σε στοιχεία από μια κλινική μελέτη σε 355 ασθενείς που αναγνώρισαν το πρώτο κέρδος επιβίωσης σε μια δεκαετία, για τους ασθενείς σε αυτό την σύνθεση²³. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ramucirumab είχαν μεγαλύτερη επιβίωση (5,2 με 3,8 μήνες, κατά μέσο όρο). Το Ramucirumab ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων κατά του καρκίνου, που είναι γνωστά

ως αναστολείς της αγγειογένεσης, τα οποία λειτουργούν με αποκλεισμό της παροχής αίματος στον όγκο. Επειδή ένας όγκος χρειάζεται τις θρεπτικές ουσίες που παραδίδονται από τα αιμοφόρα αγγεία, για να αναπτυχθεί και να εξαπλωθεί, ο στόχος της θεραπείας της αγγειογένεσης είναι η εξασθένιση του όγκου. Αυτή η μελέτη, ήταν η πρώτη που δείχνει ότι ένας αναστολέας αγγειογένεσης μπορεί να είναι αποτελεσματικός ως μία αυτόνομη θεραπεία σε καρκίνο GI. Το Ramucirumab και άλλα φάρμακα που στοχεύουν την αγγειογένεση, αναμένεται να επιφέρουν σημαντική βελτίωση στα αποτελέσματα για αυτή την ομάδα των ασθενών στο εγγύς μέλλον.

Lenvatinib: Μια νέα επιλογή για την θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς

Ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς, είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς. Είναι γενικά ιάσιμος με χειρουργική επέμβαση και με θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI), αλλά 5% έως 15% των ασθενών με την ασθένεια αυτή, αναπτύσσουν αντίσταση στη RAI. Τα αποτελέσματα από μια μελέτη 400 ασθενών δείχνουν ότι το φάρμακο που στοχεύει στο lenvatinib, θα μπορούσε να γίνει μια νέα, αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, που είναι ανθεκτικός στη θεραπεία RAI²⁴. Η μελέτη έδειξε ότι, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lenvatinib εμφάνισαν περίπου καθυστέρηση 15 μηνών στην εξέλιξη της νόσου, κατά μέσο όρο, και το φάρμακο προκάλεσε συρρίκνωση του όγκου σε περίπου δύο τρίτα των ασθενών.

Το Lenvatinib ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων γνωστών ως αναστολείς κίνησης τυροσίνης. Αυτό το φάρμακο, αποκλείει αρκετές διαφορετικές πρωτεΐνες στα καρκινικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων παραγόντων ανάπτυξης των αγγειακών ενδοθηλιακών (VEGFRs) 1-3, των υποδοχέων των παραγόντων ανάπτυξης ινοβλάστης (FGFRs) 1-4, του υποδοχέα που προέρχεται από αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα (PDGFR) βήτα, KIT και RET. Έχει επίσης διερευνηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος, του πνεύ-

μονα, του νεφρού, και άλλων καρκίνων. Το Lenvatinib, είναι μόλις η δεύτερη δραστική θεραπεία για τους ασθενείς με RAI-ανθεκτικό στον καρκίνο του θυρεοειδούς. Ένα άλλο στοχευμένο φάρμακο, το sorafenib, εγκρίθηκε για τον ίδιο πληθυσμό ασθενών το 2013.

Ανοσοθεραπεία καρκίνου

Η ανοσοθεραπεία είναι ένας τύπος της θεραπείας του καρκίνου που αποσκοπεί στην ενίσχυση της φυσικής άμυνας του οργανισμού κατά του καρκίνου. Χρησιμοποιεί υλικά που παράγονται είτε από τον οργανισμό, είτε σε ένα εργαστήριο για τη βελτίωση, τη στόχευση, ή την αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχουν διάφοροι τύποι ανοσοθεραπείας, που περιλαμβάνουν αντισώματα, κυτταροβασικές θεραπείες, και εμβόλια καρκίνου. Η ανοσοθεραπεία μπορεί να λειτουργήσει με διάφορους τρόπους: με την παύση ή την επιβράδυνση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, σταματώντας τον καρκίνο να εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος, είτε βοηθώντας το ανοσοποιητικό σύστημα να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της στην εξάλειψη καρκινικών κυττάρων, αυξάνοντας τη θανάτωση των κυττάρων του ανοσοποιητικού ή εξασθενώντας τα καρκινικά κύτταρα για την καταστροφή τους.

Οι ερευνητές έχουν αναφέρει αξιολογικά αποτελέσματα, με προσεγγίσεις ανοσοθεραπείας με αντισώματα και βασισμένες σε κύτταρα, με επιτυχίες που κυμαίνονται από 25% μείωση της υποτροπής του μελανώματος, μετά από χειρουργική επέμβαση για την καθυστέρηση, μέχρι 9 μήνες, της εξέλιξης του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα. Επιπλέον, δύο νέες θεραπείες, έχουν οδηγήσει σε πλήρη ύφεση της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) σε παιδιά και ενήλικες.

Ανοσοθεραπεία Ipilimumab: Μειώνει την επανεμφάνιση κινδύνου μελανώματος

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών, η επίπτωση του μελανώματος, η πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου του δέρματος, έχει αυξηθεί περισσότερο από 60% στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι ερευνητές έχουν εντείνει τις προσπάθειες να αναπτύξουν πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Η

ανοσοθεραπεία, παρουσιάζεται ως μια προσέγγιση σημαντικής ανακάλυψης, ιδιαίτερα για το μελάνωμα προχωρημένου σταδίου. Ένα από τα πρώτα φάρμακα ανοσοθεραπείας, το ipilimumab, εγκρίθηκε από το FDA το 2011, για το μελάνωμα που δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά, ή έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος. Το ipilimumab, είναι ένα αντίσωμα που συνδέεται με μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CTLA-4 και σκοτώνει τα T καρκινικά κύτταρα. Το φάρμακο, απελευθερώνει ουσιαστικά τα φρένα στο ανοσοποιητικό σύστημα, επιτρέποντας στα T-κύτταρα να επιτεθούν εναντίον του όγκου.

Πρόσφατα, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών δείχνουν ότι το ipilimumab μπορεί, επίσης, να βοηθήσει τους ασθενείς με πρώιμο στάδιο μελάνωματος, για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου μετά από χειρουργείο²⁵. Η μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 950 ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III και υψηλό κίνδυνο υποτροπής, έδειξε ότι το ipilimumab μείωσε τον σχετικό κίνδυνο υποτροπής κατά 25%, σε σύγκριση με το placebo. Ωστόσο, η θεραπεία είχε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής του εξανθήματος του παχέος εντέρου, του θυρεοειδούς και της υπόφυσης και του δέρματος, και περίπου οι μισοί από τους συμμετέχοντες στη μελέτη έπρεπε να σταματήσουν τη θεραπεία νωρίς. Οι ερευνητές θα συνεχίσουν την παρατήρηση των ασθενών σε αυτή τη μελέτη, για να δούμε αν η θεραπεία βελτιώνει τη μακροχρόνια επιβίωση. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, για να αξιολογηθεί πλήρως η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων που συνδέονται με το ipilimumab.

Η ανοσοθεραπεία σημειώνει σταθερή πρόοδο στον καρκίνο του πνεύμονα

Τα τελευταία χρόνια έχουν φέρει μερικά από τα πιο ελπιδοφόρα σημάδια στην επιτυχία της έρευνας μέχρι σήμερα, με νέες προσεγγίσεις ανοσοθεραπείας, για τον καρκίνο του πνεύμονα. Νέα, στοχευμένα φάρμακα δρουν επί των λεγόμενων σημείων ελέγχου-πρωτεΐνης του ανοσοποιητικού, που ελέγχουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να επιτεθεί και να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα, και ισχυρές αποκρίσεις που ανα-

φέρθηκαν στα δύο τρίτα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Το προγραμματισμένο μονοπάτι θάνατος-1 (PD-1)/ PD-1συνδέτη (PD-L1), έχει αναδειχθεί ως ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος, όταν οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι διαταράσσει την αλληλεπίδραση μεταξύ PD-1 και PD-L 1, και ενεργοποιεί την θανάτωση των καρκινικών κυττάρων T. Τα φάρμακα που μπλοκάρουν ή την πρωτεΐνη PD-1 (που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων T) ή την πρωτεΐνη PD-L1 (που βρίσκεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων), δείχνουν ενθαρρυντική δραστηριότητα σε ένα φάσμα τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα. Τα πρώτα αποτελέσματα από τέσσερις κλινικές μελέτες τέτοιων θεραπειών, σε ασθενείς με NSCLC παρουσιάστηκαν πρόσφατα. Στην πρώτη μελέτη, σχεδόν οι μισοί από τους πρώτους 45 ασθενείς με προχωρημένο NSCLC, που έλαβαν το αντι-PD-1 με αντίσωμα φαρμάκου MK-3475 ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ανταποκρίθηκαν στο φάρμακο²⁶. Η εξέλιξη της θεραπείας της νόσου, καθυστέρησε κατά 37 εβδομάδες, κατά μέσο όρο, και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ασυνήθιστες. Μια άλλη μελέτη, βοήθησε να επιβεβαιωθούν οι υποψίες των ερευνητών, ότι τα φάρμακα που στοχεύουν το μονοπάτι PD-1 / PD-L1, είναι πιο αποτελεσματικά σε ασθενείς, των οποίων τα καρκινικά κύτταρα φτιάχνουν PD-L1. Σε έναν πληθυσμό 200 ασθενών, που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με καρκίνο του πνεύμονα, τα υψηλότερα επίπεδα του PD-L 1 σε όγκο, συνδέθηκαν με καλύτερες αποκρίσεις σε MK-3475: 23% των ασθενών με PD-L 1-θετικούς όγκους (PD-L 1 ανιχνεύθηκε σε τουλάχιστον 1% των κυττάρων του όγκου) παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου έναντι 9% των ασθενών με PD-L 1-αρνητικών όγκων²⁷).

Μια τρίτη μελέτη ανέφερε αποτελέσματα άλλου στοχευμένου φαρμάκου PD-1, του nivolumab, που χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε 20 ασθενείς με NSCLC²⁸. Αξιοσημείωτο, το 30% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στο nivolumab συνολικά. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 67% σε ασθενείς με PD-L 1-θετικούς όγκους (PD-L 1 ανιχνεύθηκε σε τουλάχιστον 5% των καρκινικών κυττάρων), αλλά μη απόκριση παρατηρήθηκε σε

ασθενείς με PD-L 1-αρνητικούς όγκους ή με άγνωστη PD-L1 κατάσταση. Μεταξύ των ασθενών με PD-L1-θετικούς όγκους, που ανταποκρίθηκαν στο nivolumab, καθυστέρησε την πρόοδο του καρκίνου κατά μέσο όρο 36 εβδομάδες. Μια τέταρτη μελέτη, παρουσίασε τα αποτελέσματα σε ένα αντίσωμα αντι-PD-L1, το MEDI4736, και αναφέρει ότι το 16% των ασθενών με NSCLC (που έχει προηγηθεί θεραπεία ή όχι) παρουσίασαν συρρίκνωση του όγκου²⁹. Σε αυτή τη μικρή μελέτη 20 ασθενών, οι ερευνητές παρατήρησαν επίσης μια δραματική διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης με βάση τα επίπεδα PD-L1 στον όγκο. Συνολικά, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 25%, με PD-L1-θετικούς όγκους και μόνο το 3% σε 29 ασθενείς με PD-L1-αρνητικούς όγκους.

Στο σύνολό τους, αυτές οι τέσσερις πρώτες μελέτες καταδεικνύουν μια σαφή και συνεκτική απάντηση, στις δύο θεραπείες πρώτης γραμμής και μετέπειτα θεραπείες με φάρμακα PD-1 / PD-L1, που στοχεύουν σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Μέχρι και τον Οκτώβριο του 2014, κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, παρόλο που στο MK-3475 (pembrolizumab) χορηγήθηκε έγκριση από το FDA για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος. Αυτό το σκέλος της έρευνας, δείχνει επίσης ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα PD-L1, θα πρέπει κατά προτίμηση να επιλεγούν για περαιτέρω μελέτη, με αυτά τα ελπιδοφόρα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα, επειδή θα ωφεληθούν περισσότερο. Ωστόσο, θα απαιτηθεί περαιτέρω επικύρωση του PD-L1, ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης σε θεραπείες PD-1/ PD-L1, πριν από την εν λόγω δοκιμή στην καθημερινή κλινική πράξη.

Πρόσδος σε σπάνιες μορφές καρκίνου

Τα πρώτα αποτελέσματα από δύο μικρές μελέτες, παρέχουν μια νέα κατεύθυνση στην θεραπεία του καρκίνου, που στοχεύει μια πρωτεΐνη γνωστή ως CSF-R1. Οι μελέτες διερεύνησαν νέα φάρμακα, που έχουν αναπτυχθεί με βάση την ανακάλυψη του ρόλου αυτής της πρωτεΐνης, σε μια σπάνια κοινή ασθένεια που ονομάζεται pigmented villonodular synovitis (PVNS). Η PVNS είναι μια σπάνια

ασθένεια, που έχει διαγνωστεί μόνο σε περίπου 600 Αμερικανούς κάθε χρόνο, και τείνει να εμφανίζεται σε νεότερους ανθρώπους. Προκαλεί προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων από καλοήθεις όγκους, που σχηματίζονται σε αυτές. Η PVNS επηρεάζει συνήθως το ισχίο ή το γόνατο, προκαλεί πόνο, πρήξιμο, και μειωμένη κινητικότητα. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, εκτός από τη χειρουργική επέμβαση, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από την αντικατάσταση των αρθρώσεων, έως τον ακρωτηριασμό των άκρων, σε σοβαρές περιπτώσεις. Όμως, σύμφωνα με νέα έρευνα, οι ασθενείς με PVNS μπορεί σύντομα να έχουν δύο νέες επιλογές θεραπείας, με τη μορφή απλών χαπιών. Σε μια μικρή μελέτη των ασθενών με προχωρημένο PVNS, ένα φάρμακο που ονομάζεται PLX3397 οδήγησε σε συρρίκνωση του όγκου σε 11 από τους 14 ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν επίσης μέτρια έως σημαντική βελτίωση στον πόνο, στην δυσκαμψία των αρθρώσεων, και στις καθημερινές δραστηριότητες³². Η PLX3397 στοχεύει το CSF-R1 και δύο άλλα μόρια στα καρκινικά κύτταρα. Σε μια άλλη μελέτη, 7 από τους 10 ασθενείς με PVNS, που είχαν λάβει αγωγή με ένα αντίσωμα αντι-CSF-R, που ονομάζεται RG7155, βίωσαν συρρίκνωση του όγκου τους³³. Αν και η αποτελεσματικότητα αυτών των νέων θεραπειών δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες, αυτά τα πρώτα ευρήματα προσφέρουν ελπίδα ανακούφισης από εξουθενωτικές δυσμενείς επιπτώσεις της PVNS, και τη δυνατότητα αποφυγής αντικατάστασης της άρθρωσης ή ακρωτηριασμού.

Πρώρη μελέτη προτείνει το Bevacizumab ως μια πολλαπλά υποσχόμενη θεραπεία για μια σπάνια μορφή καρκίνου των ωοθηκών

Τα πρώτα αποτελέσματα από μια ομοσπονδιακά χρηματοδοτούμενη μελέτη, δείχνουν ότι το στοχευμένο φάρμακο bevacizumab είναι δραστικό ενάντια σε επαναλαμβανόμενους καλώδιο-στρωματικούς όγκους της ωοθήκης, μια σπάνια μορφή καρκίνου των ωοθηκών³⁴. Το bevacizumab, λειτουργεί διακόπτοντας την παροχή αίματος στους όγκους. Είναι εγκεκριμένο από την FDA, για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνων του παχέος εντέρου, των νεφρών, των πνευμόνων και του εγ-

κεφάλου. Υπήρξε μικρή ιατρική έρευνα για την ασθένεια αυτή μέχρι σήμερα, και κατά συνέπεια, υπάρχουν λίγα στοιχεία για να μπορέσει να καθοδηγήσει θεραπευτικές αποφάσεις, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή. Η μελέτη αναφέρει ότι το bevacizumab συρρίκνωσε τους όγκους σε έξι από τους 36 ασθενείς και καθυστέρησε την εξέλιξη της νόσου για περίπου 9 μήνες, κατά μέσο όρο. Παρά το γεγονός ότι είναι ακόμη προκαταρκτικά, τα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά για να δικαιολογήσουν περαιτέρω διερεύνηση του bevacizumab σε αυτή τη ρύθμιση.

Οι εξελίξεις στην περίθαλψη του ασθενούς

Εκτός από τη δραστική θεραπεία, ένας πρωταρχικός στόχος της θεραπείας του καρκίνου είναι η μεγιστοποίηση της ποιότητας ζωής των ασθενών, και ο έλεγχος των συμπτωμάτων. Οι ερευνητές συνεχίζουν να επιδιώκουν ένα ευρύ φάσμα στρατηγικών, περιλαμβανομένης της βέλτιστης επιλογής της θεραπείας, την αξιολόγηση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων κινδύνων και των δυσμενών επιπτώσεων των θεραπειών, τον έλεγχο των συμπτωμάτων, και τη γενική βελτίωση της ποιότητας της ζωής. Μια πρόσφατη μελέτη, επιβεβαίωσε ότι η ενσωμάτωση της Παρηγορητικής Αγωγής νωρίς στην πορεία της νόσου των ασθενών, βελτιώνει την ευημερία σε πολλά επίπεδα, και ένα άλλο, προσδιορίστηκε μια αποτελεσματική και εύκολη λύση για τη διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο του μαστού. Υπήρξε επίσης, ανανεωμένη εστίαση στη μείωση των φυλετικών ανισοτήτων σε βάρος του καρκίνου και των αποτελεσμάτων.

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι οι υπηρεσίες της Παρηγορητικής Αγωγής βελτιώνουν όχι μόνο τα σωματικά συμπτώματα και τη συναισθηματική και ψυχική ευεξία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο, αλλά μπορούν επίσης να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής. Ωστόσο, η παρηγορητική φροντίδα προσφέρεται συχνά πολύ αργά στην πορεία της νόσου, συνήθως κατά τους τελευταίους δύο μήνες της ζωής, αφού όλες οι θεραπευτικές αγωγές έχουν εξαντληθεί. Μια πρόσφατη μελέτη, από

σχεδόν 500 ασθενείς, υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης ανακουφιστικής φροντίδας για τους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο³⁵. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο την καθιερωμένη φροντίδα του καρκίνου, οι ασθενείς που έλαβαν, επίσης, υπηρεσίες παρηγορητικής φροντίδας παρουσίασαν βελτίωση σε πολλές πτυχές της ποιότητας της ζωής, πνευματική ευεξία, ποιότητα ζωής στο τέλος της ζωής, βαρύτητα των συμπτωμάτων και ικανοποίηση από τη φροντίδα, σε 4 μήνες μετά τη διάγνωση.

Καλά νέα για τις γυναίκες που ελπίζουν να έχουν ένα μωρό μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού

Η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια (πρόωρη εμμηνόπαυση), είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε νεαρές γυναίκες, που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, συχνά καθιστώντας αδύνατο για τις γυναίκες να μείνουν έγκυες μετά τη θεραπεία. Δύο μελέτες ανέφεραν έναν πολλά υποσχόμενο νέο τρόπο για τη διατήρηση της γονιμότητας, με απλή προσθήκη ενός φαρμάκου ορμόνης στην χημειοθεραπεία. Η ορμόνη Luteinizing απελευθέρωσης ορμονών (LHRHs), κλείνει προσωρινά τη λειτουργία των ωοθηκών, ουσιαστικά θέτοντας τον ασθενή σε μια μετεμμηνόπαυσιακή κατάσταση. Πιθανολογείται ότι αυτό προστατεύει τα ωοθυλάκια από βλάβη στην χημειοθεραπεία. Αυτά τα φάρμακα, χρησιμοποιούνται ευρέως, για τον έλεγχο της ωορρηξίας στις θεραπείες υπογονιμότητας, όπως η in vitro γονιμοποίηση. Τα LHRH φάρμακα χρησιμοποιούνται επίσης ευρέως, ως ορμονικές θεραπείες για προχωρημένους καρκίνους του προστάτη και του μαστού.

Στην πρώτη μελέτη, οι ερευνητές έδειξαν ότι η προσθήκη του φαρμάκου ορμόνης goserelin σε συνήθη χημειοθεραπεία, μειώνει το ποσοστό της ωοθηκικής ανεπάρκειας ή πρόωρης εμμηνόπαυσης στα 2 έτη, μετά τη χημειοθεραπεία σε 8% (το ποσοστό ήταν 22% για τις γυναίκες που έλαβαν μόνο την κλασική χημειοθεραπεία: αυτή η μελέτη χρηματοδοτείται από το NIH)³⁶. Στη μελέτη, η προσέγγιση της θεραπείας συνδυασμού οδήγησε σε επιτυχείς εγκυμοσύνες σε 22 (88%) από τις 25 γυναί-

κες που προσπάθησαν εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με 12 (67%) από 18 γυναίκες που προσπάθησαν εγκυμοσύνη μετά την συνήθη χημειοθεραπεία μόνο. Η ορμονική θεραπεία δεν αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής, την διακοπή της κύησης, ή επιπλοκές παράδοσης, και ακόμη επεκτείνει την επιβίωση των γυναικών, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα πρώτα συμπεράσματα είναι ενθαρρυντικά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή περιλάμβανε μόνο γυναίκες με υποδοχέα ορμόνης αρνητικό στη νόσο, οι οποίες αντιπροσωπεύουν την μειονότητα των γυναικών με καρκίνο του μαστού.

Σε μια άλλη μελέτη πέρυσι, αναφέρθηκαν παρόμοια ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τις γυναίκες με ορμονικούς υποδοχείς, θετικούς στον καρκίνο του μαστού³⁷. Θα δοκιμαστεί η επίδραση ενός παρόμοιου ορμονικού φαρμάκου, του triptorelin, σχετικά με την πρόληψη της ωθηκικής ανεπάρκειας στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία (80% του συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν υποδοχείς ορμονών θετικούς στην ασθένεια). Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 7,3 ετών, υπήρχαν οκτώ εγκυμοσύνες μεταξύ των 148 γυναικών που έλαβαν χημειοθεραπεία συν triptorelin, και τέσσερις εγκυμοσύνες μεταξύ των 133 γυναικών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Το triptorelin δεν επηρέασε την επιβίωση.

Πρόοδοι στην βιολογία του όγκου

Η κατανόηση των βιολογικών διεργασιών που ενεργοποιούν και διατηρούν τον καρκίνο είναι κρίσιμης σημασίας, για την εκπλήρωση της υπόσχεσης της ιατρικής ακρίβειας, όπου οι θεραπείες εξατομικεύονται, ώστε να ταιριάζουν με το μοριακό προφίλ τόσο του ασθενούς όσο και του όγκου. Κατά την τελευταία δεκαετία, έχουμε δει ταχεία επέκταση των γνώσεων σε αυτόν τον τομέα της έρευνας, από την αναγνώριση της πληθώρας των γονιδίων, που σχετίζονται με τον καρκίνο, και μοριακών οδών, για την ανακάλυψη πολλών νέων υποτύπων καρκίνου. Με προηγμένες τεχνολογίες του σήμερα, οι ερευνητές έχουν στα χέρια τους βαθιές μοριακές αναλύσεις των καρκινικών ιστών και κυττάρων. Υπήρξε συναρπαστική πρό-

σφατη πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας του όγκου και την αλληλεπίδραση μεταξύ των όγκων και του περιβάλλοντός τους (περιβαλλόντων αιμοφόρων αγγείων, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και άλλα κύτταρα). Η κεντρική, γενετική έρευνα, μεγάλης κλίμακας σε χιλιάδες δείγματα καρκίνου, που αντιπροσωπεύουν πολλές διαφορετικές μορφές της νόσου, έφερε νέες ιδέες που θα βοηθήσουν στη βελτίωση της διάγνωσης του καρκίνου και θα παρέχουν ενδείξεις για την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Επιπλέον γενετικές μελέτες, αναγνώρισαν πιθανούς νέους θεραπευτικούς στόχους για σπάνιους, δύσκολους προς θεραπεία τύπους καρκίνου παιδικής ηλικίας και καρκίνου των ωθηκικών.

Με βάση την πρόσφατη ανακάλυψη των ανωμαλιών στον υποδοχέα των ανδρογόνων, που βρέθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, οι ερευνητές παρουσίασαν επίσης, πως η πρώτη εξέταση αίματος ενδεχομένως να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών οι οποίοι είναι απίθανο να ανταποκριθούν στην καθιερωμένη θεραπεία ορμονών που στοχεύει αυτόν τον υποδοχέα, ένα εύρημα που θα μπορούσε τελικά να βοηθήσει πολλούς από την αναποτελεσματική θεραπεία και τις αρνητικές επιπτώσεις. Και, τέλος, δύο μελέτες ανέφεραν την πρώτη απόδειξη ότι ορισμένα βακτήρια στο έντερο παίζουν ενεργό ρόλο στην καταπολέμηση του καρκίνου, την ενίσχυση της ανοσοαπόκρισης στον καρκίνο, και αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου.

Γενετική έρευνα ανοίγει το δρόμο για βελτιωμένη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου

Μία από τις μεγαλύτερες προόδους στην έρευνα του καρκίνου, ήταν η συνειδητοποίηση ότι ανωμαλίες ή μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό ενός φυσιολογικού κυττάρου μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο. Επειδή τα κύτταρα χρησιμοποιούν γονίδια, ως οδηγούς για την παραγωγή πρωτεϊνών, οι γενετικές μεταλλάξεις μπορούν να προκαλέσουν τα κύτταρα να παράγουν ανώμαλες ποσότητες ορισμένων πρωτεϊνών, ή την παραγωγή πρωτεϊνών που δεν λειτουργούν όπως θα έπρεπε. Αυτό

μπορεί να διαταράξει την κανονική συμπεριφορά των κυττάρων σε διάφορους τρόπους και τελικά να οδηγήσει στην ανάπτυξη του καρκίνου.

Μεγάλη Γονιδιωματική μελέτη δίνει στοιχεία για τη μοριακή προέλευση του καρκίνου

Αν και είναι γνωστό ότι οι γενετικές μεταλλάξεις είναι η αιτία όλων των καρκίνων, οι επιστήμονες εξακολουθούν να έχουν μια μάλλον περιορισμένη κατανόηση των διεργασιών, που επιφέρουν τέτοιες ανωμαλίες. Μια πρόσφατη ανάλυση των περίπου 5 εκατομμυρίων μεταλλάξεων από περίπου 7.000 καρκίνους, προσφέρει νέα στοιχεία σχετικά με την μοριακή προέλευση πολλών τύπων καρκίνου⁴⁰. Οι ερευνητές εντόπισαν 20 διακριτούς συνδυασμούς μεταλλάξεων, στους οποίους αναφέρονται ως υπογραφές μεταλλάξεων. Με βάση την προηγούμενη έρευνα, ήταν σε θέση να συνδέσουν ορισμένες από αυτές τις υπογραφές μεταλλάξεων σε γνωστές ωθήσεις γενετικής μετάλλαξης, όπως ο καπνός, η έκθεση στο υπεριώδες φως, ορισμένα φάρμακα, και ελαττώματα στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA του κυττάρου. Βρήκαν επίσης, ορισμένες υπογραφές που συνδέονται με την ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση. Παρόλα αυτά, κάποια υπογραφή δεν θα μπορούσε να συνδέεται με μια συγκεκριμένη αιτία. Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης, ότι πολλές διαφορετικές μορφές καρκίνου είχαν μεταλλάξεις, που προκαλούνται από ακανόνιστη δραστηριότητα των ενζύμων που συμμετέχουν κανονικά στο γονιδιακό ανακάτεμα, κατά την παραγωγή αντισωμάτων σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό, αυξάνει την ενδιαφέρουσα δυνατότητα ότι ορισμένοι καρκίνοι μπορούν να αρχίσουν ως παράπλευρες απώλειες από την ανοσολογική απόκριση σε έναν ιό, ή άλλο μολυσματικό παράγοντα, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση. Λαμβάνοντας μαζί, αυτές τις νέες ιδέες, μπορεί να έχει επιπτώσεις στην μελλοντική πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου.

Ίδια σύνολα γενετικών αλλαγών βρέθηκαν σε εντελώς άσχετους τύπους καρκίνου: πιθανές συνέπειες στην θεραπεία

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, γονιδιω-

ματικά έργα μεγάλης κλίμακας, όπως το Cancer Genome Atlas (TCGA), έχουν αποκαλύψει ότι οι καρκίνοι από τον ίδιο ιστό μπορούν να διακριθούν σε υποκατηγορίες, με βάση το γονιδιωματικό προφίλ τους, πληροφορίες δηλαδή σχετικά με το πλήρες γενετικό υλικό ενός όγκου, συμπεριλαμβανομένων όλων των μοριακών αλληλοιώσεων. Με βάση αυτή την έρευνα, τα νέα αντικαρκινικά φάρμακα έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν τις ομάδες των ασθενών με ιδιαίτερο υπότυπο καρκίνου. Μια σημαντική μελέτη, μας πάει ένα βήμα πιο κοντά στον καθορισμό των καρκίνων, βασιζόμενη στο γονιδιωματικό προφίλ τους (αυτή η μελέτη χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από μια επιχορήγηση από το NIH)⁴¹. Έντεκα μείζονες μοριακοί υπότυποι προέκυψαν από την ανάλυση των μοριακών δεδομένων από περίπου 3.500 ασθενείς με 12 διαφορετικές μορφές καρκίνου. Οι ερευνητές σημειώνουν ότι οι περισσότεροι καρκίνοι, που προέρχονται από τον ίδιο ιστό ή όργανο είχαν παρόμοια γονιδιωματικά προφίλ. Ωστόσο, σε περίπου μία στις 10 περιπτώσεις, το γονιδιωματικό προφίλ ενός όγκου ήταν διαφορετικό από άλλα δείγματα καρκίνου, που προέρχονται από τον ίδιο ιστό. Επιπλέον, τα ίδια γονιδιωματικά προφίλ μερικές φορές βρέθηκαν σε δείγματα όγκου από διάφορους ιστούς. Για παράδειγμα, σε ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, είχε ένα γονιδιωματικό προφίλ που ήταν πιο παρόμοιο με ορισμένες μορφές καρκίνου του πνεύμονα και του καρκίνου της κεφαλής και του λαιμού, από ότι με άλλους καρκίνους της ουροδόχου κύστεως. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει, ότι οι ασθενείς θα πρέπει τελικά να αντιμετωπίζονται με βάση το γονιδιακό προφίλ του καρκίνου που έχουν, αντί για τη θέση προέλευσης του καρκίνου. Το γονιδιακό προφίλ, αποτελεί μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική λύση για το συνηθισμένο, δηλαδή αιώνες ταξινόμησης των καρκίνων που βασίζονται στον ιστό προέλευσής τους. Μέχρι στιγμής, πάντως, χρειαζόμαστε επιπλέον έρευνα για να εξακριβωθεί ότι η θεραπεία των ασθενών, σύμφωνα με το γονιδιωματικό προφίλ του όγκου, τους δίνει καλύτερα αποτελέσματα από την επεξεργασία τους σύμφωνα με την παθολογική διάγνωση τους. Το πρώτο βήμα είναι να μετατρέψει το γονιδιωματικό προφίλ από ερευνη-

τικές δοκιμές για τις κλινικές δοκιμές, έτσι ώστε οι όγκοι να μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το μοριακό τους προφίλ κατά το χρόνο της διάγνωσης. Μόνο αυτό το βήμα, μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια.

Τεστ αίματος προβλέπει αντίσταση του καρκίνου του προστάτη στην θεραπεία

Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι ένα πειραματικό τεστ αίματος μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ανδρών με καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα ορμονών, το enzalutamide και το abiraterone, που στοχεύουν στον υποδοχέα των ανδρογόνων⁴². Το τεστ εντοπίζει ανώμαλη, περικομμένη μορφή του υποδοχέα των ανδρογόνων στην κυκλοφορία των καρκινικών κυττάρων (CTCs). Προηγούμενη έρευνα, έχει δείξει ότι σε αυτόν τον ανώμαλο υποδοχέα λείπει ένα κομμάτι πάνω στο οποίο μεταφέρονται συνήθως τα φάρμακα αυτά. Στη μελέτη, 62 άνδρες με μεταστατικό ανθεκτικό στον καρκίνο του προστάτη, ελέγχθηκαν για την παρουσία του περικομμένου υποδοχέα ανδρογόνου πριν, κατά τη διάρκεια, και μετά τη θεραπεία είτε με το enzalutamide ή με το abiraterone. Ο περικομμένος υποδοχέας ανιχνεύθηκε περίπου στο 40% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide, και στο 20% των ασθενών που έλαβαν abiraterone. Στις δύο ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς με το κολλωβωμένο υποδοχέα, παρουσίασαν μικρότερο όφελος από τα φάρμακα, σε σχέση με αυτούς με ένα κανονικό υποδοχέα ανδρογόνων. Σε περίπτωση μελλοντικής έρευνας, επιβεβαιώνουν τα ευρήματα αυτά, η ευρύτερη χρήση αυτού του τεστ θα μπορούσε να οδηγήσει στην αποφυγή της περιττής θεραπείας σε μια μεγάλη ομάδα ανθρώπων που φέρουν αυτή την ανωμαλία.

Τα εντερικά βακτήρια δεν είναι απλοί θεατές στον καρκίνο

Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι το ανθρώπινο σώμα έχει μια αμοιβαία επωφεληνή σχέση με τα τρισεκατομμύρια βακτήρια στο έντερο. Είναι επίσης προφανές τώρα, ότι αυτοί οι μικροσκοπικοί, εντερικοί ενοικιαστές παίζουν ρόλους σε ορισμένες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Δύο πρόσφατες μελέτες σε ποντικούς

ανέφεραν για πρώτη φορά, ότι τα βακτήρια στο έντερο ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση του σώματος με τον καρκίνο, καθώς και την κινητοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα, όχι μόνο στο έντερο, αλλά σε όλο το σώμα. Οι ερευνητές βρήκαν επίσης, ότι τα βακτηρίδια επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα τριών διαφορετικών θεραπειών κατά του καρκίνου. Στην πρώτη μελέτη, ποντίκια που φέρουν όγκους υποβλήθηκαν σε αγωγή με φάρμακα ανοσοθεραπείας, που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα (αυτή η μελέτη χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από μια επιχορήγηση από το NIH)⁴³. Τα φάρμακα συρρίκνωσαν αρχικά τους όγκους στα περισσότερα ποντίκια, αλλά όταν οι ερευνητές έλαβαν κάποια από τα ποντίκια με αντιβιοτικά, που εξάλειψαν ουσιαστικά τα βακτήρια του εντέρου, τα ποντίκια σταμάτησαν να ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία, και οι όγκοι άρχισαν και πάλι να αυξάνονται. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα βακτήρια του εντέρου κατά κάποιο τρόπο ετοιμάζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο εσωτερικό ενός όγκου, για να ανταποκριθούν στην ανοσοθεραπεία. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν με το φάρμακο χημειοθεραπείας oxaliplatin (συνήθως χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου και του στομάχου): η αποτελεσματικότητά του είχε μειωθεί κατά πολύ όταν τα βακτήρια του εντέρου είχαν εξαλειφθεί με αντιβιοτικά.

Μια άλλη ερευνητική ομάδα, διαπίστωσε ότι τα βακτήρια του εντέρου ενισχύουν επίσης την αποτελεσματικότητα του άλλου φαρμάκου, σε κοινή μορφή καρκίνου, το cyclophosphamide, το οποίο λειτουργεί εν μέρει με την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στον καρκίνο (η μελέτη αυτή χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από μια επιχορήγηση από το NIH)⁴⁴. Tocylophosphamide καταστρέφει την επένδυση του εντέρου, επιτρέποντας στα βακτήρια του εντέρου να ταξιδέψουν βαθύτερα στο έντερο, καθώς και στη σπλήνα και τους λεμφαδένες, όπου διεγείρουν δύο τύπους ανοσοποιητικών κυττάρων, τα οποία σκοτώνουν τα καρκινικά. Ποντικοί που υπέστησαν αγωγή με αντιβιοτικά, είχαν δραστικά ασθενέστερη ανοσολογική απόκριση στον καρκίνο, και οι όγκοι ήταν ανθεκτικοί

στο cyclophosphamide. Εάν αυτά τα ενδιαφέροντα, πρόσφατα ευρήματα επιβεβαιωθούν σε ανθρώπινες μελέτες, είναι πιθανό ότι η παρουσία ή η απουσία, συγκεκριμένων ειδών βακτηρίων του εντέρου σε έναν ασθενή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την επιλογή μιας θεραπείας καρκίνου. Κάποια ημέρα, μπορεί ακόμη να είναι δυνατόν να μπορούμε κάπως να εκμεταλλευτούμε τέτοιους μικροοργανισμούς, για τη βελτίωση της ανοσοαπόκρισης στον καρκίνο και την αποτελεσματικότητα ορισμένων θεραπειών του καρκίνου. Εκείνη η ημέρα, ωστόσο, εξακολουθεί να είναι μακριά στο μέλλον, επειδή υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα στην έρευνα. Για παράδειγμα, είναι ακόμα ασαφές ποια είδη βακτηρίων είναι υπεύθυνα για τη βελτίωση των αποκρίσεων στη θεραπεία του καρκίνου, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος σε επιθέσεις από καρκίνο.

ΠΡΟΟΔΟΣ ΣΤΙΣ ΣΠΑΝΙΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Πολλά υποσχόμενη πρωτιά για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για μια σπάνια μορφή καρκίνου παιδικής ηλικίας

Μια πρόσφατη εργαστηριακή μελέτη διερευνά την γενετική προέλευση των δύο κύριων τύπων του rhabdomyosarcoma(RMS), alveolar και embryonal, και διαπίστωσε ότι φιλοξενούν συγκεκριμένες γενετικές μεταβολές⁴⁵. Το RMS είναι μια σπάνια μορφή καρκίνου, που σχηματίζεται σε έναν ορισμένο τύπο μυϊκού ιστού, που μπορεί να βρεθεί οπουδήποτε στο σώμα. Η ασθένεια, εμφανίζεται πιο συχνά σε παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε εφήβους και ενήλικες. Συνήθεις θεραπείες για τη νόσο αυτή περιλαμβάνουν η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση. Μη στοχευμένες θεραπείες έχουν ακόμη αποδειχθεί επιτυχής για RMS. Η μελέτη διαπίστωσε ότι το εμβρυϊκό RMS είχε υψηλότερο συνολικό αριθμό γενετικών αλλαγών, από ότι το κυψελιδικό RMS, και έτρεφε ανωμαλίες στο μονοπάτι RAS, το οποίο εμπλέκεται σε κυτταρικές αποκρίσεις στο οξειδωτικό στρες (καταστροφή από μόρια που ονομάζονται ελεύθερες ρίζες). Το οξειδωτικό στρες, θεωρείται ότι είναι η βασική αιτία της γήρανσης του πληθυσμού και έχει εμπλακεί σε δεκάδες ασθένειες, συμπερι-

λαμβανομένου του καρκίνου. Ανωμαλίες του μονοπατιού RAS δεν βρέθηκαν στα κυψελιδικά RMS. Τα ευρήματα αυτά, υποδηλώνουν μια πιθανή νέα θεραπευτική κατεύθυνση για την ανάπτυξη του εμβρυϊκού RMS, με φάρμακα που στοχεύουν το οξειδωτικό στρες και την υπόσχεση μιας πρώτης στοχευμένης θεραπείας για την ασθένεια αυτή.

Γονιδιωματική έρευνα προσδιορίζει νέους θεραπευτικούς στόχους στον θανατηφόρο καρκίνο του εγκεφάλου της παιδικής ηλικίας

Δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν back-to-back, αναφέρονται στις νέες γενετικές μεταβολές μιας σπάνιας μορφής καρκίνου του εγκεφάλου, που ονομάζεται διάχυτο εγγενές γεφυρικό γλοίωμα (DIPG), μια ασθένεια σε απειληστική ανάγκη μιας θεραπείας (η δεύτερη μελέτη χρηματοδοτήθηκε από μια επιχορήγηση από το NIH)^{46,47}. Οι επιστήμονες διαπίστωσαν ότι περίπου ένας στους πέντε ασθενείς με DIPG φέρουν μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο, που ονομάζεται υποδοχέας activin (ACVR1). Αυτή είναι η πρώτη φορά που τέτοιες μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε καρκίνο. Προσδιόρισαν, επίσης, τρεις μοριακούς διακριτούς υπότυπους της νόσου. Το DIPG αντιπροσωπεύει το 10% έως 15% όλων των όγκων του CNS στα παιδιά, και συνήθως προσβάλλει παιδιά ηλικίας 5-9 ετών. Οι μορφές όγκων στο εγκεφαλικό στέλεχος, το οποίο ελέγχει τις ζωτικές λειτουργίες του σώματος, όπως η αναπνοή. Λόγω της θέσης του στον εγκέφαλο, δεν είναι κατάλληλο για χειρουργική επέμβαση. Οι τρέχουσες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές, και η μακροπρόθεσμη επιβίωση είναι σπάνια: τα περισσότερα παιδιά ζουν μόνο 9 έως 12 μήνες μετά τη διάγνωση. Τα νέα ευρήματα από τη γονιδιωματική ανάλυση, υποδεικνύουν πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις, που θα μπορούν να δοκιμαστούν στο μέλλον και να προσφέρουν ελπίδα για βελτίωση της έκβασης της θεραπείας για DIPG.

Νέα έρευνα αποκαλύπτει γενετικές αιτίες ενός σπάνιου καρκίνου των ωοθηκών που επηρεάζει τις νέες γυναίκες

Τρεις ερευνητικές ομάδες έχουν αναφερθεί ταυτόχρονα σε γενετικές μεταλλάξεις που ανιχνεύονται μεταξύ των γυναικών, σε οικογένειες με μια σπάνια αλλά επιθετική μορφή καρκίνου των ωοθη-

κών, που ονομάζεται μικρο-κυτταρικό καρκίνωμα υπερασβεσταιμικού τύπου^{48- 50}. Ως αποτέλεσμα των μεταλλάξεων, τα κύτταρα στο σώμα σταματούν να κάνουν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται SMARCA4, και αυτό πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία της νόσου. Το εύρημα αυτό, θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση της γενετικής συμβουλευτικής για τις γυναίκες, που διατρέχουν κίνδυνο του καρκίνου αυτού και να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την ασθένεια αυτή. Αυτός ο καταστροφικός καρκίνος, προσβάλλει κυρίως κορίτσια και γυναίκες από την ηλικία των 40 ετών (η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 23 ετών). Αν και η νόσος αρχικά ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία, επιστρέφει αναπόφευκτα, και οι γυναίκες πεθαίνουν συνήθως μέσα σε ένα χρόνο από τη διάγνωση.

Ταχεία άνοδος στοχευμένων θεραπειών

Κατά την τελευταία δεκαετία, έχουμε δει μια σταθερή και απότομη αύξηση του αριθμού των νέων στοχευμένων θεραπειών, που έχουν εγκριθεί από το FDA, ξεπερνώντας σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη νέων φαρμάκων χημειοθεραπείας (Σχήμα 3). Περίπου 40 νέα στοχευμένα φάρμακα έγιναν διαθέσιμα σε αυτό το χρονικό διάστημα, και πολλά από αυτά μεταμόρφωσαν τα πρότυπα φροντίδας, βελτιώνοντας δραματικά τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με ένα ευρύ φάσμα καρκίνων. Η εισαγωγή των αναστολέων της αγγειογένεσης, μία κατηγορία φαρμάκων, που σχεδιάζονται για να επιβραδύνουν την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων στον όγκο, αποδείχθηκε ότι είναι κρίσιμης σημασίας για την επιτυχή θεραπεία πολλών προηγμένων και επιθετικών καρκίνων. Το πρώτο τέτοιο φάρμακο, το bevacizumab, εγκρίθηκε από το FDA το 2004, για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου, και έκτοτε έχει εγκριθεί για χρήση σε ορισμένους καρκίνους του πνεύμονα, του νεφρού, των ωοθηκών, και του εγκεφάλου. Στη συνέχεια, άλλοι αναστολείς της αγγειογένεσης, το axitinib, το cabozantinib, το pazopanib, το regorafenib, το sorafenib, το sunitinib, το vandetanib, και το ziv-aflibercept, έχουν επίσης βελτιώσει την θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών, του παγκρέατος, του παχέος εντέρου, και του θυρεοειδούς: στρωματικών όγκων GI και σάρκωμα.

Αναστολείς EGFR: Στόχευση ενός μονοπατιού κλειδί, για την επιβίωση του καρκίνου

Μια άλλη σημαντική κατηγορία στοχευμένης θεραπείας, περιλαμβάνει φάρμακα που διακόπτουν βασικές οδούς μοριακών δικτύων επικοινωνίας, που ελέγχουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Μία τέτοια οδός ελέγχεται από μια πρωτεΐνη που ονομάζεται EGFR. Η πρώτη EGFR, το gefitinib, εγκρίθηκε το 2003 για τη θεραπεία του NSCLC. Δύο χρόνια αργότερα, το FDA ενέκρινε ένα δεύτερο φάρμακο EGFR, το cetuximab, για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου, και ένα παρόμοιο φάρμακο, το panitumumab, εγκρίθηκε το 2006. Ωστόσο, το 2008, η νέα έρευνα έδειξε ότι οι καρκίνοι του παχέος εντέρου με μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο που ονομάζεται γονίδιο KRAS, είναι ανθεκτικοί στο cetuximab και το panitumumab. Αυτή η ανακάλυψη, οδήγησε την εξέταση ρουτίνας για μεταλλάξεις KRAS, να εξασφαλίσει ότι τα δύο φάρμακα χρησιμοποιούνται μόνο για τους ασθενείς που θα ωφεληθούν από αυτά, ενώ διαφυλάσσει άλλους ασθενείς από τις δυσμενείς επιπτώσεις και το κόστος της αναποτελεσματικής θεραπείας. Το 2004 και το 2005, το FDA ενέκρινε ένα άλλο αναστολέα EGFR, το erlotinib, για τη θεραπεία του NSCLC και του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος. Πιο πρόσφατα, το 2013, το FDA ενέκρινε το afatinib για τους ασθενείς με προχωρημένο NSCLC που έχουν συγκεκριμένες μεταβολές στο γονίδιο EGFR. Άλλα φάρμακα, που στοχεύουν το EGFR, ερευνώνται σε συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές.

Νέος υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 θεραπειών θα φέρει συνεχείς ανακαλύψεις στην φροντίδα του καρκίνου του μαστού

Περίπου πριν από 15 χρόνια, οι επιστήμονες ανακάλυψαν την πρώτη στοχευμένη θεραπεία, για μια επιθετική μορφή καρκίνου του μαστού, που χαρακτηρίζεται από περίσσεια επίπεδα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) στον όγκο. Περίπου 15% έως 20% των γυναικών με διάγνωση καρκίνου του μαστού, υποκρύπτουν αυτή τη γενετική ανωμαλία (HER2-θετικό καρκίνο). Όπως και ο EGFR, ο HER2 λήει στα καρκινικά κύτταρα να συνεχίσουν να αυξάνονται. Από τότε, η

έρευνα έχει αποδώσει τέσσερις επιπλέον HER2 στοχευμένες θεραπείες, που βελτιώνουν την επιβίωση των γυναικών με HER2-θετικό καρκίνο μαστού. Το πρώτο φάρμακο HER2, το trastuzumab, βελτιώνει εντυπωσιακά την επιβίωση των γυναικών με προχωρημένο HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία. Το 2006, το trastuzumab εγκρίθηκε επίσης για χρήση σε γυναίκες με πρώιμο στάδιο HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, μειώνοντας τον κίνδυνο της υποτροπής μετά από χειρουργική επέμβαση.

Πρόσφατα, μια μεγάλη κλινική μελέτη διαπίστωσε ότι μια διπλή επίθεση στο HER2 ήταν καλύτερη από ό,τι το trastuzumab μόνο του, οδηγεί στην έγκριση από το FDA το 2012 ενός δεύτερου φαρμάκου HER2, της περτουζουμάμπης, για χρήση σε συνδυασμό με trastuzumab για γυναίκες με προχωρημένο HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, και το 2013 για τη θεραπεία της νόσου σε πρώιμο στάδιο. Την ίδια χρονιά, ήρθε η έγκριση του trastuzumabemtansine ή T-DM1, μια θεραπεία που αποτελείται από trastuzumab και συνδέεται χημικά με ένα φάρμακο χημειοθεραπείας. Αυτή η θεραπεία συνδυασμού, δεν είναι μόνο πιο αποτελεσματική από ό,τι κάθε φάρμακο μόνο του, αλλά επίσης επιτρέπει ακριβή παράδοση της χημειοθεραπείας στα καρκινικά κύτταρα του μαστού, απαλλάσσοντας τους υγιείς ιστούς από τις δυσμενείς επιπτώσεις. Αυτή είναι τώρα, η προτιμώμενη θεραπεία για HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, που έχει επιδεινωθεί παρά τις πολλαπλές γραμμές της προηγούμενης θεραπείας. Το τέταρτο HER2 φάρμακο, λαπατινίμπη (εγκρίθηκε το 2007), είναι αποτελεσματικό έναντι αμφοτέρων των υποδοχέων-θετικών/ HER2-θετικών καρκίνων, μεταστατικού καρκίνου του μαστού HER2-θετικό και ορμόνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης.

Φάρμακα που στοχεύουν πολλαπλές μοριακές οδούς: μία αυξητική τάση

Οι ερευνητές ανακάλυψαν αύξηση του αριθμού των θεραπειών κατά του καρκίνου, που μπορούν να μπλοκάρουν περισσότερα από ένα μοριακό στόχο ή μονοπάτι συγχρόνως, καθιστώντας τα, ισχυρά όπλα κατά του καρκίνου. Για παράδειγμα,

η βανδετανίμπη (που εγκρίθηκε το 2011 για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς) δεσμεύει την EGFR, την VEGFR (μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων του όγκου), και την RET. Το φάρμακο του καρκίνου του παχέος εντέρου, το regorafenib (που εγκρίθηκε το 2012) εμποδίζει έξι διαφορετικές διαδρομές του καρκίνου: VEGFR1-3, TIE2, PDGFR, FGFR, KIT και RET.

Νέοι στόχοι, νέα φάρμακα

Έρευνα για πιθανούς στόχους για τα νέα φάρμακα κατά του καρκίνου, συνεχίζεται με αμείωτη ένταση. Το 2013 και το 2014, το FDA ενέκρινε το trametinib και το dabrafenib, αντίστοιχα, φάρμακα που είναι αποτελεσματικά κατά του μελανώματος με μια συγκεκριμένη αλληλαγή στο γονίδιο BRAF, η οποία ελέγχει την οδό MEK. Το Crizotinib (που εγκρίθηκε το 2013) έχει ως στόχο την τροποποίηση του γονιδίου ALK, βρέθηκε σε ορισμένους τύπους καρκίνου του πνεύμονα και της παιδικής ηλικίας. Το Temozolomide (εγκρίθηκε το 2007) και το everolimus (εγκρίθηκε το 2012) μπλοκάρουν το λεγόμενο στόχο της οδού της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά (mTOR), η οποία ελέγχει την ανάπτυξη πολλών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, του παγκρέατος, και του νεφρού. Το Everolimus είναι ένα από τα πρώτα αποτελεσματικά στοχοθετημένα φάρμακα για το HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού, το οποίο αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού. Έχει εγκριθεί για χρήση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, HER2-αρνητικό προχωρημένο καρκίνο του μαστού, σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης. Το nilotinib (που εγκρίθηκε το 2007) και το dasatinib (που εγκρίθηκε το 2010) στοχεύουν στην BCR-ABL, μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη που βρίσκεται μόνο σε μερικές μορφές λευχαιμίας.

Κύριες εξελίξεις στην πρόληψη του καρκίνου και του screening

Προσπάθειες για την πρόληψη του καρκίνου και του screening είχαν ισχυρά αποτελέσματα, συμβάλλοντας στη σταθερή μείωση της επίπτωσης του καρκίνου και της θνησιμότητας. Κατά τα τελευταία

10 χρόνια, οι μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αποκαλύψει νέες αποτελεσματικές στρατηγικές απεικόνισης, που εγείρουν σημαντικά ερωτήματα σχετικά με άλλες παλαιές προσεγγίσεις απεικόνισης, και προσδιόρισαν νέους τρόπους για την πρόληψη του καρκίνου.

Αν και μακροχρόνια, η διαθεσιμότητα του τεστ Παπ έχει μειωθεί δραματικά στην διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, και για τα ποσοστά θανάτου στον δυτικό κόσμο, οι ερευνητές συνεχίζουν να διερευνούν και άλλες προσεγγίσεις. Γνωρίζοντας ότι η HPV λοίμωξη προκαλεί σχεδόν όλους τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας, οι ερευνητές υποψιάζονται ότι η ανίχνευση του HPV στον τράχηλο της μήτρας θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένα πρώιμο προειδοποιητικό σημάδι για την πιθανή ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Βρήκαν ότι ο συνδυασμός του τεστ Παπανικολάου με ένα τεστ για την ανίχνευση του HPV, παρέχει τα πιο ακριβή αποτελέσματα. Το 2003, μια επιτροπή του FDA συνέστησε το τεστ Παπανικολάου και την εξέταση HPV και DNA, να χρησιμοποιηθούν μαζί, στον έλεγχο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες ηλικίας άνω των 29 χρόνων. Το 2011, μια μελέτη περισσότερων από 300.000 ασθενείς, έδειξε ότι η προσθήκη ενός τεστ για τον ιό HPV στο τεστ Παπ κάθε 3 χρόνια, είναι ασφαλής και παράγει υψηλής ακρίβειας αποτελέσματα⁵⁴. Η μελέτη παρέχει σημαντική διαβεβαίωση για πολλές γυναίκες, και οι γιατροί που ήταν επιφυλακτικοί σε αυτή την εναλλακτική λύση, το ετήσιο τεστ Παπ. Το 2012, η ASCO και το USPSTF έδωσαν επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Για τα μέρη του κόσμου όπου οι εξετάσεις Παπανικολάου, και HPV DNA δεν είναι ευρέως διαθέσιμες, και όπου ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παραμένει μία από τις πιο κοινές μορφές καρκίνου των γυναικών, μία άλλη σημαντική μελέτη screening του καρκίνου του τραχήλου, έφερε νέα ελπίδα. Η μελέτη έδειξε ότι μια απλή στρατηγική screening, που ονομάζεται οπτική επιθεώρηση με οξικό οξύ (ξίδι), παρέχεται από τους τοπικούς εργαζόμενους της δημόσιας υγείας, είναι

και εξαιρετικά αποτελεσματική και εύκολη να υλοποιηθεί σε τμήματα χαμηλών πόρων του κόσμου. Ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η προσέγγιση αυτή θα μπορούσε να μειώσει τους θανάτους από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην Ινδία κατά το ένα τρίτο και να σώσει τις ζωές περισσότερων από 70.000 γυναικών σε όλο τον κόσμο κάθε χρόνο⁵⁵.

Εμβόλιο για την πρόληψη καρκίνου

Πολλά εμβόλια πρόληψης του καρκίνου, όπως τα παραδοσιακά για μεταδοτικές ασθένειες, ενεργοποιούν τις άμυνες του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι ενός ιού που προκαλεί την ασθένεια, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη του καρκίνου στην πρώτη θέση. Για παράδειγμα, η μόλυνση με HPV είναι γνωστό ότι προκαλεί σχεδόν όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Όπως τα παραδοσιακά εμβόλια, θα πρέπει να δοθεί εμβόλιο πρόληψης του καρκίνου πριν ένα άτομο μολυνθεί με έναν ιό, ώστε να του παρέχει προστασία. Τα δύο εγκεκριμένα εμβόλια καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, HPV4 και HPV2, έχουν τη δυνατότητα να εμποδίζουν το 70% περίπου των καρκίνων του τραχήλου και ορισμένους άλλους HPV καρκίνους, που σχετίζονται με καρκίνους του λαιμού και πρωκτού. Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β, που αναπτύχθηκε αρχικά για την προστασία έναντι της ηπατικής νόσου, έχει επίσης τη δυνατότητα να εμποδίζει ορισμένες μορφές καρκίνου του ήπατος και ήταν το πρώτο εμβόλιο πρόληψης του καρκίνου που εγκρίθηκε από το FDA (το 1981).

Εκκαθαριστικές προσεγγίσεις screening του καρκίνου του μαστού και του προστάτη

Μια σειρά από μεγάλες κλινικές μελέτες τα τελευταία 10 χρόνια έχει συμβάλει σημαντικά τόσο για τα οφέλη όσο και για τους κινδύνους της ρουτίνας του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και του screening του καρκίνου του μαστού, και για το ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν περισσότερο. Η χρήση του τεστ PSA έχει δει μια αλλαγή τα τελευταία χρόνια, οδηγούμενη από μια σειρά από μεγάλες κλινικές μελέτες που διευκρίνιζαν τα οφέλη και τους κινδύνους της. Παρά το γεγονός ότι οι με-

ήλετες δεν βρήκαν καμία μείωση της συνοληκικής θνησιμότητας από έλεγχο ρουτίνας του PSA, τα στοιχεία ήταν λιγότερο σαφή σε υγιείς άνδρες με προσδόκιμο ζωής άνω των 10 ετών. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων αρκετών ετών, πολλοί οργανισμοί δημόσιας υγείας και ιατρικοί σύλλογοι έχουν ενημερωθεί για τις συστάσεις ελέγχου, με βάση αυτά τα ευρήματα. Το 2012, οι προσωρινές συστάσεις της ASCO ενθάρρυναν τους γιατρούς να συζητήσουν τα οφέλη και τους κινδύνους του ελέγχου του PSA, μόνο με ασυμπτωματικούς άνδρες με προσδόκιμο ζωής άνω των 10 ετών. Για όλους τους άηλους άνδρες, η ASCO τόνισε ότι οι κίνδυνοι, όπως η υπερδιάγνωση, η περιττή βιοψία και η θεραπεία για χαμηλού κινδύνου καρκίνους, αντισταθμίζουν τα οφέλη. Ομοίως, στον καρκίνο του μαστού, μια άλλη σειρά μελετών, οδήγησε σε συζήτηση για την πλέον κατάλληλη ηλικία και τη συχνότητα του μαστογραφικού ελέγχου. Αν η μαστογραφία συνιστάται ακόμα ευρέως, ειδικά για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών, τα ευρήματα τόνισαν την ανάγκη για μεγαλύτερη επικοινωνία του ασθενή και του ιατρού της, για τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου και τα οφέλη και τους κινδύνους του screening. Εν τω μεταξύ, για τις γυναίκες που έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, λόγω οικογενειακού ιστορικού, ή άλλους παράγοντες screening, ερευνητικά στοιχεία επικυρώνουν τον μαγνητικό συντονισμό του μαστού (MRI), ως ένα ισχυρό εργαλείο για την ανίχνευση νέων κρουσμάτων καρκίνου, που μπορεί να έχουν περάσει απαρατήρητα από την μαστογραφία, ή την κλινική εξέταση και μόνο. Με βάση τα ευρήματα από δύο μεγάλες κλινικές μελέτες, το 2007 η ASCO εξέδωσε συστάσεις που υποστηρίζουν τον έλεγχο ρουτίνας MRI, για ορισμένες γυναίκες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Κοινά φάρμακα μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο του καρκίνου

Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά, μπορούν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην

πρόληψη του καρκίνου. Για παράδειγμα, μια ανάλυση των δεδομένων από σχεδόν 50 επιδημιολογικές μελέτες, αποκάλυψε ότι τα αντιουλληθηπτικά από του στόματος έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών κατά 20%, για κάθε 5 χρόνια αφότου το χάπι έχει ληφθεί. Η μείωση του κινδύνου παραμένει μέχρι και 30 χρόνια μετά την παύση της χρήσης αντιουλληθηπτικών χαπιών. Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι ερευνητές εκτιμούν ότι τα αντιουλληθηπτικά από του στόματος, έχουν αποτρέψει 200.000 περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών και 100.000 θανάτους: προέβλεψαν επίσης, ότι θα αποτρέψουν ετησίως πάνω από 30.000 νέες περιπτώσεις κατά τις επόμενες δεκαετίες. Σε πρόσθετες μελέτες, εντοπίστηκαν οφέλη της καθημερινής ασπιρίνης, για τη μείωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς και τον κίνδυνο του καρκίνου συνοληκικά. Παρά το γεγονός ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης δεν συνιστάται ως εργαλείο πρόληψης του καρκίνου, λόγω των κινδύνων, όπως η αιμορραγία του στομάχου, η έρευνα συνεχίζεται για να διερευνήσει τα οφέλη των αντι-φλεγμονωδών φαρμάκων για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου.

Ο ορίζοντας των 10 ετών

Έχουμε δει αξιοσημείωτη πρόοδο στην κλινική έρευνα για τον καρκίνο κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, αλλά τι επιφυλάσσει το μέλλον; Οι πρόσφατες εξελίξεις στη βασική και μεταφραστική έρευνα για τον καρκίνο, μας έχει δώσει μια γεύση από πολλή υποσχόμενους τομείς, που μπορούν να αρχίσουν να επηρεάζουν τη φροντίδα των ασθενών, μέσα στα επόμενα 10 χρόνια.

Καρκινικά βλαστικά κύτταρα

Η θεωρία των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου υποθέτει ότι μεταξύ όλων των καρκινικών κυττάρων σε έναν δεδομένο ασθενή, μόνο ένα μικρό υποσύνολο, που ονομάζεται βλαστικά κύτταρα του καρκίνου, είναι υπεύθυνο για την έναρξη και τη διατήρηση του όγκου, και την ενεργοποίηση της εξάπλωσής του σε απομακρυσμένες θέσεις

του σώματος (μετάσταση). Οι ερευνητές πιστεύουν ότι τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα, είναι βιολογικά διαφορετικά από τα λεγόμενα τακτικά καρκινικά κύτταρα, που έχουν την ικανότητα να αυτο-ανανεώνονται και να δημιουργούν διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυττάρων, όπως και τα φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα παράγουν διάφορα όργανα και ιστούς. Η θεωρία προτείνει, επίσης, ότι τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα είναι πιο ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία, επειδή έχουν εξειδικευμένες πρωτεΐνες, που αποβάλλουν και επισκευάζουν τις βλάβες του DNA. Πιστεύεται ότι αυτό μπορεί να συμβαίνει, διότι ορισμένοι όγκοι αναπτύσσονται ξανά, αφού αρχικά συρρικνώνονται. Ως εκ τούτου, οι θεραπείες που επιτίθενται ειδικά σε καρκινικά βλαστικά κύτταρα, απαιτούνται για τη μείωση των υποτροπών, την αποτροπή της μετάστασης, και αντιμετωπίζουν τις πιο επιθετικές μορφές καρκίνου. Οι νέες γνώσεις σχετικά με την βιολογία των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου προσφέρουν μονοπάτια για την ανάπτυξη αυτών των προσεγγίσεων στο εγγύς μέλλον. Οι ερευνητές διερεύνησαν διάφορες στρατηγικές για την εξάλειψη των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου, όπως η στόχευση ειδικών μοριακών οδών (π.χ. Notch, Hedgehog), πρωτεΐνες στην επιφάνεια των βλαστικών καρκινικών κυττάρων και το μικροπεριβάλλον του όγκου.

Γρηγορότερη, φθηνότερη και πιο εξελιγμένη γενετική τεχνολογία

Προηγμένες τεχνολογίες γονιδιωματικού προφίλ, γνωστές ως αλληλοουσίες επόμενης γενιάς (NGS), είναι έτοιμες να φέρουν επανάσταση στην εξατομικευμένη ιατρική. Η NGS επιτρέπει πολύ πιο γρήγορες, και δραστικά λιγότερο δαπανηρές δοκιμές, σε σύγκριση με παλαιότερες τεχνολογίες. Για παράδειγμα, το Human Genome Project χρειάστηκε 13 χρόνια για να ολοκληρωθεί, με κόστος περίπου \$13 δισεκατομμύρια πριν από μια δεκαετία, αλλά με τις νέες τεχνολογίες, μπορεί να προσδιοριστεί η αλληλοουσία ολόκληρου του γονιδιώματος ενός ατόμου σε μια-δυο μέρες με κόστος μόνο \$5.000. Ένα άλλο πλεονέκτημα του NGS, είναι ότι

μπορεί να βρει ορισμένους τύπους καρκίνου που σχετίζονται με γενετικές αλλαγές, οι οποίες δεν είναι ανιχνεύσιμες με οποιαδήποτε άλλη τεχνολογία. Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί για τη διεξαγωγή μοριακών αναλύσεων μεμονωμένων κυττάρων. Αυτό προσέφερε νέες μοναδικές γνώσεις, σχετικά με τους τύπους των γενετικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης και ανάπτυξης του καρκίνου. Το NGS έχει επίσης τεράστια σημασία ως διαγνωστικό εργαλείο, και ως ένας τρόπος προσαρμογής της θεραπείας για μεμονωμένους ασθενείς. Μικρότερες μηχανές NGS είναι ήδη διαθέσιμες για χρήση σε εργαστήρια νοσοκομείων. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές τεχνολογικές, κανονιστικές, ηθικές, και σε σχέση με το κόστος ανησυχίες, οι οποίες πρέπει να επιλυθούν πριν οι τεχνολογίες αυτές εφαρμοστούν γενικά.

Βιοψίες υγρών

Παρά το γεγονός ότι οι καρκίνοι πιστεύεται ότι προέρχονται από ένα και μόνο κύτταρο απατεώνων, διακριτές υποομάδες των κυττάρων αναδύονται κατά την πάροδο του χρόνου, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν στις συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές που μεταφέρουν. Το φαινόμενο αυτό έχει σημαντικές συνέπειες για την επιτυχία της θεραπείας του καρκίνου, ιδιαίτερα σε προσεγγίσεις που βασίζονται στην βιοψία ιστού, για να καθοριστεί εάν ένας ασθενής είναι υποψήφιος για ένα συγκεκριμένο στοχευμένο φάρμακο. Για παράδειγμα, οι γιατροί κάνουν συνήθως μοριακές εξετάσεις σε μικροσκοπικές λωρίδες των ιστών του καρκίνου, που συλλέγονται μέσω βιοψίας. Αυτές οι λωρίδες ιστού μπορούν, ή δεν μπορούν να εκπροσωπούν όλες τις μεταλλάξεις που υπάρχουν στους διάφορους τομείς του όγκου, ή ακόμη και στην πλειονότητα του όγκου των κυττάρων. Αυτό εξηγεί γιατί μερικοί ασθενείς, που είναι θετικοί για συγκεκριμένες μεταλλάξεις, αποδεικνύονται ανθεκτικοί σε θεραπείες, που στοχεύουν αυτές τις μεταλλάξεις. Μια νέα προσέγγιση, ωστόσο, μπορεί να είναι σε θέση να αντιμετωπίσει αυτή την πρόκληση. Σε αντίθεση με την δυντικά επώδυνη

και επικίνδυνη βιοψία ιστού, η νέα προσέγγιση, μία βιοψία υγρού, περιλαμβάνει μόνο τη συλλογή μερικών σταγόνων αίματος. Προνυμένες τεχνολογίες, χρησιμοποιούνται για να μετρήσουν και να εξάγουν τα σπάνια CTCs από το δείγμα του αίματος. Καθώς οι όγκοι ρίχνουν μια ποικιλία κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος, η προσέγγιση αυτή ενδεχομένως να παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη μοριακή εικόνα, η οποία μπορεί να ληφθεί από μία παραδοσιακή βιοψία από τον ενιαίο χώρο ενός όγκου. Οι ασθενείς με μεγαλύτερους και ταχύτερους αναπτυσσόμενους καρκίνους, έχουν γενικά υψηλότερα επίπεδα CTCs στο αίμα, και οι γιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν το επίπεδο CTC ως κριτήριο για την, σε πραγματικό χρόνο, μη επεμβατική παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία, έτσι ώστε οι αναποτελεσματικές θεραπείες να μπορούν να σταματήσουν. Ωστόσο, η πρόσφατη έρευνα έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση, για το γεγονός εάν η αλλαγή της θεραπείας για την αντιμετώπιση των αυξανόμενων CTC μετρήσεων βελτιώνει τα αποτελέσματα. Άλλες πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανάλυση των γενετικών αλλαγών στην CTCs, θα μπορούσε να βοηθήσει στην αντιστοίχιση των ασθενών με τα κατάλληλα στοχευμένα φάρμακα, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα.

Πρόσφατα, η έννοια βιοψία υγρού έχει επεκταθεί στον εντοπισμό, την καταγραφή και ανάλυση του DNA που κυκλοφορεί στον όγκο (ctDNA) και στο microRNA, του όγκου, μικροσκοπικά κομμάτια του γενετικού υλικού του καρκίνου του κυττάρου, που επιπλέον ελεύθερα στην κυκλοφορία του αίματος. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η δοκιμή ctDNA μπορούσε να εφαρμοστεί σε όλα τα στάδια της φροντίδας του ασθενούς από την ανίχνευση και τη διάγνωση, για την επιλογή των θεραπειών, και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Απλή μέτρηση των επιπέδων ctDNA στο αίμα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί, για να εκτιμηθεί γρήγορα πόσο προχωρημένος είναι ο καρκίνος και οι πιθανότητες επιβίωσης του ασθενούς, επειδή τα υψηλότερα επίπεδα ctDNA συνδέονται στενά με βραχύτερη επιβίωση. Η ανάλυση του ctDNA θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιη-

θεί για την παρακολούθηση, σε πραγματικό χρόνο, των νέων μεταλλάξεων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του όγκου και της θεραπείας, καθώς και για την επιλογή των πλέον κατάλληλων θεραπειών. Περίπου πριν από μια δεκαετία, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι ανωμαλίες στα μόρια microRNAs, που εμποδίζουν τα κύτταρα από την παραγωγή συγκεκριμένων πρωτεϊνών, συνδέονται με την ανάπτυξη και την πρόοδο του καρκίνου. Μεταγενέστερες έρευνες έχουν δείξει ότι η ανάλυση microRNA είναι ένας πολλά υποσχόμενος και οικονομικά αποδοτικός τρόπος για την προσδιόριση του τύπου του καρκίνου, που ο ασθενής έχει, τον υπολογισμό του πόσο γρήγορα αναπτύσσεται ο καρκίνος, την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την ανίχνευση υποτροπής. Παρά το γεγονός ότι όλες αυτές οι οδοί είναι κάτω από εντατική έρευνα, είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση σε κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας, πριν η βιοψία υγρού γίνει ρουτίνα και ευρέως διαθέσιμη στην κλινική.

Η δύναμη των μικρών: νανοϊατρική

Η νανοτεχνολογία αναφέρεται στην χρήση υλικών σε κλίμακα νανομέτρων. Αναφορικά, η διπλή έλικα DNA είναι 2 νανόμετρα, ένας ιός γρίπης είναι μήκους περίπου 100 νανόμετρα, και ένα ερυθρό κύτταρο αίματος είναι περίπου 6000 νανόμετρα σε διάμετρο. Αντικείμενα μεγέθους νανομέτρων είναι τόσο μικρά που δεν μπορούν καν να φανούν μέσα από ένα κανονικό οπτικό μικροσκόπιο. Η νανοτεχνολογία έχει διανύσει πολύ δρόμο στις προηγούμενες δύο δεκαετίες, και κατέχει τεράστια υπόσχεση για τη θεραπεία του καρκίνου. Το πρώτο φάρμακο νανοσωματιδίου, με βάση τη θεραπεία του καρκίνου, η πακλιταξέλη (Abraxane: Abraxis Bioscience, εξ ολοκλήρου θυγατρική της Celgene Corporation, η Σύνοδος Κορυφής, NJ), εγκρίθηκε από το FDA το 2005, για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και έλαβε πρόσφατα έγκριση για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και του παγκρέατος. Πολλές θεραπείες που βασίζονται στη νανοτεχνολογία δοκιμάζονται σε κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης γονιδιακής θεραπείας νανοσωματιδίων που πα-

ραδίδονται για τον καρκίνο.

Οι επιστήμονες μπορούν πλέον να κάνουν τα νανοσωματίδια σε διάφορα σχήματα (σφαίρες, ράβδους, κελύφη) και μεγέθη, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία από υλικά, τα οποία είναι κατάλληλα για ιατρική χρήση, συμπεριλαμβανομένου του χρυσού, του άνθρακα, και ακόμη και τους ιούς. Αντικαρκινικά φάρμακα μπορούν να φορτωθούν στα νανοσωματίδια, και η επιφάνεια του νανοσωματιδίου μπορεί να επικαλυφθεί με μόρια, όπως αντισώματα που βοηθούν την κατεύθυνση και την σύνδεση του νανοσωματιδίου σε καρκινικά κύτταρα. Τα νανοσωματίδια μπορούν επίσης να είναι χημικά προγραμματισμένα να κυκλοφορήσουν το ωφέλιμο φορτίο τους, μόνο για σύνδεση ή είσοδο του καρκινικού κυττάρου. Αυτή η στοχευμένη και χρονική απελευθέρωση, επικεντρώνει το φάρμακο στο εσωτερικό του όγκου. Για έναν ασθενή, αυτό σημαίνει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και απαιτείται λιγότερο φάρμακο. Η επίστρωση των νανοσωματιδίων με μια χημική ουσία, που ονομάζεται PEG, εμποδίζει την επίθεση προς αυτά από το ανοσοποιητικό σύστημα, επεκτείνοντας τη διάρκεια ζωής του στο αίμα. Ορισμένα νανοσωματίδια μπορούν να εγχέονται απευθείας εντός του όγκου. Μπορούν τότε να ενεργοποιηθούν από μαγνητικά πεδία, ακτίνες Χ, ή το φως για την παραγωγή θερμότητας και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα σε τοπικό επίπεδο.

Τα νανοσωματίδια έχουν επίσης μελετηθεί για την έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση του καρκίνου. Νανόραβδοι χρυσού επικαλυμμένοι με αντισώματα, τα οποία προσκολλώνται στους βιοδείκτες του καρκίνου στο αίμα, έχουν αποδειχθεί να είναι μια φθηνή και ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση του καρκίνου, ακόμη και σε πρώιμο στάδιο. Η στοχευμένη διανομή των συγκεκριμένων νανοσωματιδίων σε όγκους μπορεί να αναγκάσει τα καρκινικά κύτταρα για να αυξήσουν την παραγωγή και την απελευθέρωση βιοδεικτών. Ως αποτέλεσμα, τα αυξανόμενα επίπεδα βιοδεικτών στο αίμα δυναμικά, επιτρέπουν την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου. Τα νανοσωματίδια αυτά έχουν μαγνητικές ιδιότητες, που τα καθιστούν κατάλληλα για χρήση σαν παράγοντες απεικόνισης. Μπορούν να εντοπίσουν με ακρίβεια

τις καρκινικές περιοχές στην MRI, στις οποίες βασίζονται οι χειρουργοί για να σχεδιάσουν μία χειρουργική αφαίρεση του όγκου.

Οι δυνατότητες της υγείας στην φροντίδα του καρκίνου

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της υγείας, προσφέρουν ισχυρές δυνατότητες για τη βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας του καρκίνου και των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς κατά την επόμενη δεκαετία. Σήμερα, σχεδόν κάθε πτυχή της φροντίδας του καρκίνου βασίζεται στις πληροφορίες, που προέρχονται από το περίπου 3% των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, οι νέες τεχνολογίες υγείας, που βρίσκονται σε εξέλιξη, προσφέρουν τη δυνατότητα να μάθουμε από κάθε ασθενή. Αυτά τα μεγάλα εργαλεία, καθιστούν δυνατό να συγκεντρωθούν τα δεδομένα, να αναλυθούν, και μέσα από ένα ευρύ φάσμα των ιατρικών φακέλων υγείας -ηλεκτρονικά, τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου, και περισσότερο, ενώ ταυτόχρονα προστατεύουν την ασφάλεια και την εμπιστευτικότητα των ατομικών δεδομένων του ασθενούς. Επιπλέον, οι τεχνολογίες αυτές υποσχονται να βοηθήσουν στη μείωση, μέσα από τα μαζικά-και συνεχώς αυξανόμενα- ερευνητικά δεδομένα του καρκίνου και τις κατευθυντήριες γραμμές, για να τροφοδοτήσει τις ιδέες για φροντίδα του καρκίνου από τους γιατρούς που είναι εξατομικευμένοι στα μοναδικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή και του όγκου του. Έργα που προσφέρουν αυτή την υπόσχεση είναι ήδη υπό ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένης και της Cancer LinQ της ASCO. Καθώς οι τεχνολογίες αυτές θα αναπτύσσονται κατά την επόμενη δεκαετία, θα μπορούσαν να αναμορφώσουν ριζικά το τοπίο φροντίδας του καρκίνου, τη βελτίωση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας στην φροντίδα του καρκίνου και τη δημιουργία νέων, πιο ενημερωμένων ερευνητικών υποθέσεων, αντλώντας από ένα σώμα δεδομένων για τον καρκίνο του προηγούμενου αόρατου μεγέθους και πεδίου εφαρμογής.

REFERENCES

12. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al: Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 369:245- 254, 2013
13. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al: Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: A comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 160:311-320, 2014
14. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al: Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier with in computed tomography lung cancer screening: A correlative MILD trial study. *J Clin Oncol* 32:768-773, 2014
15. Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL, et al: Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst* 106:dju084, 2014
16. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al: Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 2000)
17. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al: Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr LBA2)
18. Janne PA, Ramalingam SS, Yang JC-H, et al: Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 8009)
19. Sequist LV, Soria J-C, Gadgeel SM, et al: First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 8010)
20. US Food and Drug Administration: Ceritinib. <http://www.fda.gov/drugs/informationon-drugs/approveddrugs/ucm395386.htm>
21. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al: Ceritinib in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 370:1189-1197, 2014
22. US Food and Drug Administration: FDA approves Crizotinib for stomach cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394107.htm>
23. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al: Ramucicromab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31-39, 2014
24. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al: A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr LBA6008)
25. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr LBA9008)
26. Rizvi NA, Garon EB, Patnaik A, et al: Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 8007)
27. Garon EB, Leighl NB, Rizvi NA, et al: Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 8020)
28. Gettinger SN, Shepherd FA, Antonia SJ, et al: First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 8024)
29. Brahmer JR, Rizvi NA, Lutzky J, et al: Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 8021)
30. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al: Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 6:224ra25, 2014
31. Grupp SA, Frey NV, Aplenc R, et al: T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) produce significant in vivo proliferation, complete responses and long-term persistence without GVHD in children and adults with relapsed, refractory ALL. *Blood* 122, 2013 (abstr 67)

32. Tap WD, Anthony SP, Chmielowski B, et al: Apilot study of PLX3397, a selective colonystimulating-factor 1 receptor (CSF1R) kinase inhibitor, in pigmented villonodularsynovitis (PVNS). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 10503)
33. Cassier PA, Gomez-Roca CA, Italiano A, et al: Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodularsynovitis (PVNS). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 10504)
34. Brown J, Brady WE, Schink J, et al: Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord stromal ovarian tumors: Results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 120:344-351, 2014
35. Zimmerman C, Swami N, Krzyanowska M, et al: Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomized controlled trial. *Lancet* 383:1721-1730, 2014
36. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al: Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr LBA505)
37. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al: Long-term outcome results of the phase III Promise-GIM6 study evaluating the role of LHRH analog (LHRHa) during chemotherapy (CT) as a strategy to reduce ovarian failure in early breast cancer (BC) patients. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl; abstr 105)
38. American Society of Clinical Oncology: The state of cancer care in America, 2014: A report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract* 10:119-142, 2014
39. Levit L, Balogh E, Nass S, et al: (eds): *Delivering High-Quality Care: Charting a New Course for a System in Crisis*. Washington, DC, National Academies Press, 2013
40. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415-421, 2013
41. Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, et al: Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell* 158:929-944, 2014
42. Antonarakis ES, Lu C, Hao W, et al: Androgen receptor splice variant, AR-V7, and resistance to enzalutamide and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 15s; abstr 5001)
43. Lida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al: Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 342:967-970, 2013
44. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al: The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 342:971-976, 2013
45. Chen X, Stewart E, Shelat AA, et al: Targeting oxidative stress in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell* 24:710-724, 2013
46. Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, et al: Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* 46:451-456, 2014
47. Taylor KR, Mackay A, Truffaux N, et al: Recurrent activating ACVR1 mutations in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nat Genet* 46:457-461, 2014
48. Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N: Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet* 46:424-426, 2014
49. Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, et al: Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 46:438-443, 2014
50. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, et al: Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet* 46:427-429, 2014
51. US Food and Drug Administration: FDA approves Keytruda for advanced melanoma. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm412802.htm>
52. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733-742, 2010
53. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 30:880-887, 2012

54. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al: Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice at a large managed care organization. *Lancet Oncol* 12:663-672, 2011
55. Shastri SS, Mitra I, Mishra G, et al: Effect of visual inspection with acetic acid (VIA) screening by primary health workers on cervical cancer mortality: A cluster randomized controlled trial in Mumbai, India. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 15s;abstr2)

ΣΤΡΕΣ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ε.Ι. Καραγλάνη

*Βιολόγος, Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παγκόσμια ερευνητική βιβλιογραφία βρίθκει από εργασίες όπου η πρόληψη του καρκίνου προσεγγίζεται από άποψη διατροφολογική και σχετιζόμενη με συνθήκες ζωής. Επιβεβαρυμένα περιβάλλοντα, καθημερινό στρες και διατροφή φτωχή σε φρούτα και λαχανικά είναι παράγοντες πρόκλησης οξειδωτικών βλαβών στα κύτταρα του οργανισμού, τα οποία μπορούν κατ' αυτόν τον τρόπο να μετατραπούν ευκολότερα σε καρκινικά.

Η εγκατάλειψη επιβλαβών συνηθειών, όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η υιοθέτηση ενός τρόπου διαβίωσης εν απουσία στρεσογόνων παραγόντων, που δύνανται να προκαλέσουν οξειδωτικές βλάβες, είναι μερικά μόνο βήματα που μπορούν να οδηγήσουν στην ελάττωση του ρίσκου εμφάνισης καρκίνου. Αποδεικνύεται δε σημαντική η συνεισφορά της μεσογειακής διατροφής στη μείωση ρίσκου ανάπτυξης πολλών τύπων καρκίνου.

Στην παρούσα ανασκόπηση, συζητείται η σχέση που υπάρχει μεταξύ στρες, διατροφής και καρκίνου, ενώ τονίζεται ιδιαίτερως η δυνατότητα πρόληψης του καρκίνου μέσω υγιεινών βιοτικών και διατροφικών συνηθειών.

Λέξεις κλειδιά: στρες, διατροφή, καρκίνος, πρόληψη, μεσογειακή διατροφή, ROS

STRESS, NUTRITION AND CANCER

E.I. Karaglani

*Biologist, Laboratory of Biological Chemistry,
National and Kapodistrian University of Athens*

ABSTRACT

The global research literature abounds with papers where cancer prevention is approached in terms of nutritional and living conditions. Polluted environment, daily stress and low fruit and vegetable intake are factors that can cause oxidative damage to cells in the human body, which can thus be more easily converted into cancerous ones.

Quitting harmful habits, such as smoking and alcohol drinking, as well as adopting a lifestyle in the absence of stressors that can cause oxidative damage, are just a few steps that can lead to the reduction of cancer risk. Contribution of the Mediterranean diet indeed turns out important in reducing the risk of developing many types of cancer.

In the present review, the association between stress, nutrition and cancer is discussed, whereas the potential of preventing cancer through healthy living and eating habits is particularly highlighted.

Key words: stress, nutrition, cancer, prevention, Mediterranean diet, ROS

Οξειδωτικές Ρίζες και Καρκίνος

Κατά τη διάρκεια φυσιολογικών βιολογικών διαδικασιών παράγονται στα κύτταρα ενεργά είδη οξυγόνου (ROS, Reactive Oxygen Species; RNS, Reactive Nitrogen Species). Η παραγωγή τους σε υπέρμετρο βαθμό όμως μπορεί να έχει σοβαρές βλάβες στο κύτταρο, γεγονός που συμβαίνει και όταν μειώνονται οι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί του οργανισμού¹. Η διατάραξη αυτού του ισοζυγίου συμβαίνει εξ αιτίας παραγωγής υπέρμετρης ποσότητας ROS, μειωμένης αντιοξειδωτικής άμυνας ή και του συνδυασμού των δύο αυτών καταστάσεων.

Τα ROS ενοχοποιούνται εδώ και δεκαετίες ως εφαιτήρια ανάπτυξης και εξέλιξης διαφόρων τύπων καρκίνου εξ αιτίας των βλαβών που προκαλούν στο DNA^{2,3}. Αυτή η διατάραξη της ομοιόστασης μπορεί να προκύψει εξ αιτίας του καπνίσματος -που αποτελεί ισχυρό οξειδωτικό και καρκινογόνο παράγοντα- της κατανάλωσης λιπαρών τροφών και αλκοόλ και του στρες. Γενικώς, οι επιβλαβείς διατροφικές συνθήκες και ο στρεσογόνος και ανθυγιεινός τρόπος ζωής είναι βασικές αιτίες πρόκλησης οξειδωτικού στρες, το οποίο οδηγεί σε βλάβες του DNA, τα εναρκτήρια στάδια ανάπτυξης καρκίνου⁴. Αυξημένο οξειδωτικό στρες παρατηρείται σε πολλές διαταραχές όπως η κατάθλιψη⁵ και οι καρκινικές παθήσεις⁶. Έχουν ανιχνευθεί υψηλά ποσοστά οξειδωτικών βλαβών στο DNA των καρκινικών κυττάρων⁷.

Το Στρες Αιτία Πρόκλησης Καρκίνου;

Η μελέτη της αλληλεξάρτησης μεταξύ τρόπου ζωής και καρκίνου παρουσιάζει αμείωτο ενδιαφέρον, καθώς η βιβλιογραφία πλουτίζει διαρκώς με κείμενα των οποίων η θεματολογία κινείται γύρω από την αιτιοπαθολογική συσχέτιση του στρες και της διατροφής με την ανάπτυξη καρκίνου. Πρόκειται για ένα σύνθετο θέμα όπου συγκλίνουν αμέτρητα ευρήματα ετών και στόχοι πολλών κλάδων των επιστημών υγείας όπως η Βιολογία και η Βιοχημεία, η Ψυχολογία και η Ψυχιατρική, η Ενδοκρινολογία και η Διατροφολογία.

Ο καρκίνος αποτελεί μία ετερογενή ομάδα ασθενειών των οποίων η αιτιολογία μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να εμπλέκει σε ποικίλο βαθμό το ανο-

σοποιητικό σύστημα. Παράγοντες ψυχολογικοί, συμπεριφορικοί και ανοσολογικοί είναι πιθανό να επηρεάζουν περισσότερο μερικούς τύπους καρκίνου απ' ό,τι άλλους που επάγονται από χημικά καρκινογόνα⁸.

Από βιολογικής απόψεως, η προσπάθεια εύρεσης μίας σύνδεσης μεταξύ περιστατικών στρες και ανάπτυξης καρκίνου μπορεί να θεωρηθεί προφανής και εύλογη. Η σχέση μυελού-σώματος δεν μπορεί να αφεθεί παραμελημένη⁹. Εν τούτοις, οι έρευνες που εστιάζουν στη σύνδεση μεταξύ στρεσογόνων γεγονότων και, φερ' ειπείν, καρκίνου του μαστού έχουν συνήθως ελλιπή σχεδιασμό και εξαγουν αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα¹⁰. Είναι γεγονός ότι αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν αποτύχει στην απόδειξη της σύνδεσης αυτής^{11,12} ενώ άλλες έρευνες και μελέτες, θεωρούν αβέβαια και επισφαλή τέτοιου είδους συμπεράσματα καθώς δε διατίθενται πειστικές αποδείξεις που να τα υποστηρίζουν¹³⁻¹⁵. Συναντώνται πολλές δυσκολίες στην προσπάθεια ερμηνείας και ενοποίησης στοιχείων από προηγούμενες έρευνες λόγω απουσίας ομοιογένειας και ορθής μεθοδολογικής προσέγγισης¹⁶. Η μετά βεβαιότητας επισφράγιση της σύνδεσης του στρες με το ρίσκο ανάπτυξης καρκίνου φαίνεται πως είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί. Παρ' όλη αυτά, έχει εκτενώς αποδειχθεί ότι το στρες και η μείζονα κατάθλιψη, εξ αιτίας των βλαβών που προκαλούν στο ανοσοποιητικό σύστημα¹⁷ οδηγούν στην ανάπτυξη και μετάσταση καρκινικών κυττάρων μαστού¹⁸⁻²⁰ καθώς και στην ανάπτυξη και ορισμένων άλλων τύπων καρκίνου²¹. Ευρήματα υποστηρίζουν ότι πέραν του οικογενειακού ιστορικού, η καταθλιπτική διάθεση μπορεί να έχει κάποια σημασία στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού²². Έχει δειχθεί μία οριακά στατιστικά σημαντική σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και καρκίνου²³.

Συνδυκτικός κρίκος μεταξύ της κλινικής κατάθλιψης αυτής καθ' αυτής και του καρκίνου αποτελούν οι βλάβες στο ανοσοποιητικό σύστημα, οι οποίες στην πρώτη περίπτωση αποτελούν τη συνέπεια και για τη δεύτερη την αιτία²⁴. Ο αποδεδειγμένος διαταραγμένος υποθαλαμο- υποφυσικός (ΥΥΕ) άξονας ατόμων που πάσχουν από κατάθλιψη εξασθενεί την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού.

σμού οδηγώντας, κατ' αυτόν τον τρόπο, σε ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου^{8,25,26} ή σε αύξηση του ρίσκου ανάπτυξής του²⁷. Κάτι τέτοιο έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό στους άνδρες για τον καρκίνο του προστάτη²⁸. Στρεσογόνες καταστάσεις, αρνητικά συναισθήματα και έλλειψη ψυχολογικής στήριξης, μερικοί από τους παράγοντες που έχουν μεγάλη πιθανότητα να οδηγήσουν σε κατάθλιψη²⁹, έχουν σχετισθεί με ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων όπως ο καρκίνος, επειδή εξ αιτίας τους μεσολαβούν ανοσοολογικές βλάβες του οργανισμού που ενθαρρύνουν την καρκινογένεση³⁰.

Σχετικά με τον καθημερινό τρόπο ζωής, ένας παράγοντας στρες και διατάραξης του ΥΓΕ άξονα είναι η νυχτερινή βάρδια στη δουλειά³¹. Η απορρύθμιση των ενδοκρινικών ρυθμών που υφίστανται τα άτομα που εργάζονται νυχτερινές ώρες ή που κάνουν σε συχνή κλίμακα μεγάλα ταξίδια αλληλάζοντας ζώνη ώρας, αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και του εντέρου^{32,33}. Επίσης, αποτελέσματα αρκετών μελετών ασθενών-μαρτύρων και άλλων μελετών έδειξαν τη σύνδεση μεταξύ μειζόνων γεγονότων κατά τη διάρκεια της ζωής και της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού³⁴⁻³⁷ ενώ έχει μάλιστα αναφερθεί αρνητική επίδραση ψυχοκοινωνικών παραγόντων στο ανοσοποιητικό σύστημα και κατ' επέκτασιν, στην ανάπτυξη καρκίνου^{38,39}. Έχουν, τέλος, εντοπιστεί ενδείξεις που τοποθετούν το στρες μέσα στην αιτιοπαθογένεια της ανάπτυξης καρκίνου του παχέως εντέρου, μοιλονότι η σχετική έρευνα περιορίστηκε σε ένα φυλετικό πληθυσμό⁴⁰.

Εικάζεται από τα παραπάνω ότι περιορίζοντας στο ελάχιστο δυνατόν το στρες της καθημερινότητας, το ανοσοποιητικό σύστημα θωρακίζεται από τις επιβλαβείς συνέπειες των οξειδωτικών ριζών. Το χρόνιο ψυχολογικό στρες ενδέχεται να συντελέσει στην ανάπτυξη, προώθηση και εξέλιξη του καρκίνου, τουλάχιστον μέσω του οξειδωτικού στρες και των βλαβών στο DNA^{8,41,42}, οπότε αποφεύγοντάς το ελαχιστοποιούνται και οι πιθανότητες ανάπτυξης ορισμένων τύπων καρκίνου. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής, δηλαδή το «ευ ζειν», αποτελεί έναν καλό προγνωστικό δείκτη για τον καρκίνο και μειώνει το ρίσκο ανάπτυξής του⁴³. Η περαιτέρω

κατανόηση της αναμφισβήτητα εμφανούς επικοινωνίας μεταξύ του νευρικού, ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος θα διευρύνει το δρόμο προς την πρόληψη του καρκίνου⁸. Και φυσικά, η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών που θα αφορούν πιο αντιπροσωπευτικά δείγματα και ομάδες πληθυσμού θα μπορέσει να ρίξει ακόμα περισσότερο φως σε αυτό το αν μη τι άλλο εξαιρετικά ενδιαφέρον ζήτημα της τοποθέτησης του στρες σε μία από τις αιτίες αύξησης του ρίσκου για καρκίνο.

Διατροφή και Καρκίνος

Όπως προαναφέρθηκε, η αποφυγή ή έστω ο περιορισμός των παραγόντων και των συνθηκών ζωής που δυνητικώς αποτελούν αιτίες καρκινογένεσης είναι ένα από τα πλέον σημαντικά κομμάτια της πρόληψης του καρκίνου.

Η πρόληψη ενός 30-40% περιστατικών καρκίνου είναι εφικτή μέσω υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής, δηλαδή ακολουθώντας διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και διατηρώντας το σωματικό βάρος εντός των φυσιολογικών επιπέδων⁴⁴. Έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων όπως ποικίλοι τύποι καρκίνου και συγκεκριμένα του παχέως εντέρου, του προστάτη, του παγκρέατος, του μαστού⁴⁵⁻⁵⁰. Ισχυρές ενδείξεις υποστηρίζουν τη διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους και την αποφυγή αυξομειώσεων του ως σημαντικούς παράγοντες μείωσης του ρίσκου για καρκίνο του προστάτη και του ενδομητρίου^{51,52}.

Τα επιστημονικά ευρήματα εδώ και δεκαετίες υποστηρίζουν μία ισορροπημένη διατροφή, διότι έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα των οξειδωτικών ριζών μειώνονται ακολουθώντας διαιτολόγια πλούσια σε φρούτα και λαχανικά με αντιοξειδωτικά παρά ακολουθώντας κανονικές συνήθειες διατροφής^{53,54}. Μερικές από τις βασικότερες αντιοξειδωτικές χημικές ενώσεις αναφέρονται παρακάτω.

Αντιοξειδωτικά

Λυκοπένιο: είναι ένα από τα πλέον αποτελεσματικά καροτενοειδή ενώ κύρια διατροφική πηγή του είναι οι φρέσκες ντομάτες και σε μικρότερο βαθμό το καρπούζι και το ροζ γκρέιπφρουτ⁵⁵. Μειώνει οξειδωτικές βλάβες στα κύτταρα⁵⁶ αποσβαί-

νοντας μονήρη άτομα οξογόνου και υπεροξειδικές ρίζες⁵⁷. Κατ' αυτόν τον τρόπο προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα ωοθηκών από οξειδωτικές στρες, συντελώντας στη μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁵⁷. Όσον αφορά δε την προστατευτική δράση του ηυκοπενίου ενάντια στην εμφάνιση καρκίνου του προστάτη, κάτι το οποίο συζητείται εκτενώς τα τελευταία χρόνια, οι έρευνες χρειάζονται περαιτέρω επέκταση⁵⁸.

Πολυφαινόλες: ισχυρά αντιοξειδωτικά, μπλοκάρουν τη δράση της ουροκινάσης, ενός ενζύμου που συνδέεται με τον καρκίνο καθώς διευκολύνουν την μετάσταση και την αύξηση των κυττάρων. Η αντικαρκινική τους δράση έχει μελετηθεί στην πρόληψη διαφόρων τύπων καρκίνου και σε εκτενές επίπεδο στον αδένα του προστάτη. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού (κατεχίνες), με αφθονότερη την επιγαλλοκατεχίνη-3, εμποδίζουν την απόθεση των ROS αναιρώντας την επιβλαβή δράση τους⁴.

Βιταμίνη C: τα αντικαρκινικά οφέλη της πρόσληψης βιταμίνης C έχουν επιβεβαιωθεί μέσω ερευνών που διεξήχθησαν προ δεκαετιών αναφορικά με διαφόρους τύπους καρκίνου όπως στον πνεύμονα, στο ήπαρ και στο μαστό⁵⁹. Έχοντας την ικανότητα να καταστρέφει τις ελεύθερες οξειδωτικές ρίζες, τα αντικαρκινικά οφέλη της βιταμίνης C είναι πολύτιμα εργαλεία στην πρόληψη αλλά και στη θεραπεία του καρκίνου⁶⁰.

Βιταμίνη E: διαθέτει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. βρίσκεται στα δημητριακά, στους ξηρούς καρπούς, στα φυτικά έλαια και στα λαχανικά. Πρόληψη καρκίνου του στόματος μέσω ενίσχυσης της αντιοξειδωτικής άμυνας της βλεννογόνου του στόματος ενάντια στις οξειδωτικές ρίζες -έτσι αποτρέπονται βλάβες του DNA που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση περιστατικών αυτού του τύπου καρκίνου⁶¹. Συμβάλλει, επιπλέον, προστατευτικά στη μείωση του ρίσκου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και του πνεύμονος^{62,63} και του ήπατος⁶⁴.

Σελήνιο: μείζον αντιοξειδωτικό του οποίου η προστατευτική δράση ενάντια σε αρκετούς τύπους καρκίνου, όπως του πνεύμονος, του προστάτη και της ουροδόχου κύστεως, έχει αποδειχθεί προ ετών^{62,65} και επιβεβαιώνεται μέχρι και σήμερα^{66,67}.

Κουρκουμίνη: το συστατικό του μπαχαρικού που προέρχεται από το φυτό *Curcuma longa* (κουρκούμη η επιμήκης) εμφανίζει μείζονες αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες περιστατικών καρκίνου σε ορθό και κόλον^{68,69}.

Κάτι στο οποίο χρειάζεται να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή είναι τα επιστημονικά ευρήματα που υπαγορεύουν την αποφυγή των συμπληρωμάτων διατροφής με αντιοξειδωτικές ουσίες που υποτίθεται ότι έχουν σκοπό την πρόληψη του καρκίνου, διότι οι συνέπειες μπορεί να αποβούν κάθε άλλο παρά προστατευτικές. Επί παραδείγματι, λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E όχι μόνο δε μειώνει αλλά αντιθέτως έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονος, αν και η ένδειξη αυτή χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση⁷⁰. Η ιδανικότερη πηγή αντιοξειδωτικών είναι τα τρόφιμα και κυρίως τα φρούτα και τα λαχανικά, εφ' όσον δεν έχει αποδειχθεί μείωση ρίσκου για καρκίνο και άλλες χρόνιες ασθένειες μέσω της λήψης διατροφικών συμπληρωμάτων⁷¹.

Μεσογειακή διατροφή

Το ρίσκο ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου μειώνεται ακολουθώντας το μεσογειακό πρότυπο διατροφής⁷². Η στροφή των δυτικών αναπτυγμένων κρατών στις παραδοσιακές μεσογειακές διατροφικές συνήθειες μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη ενός 15% από περιστατικά καρκίνου του μαστού και ενός 10% καρκίνου του προστάτη, του παγκρέατος και του ενδομητρίου⁷³.

Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων φρούτων, λαχανικών και ξηρών καρπών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού⁶³. Επιπλέον, τα προβιοτικά, που περιέχονται σε γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το γιαούρτι, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού⁷⁴.

Σαλάτες με ελαιόλαδο και γενικώς οι φυλλώδεις πράσινες σαλάτες δρουν προστατευτικά ενάντια στον καρκίνο του πνεύμονος, σε καπνιστές αλλά και πρώην καπνιστές⁷⁵. Χαμηλότερο ρίσκο για καρκίνο του πνεύμονος εμφανίζουν άτομα με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B(6) και αμινοξέος μεθειονίνης στον ορό του αίματος⁷⁶.

Η κατανάλωση σταυρανθών λαχανικών μειώνει τις πιθανότητες ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου όπως του προστάτη και του πνεύμονος^{77,78}. Το φυτοχημικό σουλφοραφάνη και ο πρόδρομος του η ερουσίνη, που περιέχονται σε σταυρανθή φυτά όπως κουνουπίδι και μπρόκολο, έχουν άμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες ενώ καταστέλλουν λοιμώξεις του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori*), οι οποίες ενοχοποιούνται για πρόκληση καρκίνου του στομάχου⁷⁹.

Τα ω3 λιπαρά οξέα, που περιέχονται σε υψηλά ποσοστά σε ψάρια και θαλασσινά, διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου των ωθηκών και παχέως εντέρου^{80,81}.

Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού έχουν αντικαρκινική δράση και συνδέονται με πρόληψη πολλών τύπων καρκίνου όπως μαστού, πνεύμονος και προστάτη^{82,83}.

Στα πλαίσια της μεσογειακής διατροφής εντάσσονται τέλος: η μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και κόκκινου κρέατος⁸⁴ και η χαμηλή προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, που περιορίζεται σε ένα ποτήρι ημερησίως πλησίον του γεύματος και κατά προτίμηση είναι οίνος ερυθρός⁸⁵ καθώς περιέχει αντιοξειδωτικές πολυφαινόλες (φλαβονοειδή π.χ. κουερσετίνη) και ρεσβερατρόλη, που κατέχουν χημειοπροστατευτικές ιδιότητες⁸⁶.

Επίλογος

Κρίνεται αναγκαία η διοχέτευση των διαθέσιμων επιστημονικών δυνατοτήτων, της ήδη υπάρχουσας γνώσης και των μακροπρόθεσμων προοπτικών προς την εποικοδομητικότερη καλλιέργεια της έννοιας που μας προστάζει ο Ιπποκράτης: «κάλλιον τοῦ θεραπεύειν τὸ προλαμβάνειν». Οι σύγχρονες έρευνες εστιάζουν και προς τις δύο αυτές κατευθύνσεις, αλλή με μία εμφανώς μεγαλύτερη τάση χρηματοδότησης κυρίως όσων σχετίζονται με τη θεραπευτική και σε ήσσονα βαθμό με την προληπτική ιατρική. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, που χαρακτηρίζεται από αυξημένο στρες και κακή διατροφή, ολιόενα επιτάσσει και καθιστά απαραίτητη την πρόληψη των καρκινικών παθήσεων. Σαφώς, η εμπειριστατωμένη ενημέρωση και το επαρκές επίπεδο πληροφόρησης από επιστημονικούς και κοινωνικούς φορείς καθώς και ο έγκαιρος και επισταμένος προληπτικός έλεγχος αποτελούν βήματα ζωτικής σημασίας για την πορεία αυτή, τα οποία δεν πρέπει να αμελούνται, ιδιαιτέρως από άτομα του πληθυσμού που αφ' ενός έχουν επιβεβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό και αφ' ετέρου που ακολουθούν επιβλαβείς συνήθειες όπως το κάπνισμα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ.

Βιβλιογραφία

1. Moylan S, Berk M, Dean OM *et al.* Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav R* 2014; 45:46-62.
2. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983; 221(4617):1256-64.
3. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med* 1996; 74:297-312.
4. Davalli P, Rizzi F, Caporali A *et al.* Anticancer Activity of Green Tea Polyphenols in Prostate Gland. *Oxid Med Cell Longev* 2012; ID 984219, 1-18.
5. Uttara B, Singh AV, Zamboni Pet *et al.* Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7:65-74.
6. Sosa V, Moliné T, Somoza R *et al.* Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res Rev* 2013; 12(1):376-390.
7. Aydin A, Arsova-Sarafinovska Z, Sayal A *et al.* Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem* 2006; 39(2):176-179.
8. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17(6):515-527.
9. Dalton SO, Boesen EH, Ross L *et al.* Mind and cancer: do psychological factors cause cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:1313-1323.

10. Schwarz S, Messerschmidt H, Dören M. Psychosocial risk factors for cancer development. *Med Klin (Munich)* 2007; 102(12):967-79.
11. Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107(6):1023-1029.
12. Santos MCL, Horta BL, do Amaral JJF *et al.* Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saúde Pública* 2009; 25(3):453-463.
13. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J *et al.* Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. *Int J Cancer* 2001; 91(6):888-893.
14. Schraub S, Sancho-Garnier H, Velten M. Should psychological events be considered cancer risk factor. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009; 57(2):113-23.
15. Liang JA, Sun LM, Muo CH *et al.* The Analysis of Depression and Subsequent Cancer Risk in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(3):473-475.
16. Chen YH, Lin HC. Increased risk of cancer subsequent to severe depression—A nationwide population-based study. *J Affect Disorders* 2011; 131:200-206.
17. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuro-immunology and cancer: fact or fiction? *Eur J Cancer* 1999; 35(11):1603-1607.
18. Chorot P, Sandin B. Life events and stress reactivity as predictors of cancer, coronary heart disease and anxiety disorders. *Int J Psychosom* 1994; 41(1-4):34-40.
19. Gross AL, Gallo JJ, Eaton WW. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer Causes Control* 2010; 21:191-199.
20. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF *et al.* The Sympathetic Nervous System Induces a Metastatic Switch in Primary Breast Cancer. *Cancer Res* 2010; 70(18):7042-7052.
21. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:617-625.
22. Montazeri A, Jarvandi S, Ebrahimi M *et al.* The Role of Depression in the Development of Breast Cancer: Analysis of Registry Data from a Single Institute. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2004; 5:316-319.
23. Oerlemans MEJ, van den Akker M, Schuurman AG *et al.* A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3:29.
24. Pössel P, Adams E, Valentine JC. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Causes Control* 2012; 23:1223-1229.
25. Kiecolt JK, Robles TF, Heffner KL *et al.* Psychoneuroimmunology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:165-169.
26. Christie DRH, Sharpley CF. Depression and prostate cancer —why do they show up together? *Nat Rev Urol* 2014; 11(10):547-8.
27. Currier MB, Nemeroff CB. Depression as a Risk Factor for Cancer: From Pathophysiological Advances to Treatment Implications. *Annu Rev Med* 2014; 65:9.1-9.19.
28. Chang HY, Keyes KM, Mok Y *et al.* Depression as a risk factor for overall and hormone-related cancer: The Korean cancer prevention study. *J Affect Disorders* 2015; 173:1-8.
29. Van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuro-Psychoph* 2004; 28:891-907.
30. Garssen B, Goodkin K. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression. *Psychiat Res* 1999. 85(1):51-61.
31. Sephtona S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003; 17:321-328.
32. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20):1557-1562.
33. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE *et al.* Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20):1563-1568.
34. Ginsberg A, Price S, Ingram D *et al.* Life events and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur J Cancer* 1996; 32A(12):2049-2052.
35. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J *et al.* Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 157(5):415-23.
36. Kruk J, Aboul-Enein HY. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detect Prev* 2004; 28(6):399-408.

37. Nisar A, Rehman RU. P-1396 - Psychological and non-psychological risk factors of breast cancer among patients attending oncology OPD of civil hospital Karachi. *Eur Psychiat* 2012; 27:1.
38. Schüssler G, Schubert C. The influence of psychosocial factors on the immune system (psychoneuroimmunology) and their role for the incidence and progression of cancer. *Z Psychosom Med Psychother* 2001; 47(1):6-41.
39. Chida Y, Hamer M, Wardle J *et al.* Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Rev Clin Oncol* 2008; 5:466-475.
40. Ashktorab H, Namin HH, Taylor T *et al.* Role of life events in the presence of colon polyps among African Americans. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:101.
41. Irie M, Asami S, Ikeda M *et al.* Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311:1014-1018.
42. Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psychiat Res* 2005; 39:553-560.
43. Flensburg-Madsen T, Johansen C, Grønbaek M *et al.* A prospective association between quality of life and risk for cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(16):2446-2452.
44. Glade MJ. Food, nutrition and the prevention of cancer: A global perspective. *Nutrition* 1999; 15(6): 523-526.
45. Tarabra E, Actis GC, Fadda M, *et al.* The obesity gene and colorectal cancer risk: A population study in Northern Italy. *Eur J Intern Med* 2012; 23(1):65-69.
46. De Nunzio C, Albisinni S, Freedland SJ *et al.* Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: A prospective multicenter Italian cohort study. *Urol Oncol-Semin O I* 2013; 31(7):997-1002.
47. Preziosi G, Oben JA, Fusai G *et al.* Obesity and Pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2014; 23(2):61-71.
48. Laiyemo AO. The risk of colonic adenomas and colonic cancer in obesity. *Best Pract Res Cl Ga* 2014; 28(4):655-663.
49. Brenner DR. Cancer incidence due to excess body weight and leisure-time physical inactivity in Canada: Implications for prevention. *Prev Med* 2014; 66:131-139.
50. Rajkumar JS, Akbar S, Anirudh JR *et al.* Cancer and obesity: The cause, the connect, and the way ahead. *J Obes Metab Res* 2015; 2:30-4.
51. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ *et al.* Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidem Biomar* 1997; 6(8):557-563.
52. Nagle CM, Marquart L, Bain CJ *et al.* Impact of weight change and weight cycling on risk of different subtypes of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(12):2717-2726.
53. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog* 2006; 5:14.
54. Gupta R, Sikka SC. Prostate Cancer and Oxidative Stress. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; 2835-2850.
55. Holzapfel NP, Holzapfel BM, Champ S *et al.* The Potential Role of Lycopene for the Prevention and Therapy of Prostate Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *Int J Mol Sci* 2013; 14(7):14620-46.
56. Seren S, Lieberman R, Bayraktar UD *et al.* Lycopene in cancer prevention and treatment. *Am J Ther* 2008; 15: 66-81.
57. Li X, Xu J. Meta-analysis of the association between dietary lycopene intake and ovarian cancer risk in postmenopausal women. *Sci Rep* 2014; 4:4885.
58. Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/Tomato Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; 59:213-223.
59. Byers T, Perry G. Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:139-159.
60. Mamede AC, Tavares SD, Abrantes AM *et al.* The Role of Vitamins in Cancer: A Review. *Nutr Cancer* 2011; 63(4):479-494.
61. Iqbal MA, Khan M, Kumar P *et al.* Role of vitamin e in prevention of oral cancer:-a review. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(10):ZE05-7.
62. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC *et al.* Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A):187-200.
63. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR 2007.

64. Zhang W, Shu XO, Li H *et al.* Vitamin Intake and Liver Cancer Risk: A Report From Two Cohort Studies in China. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(15):1173-1181.
65. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A *et al.* Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Brit J Uro* 1998; 81:730-734.
66. Rayman M. Selenium and cancer prevention. *Hereditary Cancer Clin Pract* 2012; 10(4):A1.
67. Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and Prostate Cancer Prevention: Insights from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutrients* 2013; 5(4):1122-1148.
68. Rao CV, Rivenson A, Simi B *et al.* Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 1995; 55:259-266.
69. Johnson SM., Gulhat, P, Arrieta I *et al.* Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling. *Anticancer Res* 2009; 29:3185-3190.
70. Wu QJ, Xiang YB, Yang G *et al.* Vitamin E intake and the lung cancer risk among female non-smokers: a report from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2015; 136(3):610-617.
71. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(1):40-44.
72. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean Diet and Nutritional Adequacy: A Review. *Nutrients* 2014; 6:231-248.
73. Kontou N. The Mediterranean Diet in Cancer Prevention. *The Mediterranean Diet An Evidence-Based Approach*. Edited by Victor R Preedy, Ronald Ross Watson. Academic Press Inc 2015; 393-406.
74. Aragón F, Perdigón G, de Moreno de LeBlanc A. Modification in the diet can induce beneficial effects against breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3):455-464.
75. Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, Abal Arca J *et al.* Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutr Cancer* 2014; 66(6):1030-1037.
76. Johansson M, Relton C, Ueland PM *et al.* Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA* 2010; 303(23):2377-2385.
77. Higdon JV, Delage B, Williams DE *et al.* Cruciferous vegetables and human cancer risk: Epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007; 55:224-236.
78. Wiczak A, Hofman D, Konopa G *et al.* Sulforaphane, a cruciferous vegetable-derived isothiocyanate, inhibits protein synthesis in human prostate cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(8):1295-1305.
79. Ganin H, Rayo J, Amara N *et al.* Sulforaphane and erucin, natural isothiocyanates from broccoli, inhibit bacterial quorum sensing. *Med Chem Commun* 2013; 4:175-179.
80. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut* 2012; 61:135-149.
81. Merritt MA, Cramer DW, Missmer SA *et al.* Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology. *Br J Cancer* 2014; 110:1392-1401.
82. Abbas A, Patterson W 3rd, Georgel PT. The epigenetic potentials of dietary polyphenols in prostate cancer management. *Biochem Cell Biol* 2013; 91(6):361-8.
83. Forester SC, Lambert JD. Polyphenols in Human Health and Disease. Edited by Ronald Ross Watson, Victor R Preedy, Sherma Zibadi. Academic Press Inc 2014; 1309-1322.
84. Rossi RE, Pericleous M, Mandair D *et al.* The Role of Dietary Factors in Prevention and Progression of Breast Cancer. *Anticancer Res* 2014; 34(12):6861-6875.
85. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML *et al.* Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995; 311(7018):1457-1460.
86. Artero A, Artero A, Tarin JJ *et al.* The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas* 2015; 80(1):3-13.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

¹Γ. Τσινιάς, ²Α. Μπόνας, ³Μ. Διαμαντή,
⁴Ν. Ασβεστόπουλος, ¹Θ. Παπαδάς

¹ΩΡΛ Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Πατρών

²ΩΡΛ Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αγρινίου

³Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Πατρών

⁴Ιδιώτης Οδοντίατρος, Αγρίνιο

TREATMENT AND PROGNOSIS OF MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK

¹G. Tsinias, ²A. Bonas, ³M. Diamanti,
⁴N. Asbestopoulos, ¹T. Papadas

¹Department of Otolaryngology, University
Hospital of Patras

²Department of Otolaryngology, General Hospital
of Agrinion

³Department of Internal Medicine, University
Hospital of Patras

⁴Dentist, Private Practitioner, Agrinion

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μελάνωμα των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου είναι ένα σπάνιο νεόπλασμα που αποτελεί το 1% του συνόλου των μελανωμάτων. Εμφανίζεται σε ασθενείς μετά την 6η δεκαετία και εντοπίζεται κυρίως στη ρινική κοιλότητα, τους παραρρινίους κόλπους, τη στοματική κοιλότητα και το λάρυγγοφάρυγγα. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή. Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής μετά το χειρουργείο είναι υψηλή (>50%). Η ακτινοθεραπεία μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, αλλά δεν βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών. Ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους ή μη κατάλληλους υποψηφίους για χειρουργείο. Ο ρόλος του λεμφαδενικού καθαρισμού είναι αμφιλεγόμενος σε περιπτώσεις αρνητικού για

ABSTRACT

Mucosal melanoma of the head and neck region is a rare neoplasm that comprises 1% of all melanomas. It appears in patients after the 6th decade and usually arises from the nasal cavity, paranasal sinuses, oral cavity and laryngopharynx. The treatment of choice is surgical excision. The possibility of local recurrence after surgery is high (>50%). Radiotherapy reduces the likelihood of local recurrence but does not enhance survival of the patients. Radiotherapy as single modality treatment is indicated for patients with unresectable tumors or unsuitable candidates for surgery. The role of neck dissection remains controversial in cases of a negative neck for nodal metastases. Mucosal melanoma of the head and neck exhibits a highly aggressive behavior, fact that is

λεμφαδενικές μεταστάσεις τραχήλου. Το μελάνωμα των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου εμφανίζει ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά, γεγονός που αποδίδεται στην αιματογενή διασπορά του. Η πρόγνωση είναι πτωχή με την 5-ετή επιβίωση να κυμαίνεται περί το 25%.

Λέξεις κλειδιά: μελάνωμα βλεννογόνων, κεφαλή και τράχηλος, αντιμετώπιση και πρόγνωση

attributed to its haematogenous dissemination. Prognosis is poor with 5-year survival rates of approximately 25%.

Key words: mucosal melanoma, head and neck, treatment and prognosis

Εισαγωγή

Το μελάνωμα των βλεννογόνων είναι ένας υπότυπος μελανώματος τελείως διαφορετικός από το γνωστό μελάνωμα του δέρματος. Αφορά περίπου το 1% του συνόλου των μελανωμάτων. Η πιο συχνή περιοχή εμφάνισης του μελανώματος των βλεννογόνων είναι η περιοχή κεφαλής και τράχηλου με ποσοστό >50% των περιπτώσεων. Παρόλα αυτά λιγότερο από το 10% των μελανωμάτων κεφαλής και τραχήλου αφορούν τους βλεννογόνους. Ενώ το δερματικό μελάνωμα εμφανίζει αυξητική τάση η συχνότητα του μελανώματος των βλεννογόνων είναι σχετικά σταθερή. Είναι επίσης ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης του μελανώματος των βλεννογόνων είναι υψηλότερη σε πληθυσμούς που η επίπτωση του μελανώματος του δέρματος είναι χαμηλή, ενώ εμφανίζεται σπανιότερα σε πληθυσμούς που το δερματικό μελάνωμα είναι συχνότερο. Ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση εμφανίζει το μελάνωμα των βλεννογόνων στην Ιαπωνία. Εμφανίζεται σε ασθενείς στην 6^η-7^η δεκαετία, δηλαδή περίπου 10-15 έτη πιο αργά σε σχέση με το δερματικό. Δεν παρατηρείται υπέροχη κάποιου φύλου σε αντίθεση με το δερματικό μελάνωμα που υπερτερεί το γυναικείο φύλο¹⁻⁴.

Στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου το μελάνωμα των βλεννογόνων εκδηλώνεται συχνότερα στη ρινική κοιλότητα, κυρίως στο πρόσθιο τμήμα του διαφράγματος και στις κάτω και μέσες ρινικές κόγ-

χες. Δεύτερη συχνότερη περιοχή προσβολής είναι η στοματική κοιλότητα (σκληρά υπερώα, φαρυγγοειδή απόφυση άνω γνάθου). Σπάνια εκδηλώνεται στο λάρυγγα. Η συμπτωματολογία έχει σχέση με την ανατομική θέση του μελανώματος. Η πλειοψηφία των ασθενών με μελάνωμα της ρινικής κοιλότητας παρουσιάζεται με ρινική απόφραξη ή επίσταξη. Πρόπτωση, διπλωπία, άλγος και παραμόρφωση υποδεικνύουν προχωρημένη νόσο. Στη στοματική κοιλότητα το μελάνωμα εμφανίζεται ως μάζα ή εξέλκωση. Συνήθως είναι ασυμπτωματικό και παραμένει αδιάγνωστο μέχρι την εμφάνιση μεταστατικής τραχηλικής διόγκωσης².

Το μελάνωμα των βλεννογόνων προκύπτει από την εξαθλιγαγή των μελανοκυττάρων της νευρικής ακρολοφίας που αποικίζουν το βλεννογόνο εξωδερμικής προέλευσης όπως της ρινική κοιλότητας, των παραρρινίων κόλπων και της στοματικής κοιλότητας. Είναι εξαιρετικά σπάνια σε βλεννογόνο ενδοδερμικής προέλευσης όπως του φάρυγγα, του λάρυγγα και του οισοφάγου¹.

Πρόδρομη βλάβη για το μελάνωμα των βλεννογόνων δεν έχει αναγνωρισθεί ακόμη αν και η άτυπη μελανοκυτταρική υπερπλασία και η απλή μελάνωση μπορεί να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες^{1,5}. Για αυτό το λόγο ασθενείς με μελάνωση των βλεννογόνων πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να διακρίνονται αυτές οι βλάβες από τα τατουάζ από αμαλγάματα εμφράξεων ή τη μελάνωση όταν εντοπίζονται στη στοματική κοιλότητα. Η εκτέλεση βιοψίας είναι

απαραίτητη για να αποκλειστεί η νόσος⁶. Η απουσία έκθεσης στον ήλιο μπορεί να συνεπάγεται το ρόλο γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση του μελανώματος των βλεννογόνων^{4,7}.

Η πρώτη αναφορά μελανώματος των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου έγινε από τον Weber το 1856⁸.

Διαγνωστική προσέλαση και σταδιοποίηση

Η παθολογοανατομική διάγνωση της νόσου τίθεται με βάση την παρουσία μελανίνης στα κύτταρα, τη δραστηριότητα της τυροσινάσης καθώς και την ύπαρξη μελανοσωμάτων. Ανοσοϊστοχημικά τα μελανώματα αντιδρούν θετικά στη χρώση για HMB-45, S-100, MART-1/Melan A, βιμεντίνη και NKI/C3, ενώ είναι αρνητικά για κυτταροκερατίνες και επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο^{3,9-11}. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μελανώματα των βλεννογόνων μπορεί να είναι αμελάνωτικά στο 1/3 των περιπτώσεων. Η ιστολογική διάγνωση πολλής φορές είναι δύσκολη και συμπεριλαμβάνει διαφοροδιαγνωστικά την απλή μελάνωση, καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης, λεμφώματα, σαρκώματα, ραβδομυοσαρκώματα καθώς και πηλασμοκυττώματα, ανάστροφα θηλώματα, οσφρητικά νευροβλάστωμα και αδενώματα της υπόφυσης στην περίπτωση που εντοπίζονται στη ρινική κοιλότητα. Σημαντικό επίσης είναι να αποκλειστεί το μεταστατικό μελάνωμα^{1,2}.

Η παραδοσιακή ιστολογική σταδιοποίηση κατά Clark που χρησιμοποιείται στο μελάνωμα του δέρματος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μελάνωμα των βλεννογόνων λόγω της έλλειψης οδηγών σημείων, όπως το θηλώδες και το δικτυωτό χόριο του δέρματος. Επίσης το πάχος διήθησης κατά Breslow είναι δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω τεχνικών δυσκολιών (εξέλιξη, υποβλεννογόνιος εντόπιση, δυσκολία en bloc εξαίρεσης, παραμόρφωση, απουσία προσανατολισμού του παρασκευάσματος)¹¹. Πρόσφατα ταξινομήθηκε κατά TNM το μελάνωμα των βλεννογόνων με χαμηλότερη T ταξινόμηση την T3 για μελάνωμα εντοπιζόμενο στο βλεννογόνο¹². Παλαιότερα εφαρμόζονταν η σταδιοποίηση κατά TNM με βάση την ανατομική θέση (ρινική κοιλότητα, γναθιαίος κόλπος, στο-

ματική κοιλότητα)² ή συνθέστερα η κλινική σταδιοποίηση κατά Ballantyne¹³. Σύμφωνα με αυτή σταδίου I ασθενείς θεωρούνται αυτοί με τοπική νόσο, σταδίου II αυτοί με περιοχικές μεταστάσεις, ενώ σταδίου III αυτοί με συστηματικές μεταστάσεις. Και αυτό το σύστημα έχει μειονεκτήματα όσον αφορά την προγνωστική του αξία αφού η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζεται με σταδίου I νόσο (~80%)^{3,10,14}. Για αυτό το λόγο έχουν κατά καιρούς προταθεί περαιτέρω συστήματα σταδιοποίησης. Με βάση ένα σύστημα μελετάται το επίπεδο διήθησης σε σταδίου I ασθενείς ο οποίος κατατάσσονται πλέον σε 3 κατηγορίες (I: In situ ή μικροδιηθητικό καρκίνωμα, II: διήθηση της lamina propria, III: διήθηση υποκείμενου μυός, χόνδρου, οστού)¹⁵. Το επίπεδο διήθησης σε αυτή τη μελέτη φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα. Για το μελάνωμα της ρινικής κοιλότητας και των παρρρινίων επίσης έχει προταθεί ένα σύστημα σταδιοποίησης με βάση τους ανατομικούς χώρους που επεκτείνεται και πάλι με προγνωστική αξία¹⁵. Η σταδιοποίηση ολοκληρώνεται με ενδοσκοπικό και απεικονιστικό έλεγχο (CT/ MRI/ PET). Κατά την πρώτη εμφάνιση των ασθενών περιοχικές τραχηλικές μεταστάσεις είναι παρούσες στο 5-48% των ασθενών, με το υψηλότερο ποσοστό να αφορά τα μελανώματα στοματικής κοιλότητας. Απομακρυσμένες μεταστάσεις παρατηρούνται σε ποσοστό 4-14%¹. Ο πνεύμονας, το ήπαρ και τα οστά είναι οι συχνότερες θέσεις δευτεροπαθών εντοπίσεων². Το πλούσιο υποβλεννογόνο αγγειακό και λεμφαγγειακό δίκτυο είναι υπεύθυνο για αυτή την επιθετική συμπεριφορά του μελανώματος των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου.

Θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση

Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου είναι λίγα τα διαθέσιμα δεδομένα ώστε να προσδιοριστεί η ιδανική θεραπευτική αντιμετώπιση. Εξάλλου τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μονοκεντρικές αναδρομικές μελέτες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν δεκαετίες πριν με παλαιές θεραπευτικές μεθόδους. Συνεπώς δεν είναι δυνατόν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητά τους. Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή. Το είδος και η έκταση του χειρουργείου

εξαρτώνται από την ανατομική θέση και το μέγεθος του όγκου. Εφαρμόζονται συνεπώς μερική ή ολική γναθεκτομή ή λαρυγγοφαρυγγεκτομή και αποκατάσταση με ελεύθερα αγγειούμενους κρημμούς². Είναι σημαντικό να γίνει πλήρης εξαίρεση της βλάβης (με 1,5-2cm υγιή όρια). Δεδομένης της ανατομικής περιπλοκότητας της κεφαλής και του τραχήλου, της δυσχερούς προσπέλασης της περιοχής, της παρουσίας ζωτικών δόμων και της προσπάθειας διατήρησης της λειτουργικότητας αλλήλα και την αποφυγή αισθητικής παραμόρφωσης συχνά η εξαίρεση δεν είναι πλήρης. Επιπλέον ακρωτηριαστικά χειρουργεία θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς δεν εμποδίζουν την εμφάνιση μεταστάσεων και δεν βελτιώνουν την επιβίωση¹⁶. Λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου εκτελείται σε περιπτώσεις θετικού για λεμφαδενικές μεταστάσεις τραχήλου. Η αντιμετώπιση του αρνητικού για λεμφαδενικές μεταστάσεις τραχήλου είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Πολλοί συγγραφείς συστήνουν προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε περιπτώσεις μελάνωματος της στοματικής κοιλότητας και του λαρυγγοφάρυγγα μιας και φέρουν υψηλό ποσοστό θανάτου μεταστάσεων σε σχέση με τη ρινική κοιλότητα (25% vs 6%)^{2,3,10}. Η προφυλακτική ακτινοβολήση του τραχήλου δεν έχει τεκμηριωθεί¹⁰. Ο ρόλος της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς¹⁸. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε περιπτώσεις ατελούς χειρουργικής εκτομής της πρωτοπαθούς εστίας. Έχει φάνει από κάποιες μελέτες ότι η ακτινοθεραπεία μειώνει τις πιθανότητες τοπικής υποτροπής και για αυτό το λόγο πολλοί τη συστήνουν μετεχειρητικά, αλλήλα δεν βελτιώνει τελικά την επιβίωση των ασθενών^{14,19-21}. Όλα τα παραπάνω πορίσματα έχουν ενσωματωθεί στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) οι οποίες συνιστούν χειρουργείο και ακτινοθεραπεία σε όγκους ρινός και παραρρινίων και χειρουργείο, λεμφαδενικό καθαρισμό και ακτινοθεραπεία σε όγκους στοματικής κοιλότητας και λαρυγγοφάρυγγα²². Ακτινοθεραπεία χορηγείται ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις ασθενών με ανεγχείρητους όγκους, προχωρημένης ηλικίας, υψηλού διεχειρητικού κινδύνου ή που αρνούνται

το χειρουργείο⁴. Ορισμένα κέντρα την εφαρμόζουν και ως κύρια θεραπεία λόγω της χαμηλής νοσηρότητας και του μικρού προσδόκιμου επιβίωσης λόγω απομακρυσμένων μεταστάσεων, πολλές φορές με καλά αποτελέσματα^{23,24}. Δεδομένου ότι τα μελάνωματα είναι ακτινοάντοχα νεοπλασμάτα συνηθέστερα χρησιμοποιούνται σχήματα με λίγα κλάσματα υψηλής ενέργειας^{25,26}. Τελευταία χρησιμοποιούνται σχήματα ακτινοθεραπείας με δέσμη πρωτονίων καθώς και στερεοτακτική ακτινοθεραπεία των οποίων τα αποτελέσματα είναι υπό μελέτη^{27,28}. Επί υποτροπής και πάλη η χειρουργική θεραπεία είναι η καλύτερη, ενώ παρηγορητική ακτινοθεραπεία ή χημειο-ανοσοθεραπεία δίδεται σε μεταστατική νόσο²⁹. Η συνεισφορά της χημειοθεραπείας και της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση των μελάνωμάτων του βλεννογόνου είναι ελάχιστη παρά το γεγονός ότι σε κάποιες σειρές ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική κλινική ύφεση^{16,30,31}.

Το μελάνωμα των βλεννογόνων είναι μια επιθετική νόσος, με πολύ χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με το δερματικό. Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι 50-90% και επισυμβαίνει κυρίως τον πρώτο χρόνο³². Είναι συνήθης όμως και η εμφάνιση καθυστερημένης τοπικής υποτροπής με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της ειδικής για τη νόσο επιβίωσης. Η συχνότητα υποτροπής στον τράχηλο κυμαίνεται από 20-60% και των απομακρυσμένων μεταστάσεων στην εξέλιξη της νόσου 30-70%¹. Ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες έχουν περιγράψει η προχωρημένη ηλικία, το αυξημένο πάχος του όγκου, η αγγειακή διήθηση, η αυξημένη μελάγχρωση του όγκου, η παρουσία μεταστάσεων, η υποτροπή, η μη εντόπιση στην ρινική κοιλότητα, ο μεγάλος αριθμός μιτώσεων, η παρουσία εξέλιξης^{10,14,33-35}. Το μελάνωμα του διαφράγματος έχει την καλύτερη πρόγνωση, γεγονός που πιθανώς οφείλεται στα πρώιμα συμπτώματα που δίνει^{11,14}, στη μικρότερη τάση διασποράς²¹ και στο ότι έχει ριζικότερη χειρουργική αντιμετώπιση αφού δεν γειτνιάζει με ζωτικά όργανα³⁴. Πρόσφατες μελέτες έχουν περιγράψει μεταλλάξεις και αυξημένη έκφραση του KIT γονιδίου στο μελάνωμα των βλεννογόνων³⁶. Ο έλεγχος του γονιδίου για μεταλλάξεις πιθανώς να έχει

ρόλο στην πρόωμη διάγνωση των ασθενών, ενώ η στόχευση του με c-kit αναστολείς του μπορεί να έχει θεραπευτικό ρόλο^{16,37}. Η πρόγνωση είναι πτωχή με 5-ετείς επιβιώσεις ~25% (16-48%)^{3,16,17,34}.

Συμπεράσματα

Το μελάνωμα των βλεννογόνων κεφαλής και τραχήλου είναι μια σπάνια νόσος με επιθετική φυσική πορεία και πτωχή πρόγνωση. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή του όγκου και η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Αυτή η επιθετική συνδυαστική θεραπεία έχει καλά αποτελέσματα στον τοπικό έλεγχο αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την επιβίωση, η οποία αν και έχει

βελτιωθεί σε σχέση με το παρελθόν παραμένει χαμηλή. Προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός συστήνεται σε περιπτώσεις μελανωμάτων στοματικής κοιλότητας και λαρυγγοφάρυγγα. Η πιθανότητα συστηματικών μεταστάσεων είτε κατά την αρχική διάγνωση είτε κατά την πορεία της νόσου είναι υψηλή. Αυτό το γεγονός σε συνδυασμό με την απουσία αποτελεσματικής συστηματικής θεραπείας ευθύνεται για τη χαμηλή επιβίωση. Περαιτέρω κατανόηση της παθογένειας της νόσου, πρωιμότερη διάγνωση και βελτίωση των θεραπευτικών μεθόδων μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω την πρόγνωση.

REFERENCES:

- Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res.* 2003;9(1):7-12. Epub 2003 Apr 18. Review.
- Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Khafif A, Devaney KO, Fisher SR, O'Brien CJ, Byers RM, Robbins KT, Pitman KT, Rinaldo A. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2003 Jun;83(2):116-22. Review.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2005 Dec;28(6):626-30. Review.
- Bradley PJ. Primary malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Apr;14(2):100-4. Review.
- Hofbauer GF, Böni R, Simmen D, Mihic D, Nestle FO, Burg G, Dummer R. Histological, immunological and molecular features of a nasal mucosa primary melanoma associated with nasal melanosis. *Melanoma Res.* 2002 Feb;12(1):77-82.
- Gorsky M, Epstein JB. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Dec;86(6):715-9.
- Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *Oncologist.* 2010;15(7):772-81.
- Weber CO Chirurgische Ehrfarungen und Untersuchungen, nebst zahlreichen Beobachtungen aus der chirurgischen Klinik und dem evangelischen Krankenhause zu Bonn Berlin: G Reimer (1859), pp. 304-305 [in German]
- Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol.* 2001 Jun;25(6):782-7.
- Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, Boyle JO, Huvos AG, Busam K, Shah JP. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 2002 Mar;24(3):247-57.
- Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):594-611.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual.* 7. New York: Springer; 2010.
- Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg.* 1970 Oct;120(4):425-31.
- Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, Rosenthal DS, Hanna EY. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 2010 May 1;116(9):2215-23.
- Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer.* 2004 Apr 15;100(8):1657-64.
- Papasprou G, Garbe C, Schadendorf D, Werner JA, Hauschild A, Egberts F. Mucosal melanomas

- of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 2011 Dec;21(6):475-82.
17. Lazarev S, Gupta V, Hu K, Harrison LB, Bakst R. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Dec 1;90(5):1108-18.
 18. Stárek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res.* 2006 Oct;16(5):423-7.
 19. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Aug;129(8):864-8.
 20. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, Julieron M, Schwaab G, Luboinski B. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2005 Jan 15;103(2):313-9.
 21. Krenqli M, Jereczek-Fossa BA, Kaanders JH, Masini L, Beldi D, Orecchia R. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Feb;65(2):121-8. Epub 2007 Sep 5. Review.
 22. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 2.2014, 2014, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
 23. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol.* 1991 Dec;64(768):1147-50.
 24. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, Hoshina M, Suzuki S, Takagi M. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Jan;25(1):35-9.
 25. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, Hareyama M, Yoshida H, Takamura A, Ohmori K, Hamamoto Y, Sugita T, Saitoh M, Yamada S. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2):495-500.
 26. Gavriel H, McArthur G, Sizeland A, Henderson M. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res.* 2011 Aug;21(4):257-66.
 27. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, Kohno R, Nihei K, Onozawa M, Arahira S, Ogino T. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):135-9.
 28. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, Yildiz F, Sezen D, Yildiz D, Gurkaynak M, Zorlu F, Akyol F. Robotic stereotactic body radiotherapy in the treatment of sinonasal mucosal melanoma: report of four cases. *Head Neck.* 2013 Mar;35(3):E69-73.
 29. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 2.2015, 2015, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
 30. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Dett TK, Ballo MT, Myers JN, Hwu P, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck.* 2008 Dec;30(12):1592-8.
 31. Ahn HJ, Na II, Park YH, Cho SY, Lee BC, Lee GH, Koh JS, Lee YS, Shim YS, Kim YK, Kang HJ, Ryoo BY, Yang SH. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2010 Aug;46(8):607-11.
 32. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer.* 1997 Oct 15;80(8):1373-86. Review.
 33. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, Williams EM, Hamilton JW, Jones AS. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998 Apr;23(2):107-16.
 34. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LG. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol.* 2011 Oct;18(10):2748-56.
 35. Shuman AG, Light E, Olsen SH, Pynnonen MA, Taylor JM, Johnson TM, Bradford CR. Mucosal melanoma of the head and neck: predictors of prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Apr;137(4):331-7.
 36. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 10;24(26):4340-6.
 37. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Han M, Mao L, Lin X, Du N, Zhang X, Li J, Wang B, Qin S. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2904-9.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

¹Ν. Γούβη, ²Κ. Γεωργοπούλου

¹Νοσηλεύτρια, υπό εξέλιξη Master στην «Δημόσια Υγεία», τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
²Τεχνολόγος – Ακτινολόγος – Ραδιολόγος Π.Π.Ν.Π., τελειόφοιτος Τμήματος Ιατρικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ογκολογική νοσηλευτική συνεχίζει να εξελίσσεται παράλληλα με τις προόδους στη θεραπεία του καρκίνου, των πληροφοριών και της βιοτεχνολογίας. Καθώς έχουν ενσωματωθεί νέες επιστημονικές και τεχνολογικές ανακαλύψεις στην φροντίδα του καρκίνου, οι νοσηλευτές της ογκολογίας κατέχουν κείμενο ρόλο στη διαχείριση αυτών των ασθενών. Ο ρόλος του νοσηλευτή ογκολογίας έχει διευρυνθεί σημαντικά και διαφοροποιείται σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των πολιτισμών. Οι εξελιγμένες θεραπείες και η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, θα δημιουργήσει την πρόκληση της διασφάλισης, πως όλοι οι νοσηλευτές που εργάζονται σε αυτόν τον χώρο είναι καλά εκπαιδευμένοι. Έτσι, η μελλοντική επιτυχία της ογκολογικής νοσηλευτικής θα επικεντρωθεί στην ενίσχυση της νοσηλευτικής πρακτικής, μέσω της προηγμένης εκπαίδευσης. Η αυξημένη παγκοσμιοποίηση της υγειονομικής περίθαλψης, προσφέρει συναρπαστικές ευκαιρίες για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος.

Λέξεις κλειδιά: νοσηλευτική, καρκίνος, ογκολογία

THE ROLE OF ONCOLOGY NURSE

¹N. Gouvi, ²K. Georgopoulou

¹Nurse, ongoing Master in «Public Health» Medicine Dept, University of Patras
²Technologist – Radiologist, undergraduate University of Medicine

ABSTRACT

Oncology nursing continues to evolve in response to advances in cancer treatment, information and biotechnology. As new scientific and technological discoveries are integrated into cancer care, oncology nurses need to play a key role in the management of this patient population. The role of the oncology nurse has expanded significantly and can differ greatly across cultures. Sophisticated treatments and the growth of targeted therapies will create the challenge of ensuring that all nurses working in this arena are well-educated. Thus the future success of oncology nurses will focus on enhancement of nursing practice through advanced education.

Keywords: Nursing, cancer, oncology

Εισαγωγή

Από την διάγνωση της νόσου ο ασθενής και το περιβάλλον του υποβάλλονται σε μία έντονη αγχωτική κατάσταση. Η επικοινωνία με τους ασθενείς αποτελεί θεμελιώδη αρχή της κλινικής πρακτικής, είναι όμως μείζονος σημασίας για τον ογκολογικό ασθενή¹. Η ψυχολογική υποστήριξη είναι δυνατή από διάφορους φορείς, με την προϋπόθεση να υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των εμπλεκόμενων στην φροντίδα του ασθενούς. Η κοινωνική ζωή και η εμφάνιση του ασθενούς, είναι ζητήματα που από την αρχή της διάγνωσης θα πρέπει να τεθούν στον ασθενή για την καλύτερη διαχείρισή τους.

Φροντίδα ογκολογικού ασθενή

Μεγάλη σημασία έχει η νοσηλευτική παρέμβαση και στην αποκατάσταση του καρκινοπαθούς, την επαναφορά δηλαδή του ασθενούς στην, πριν τη διάγνωση του νεοπλασματος, κατάσταση σωματικής - ψυχικής - κοινωνικής υγείας. Μια αναγκαιότητα, που προέκυψε μετά την επίτευξη υψηλών ποσοστών υφέσεων και μεγάλων μεσοδιαστημάτων της ελεύθερης νόσου. Αντικείμενο μεγάλης ενδιαφέροντος για τον νοσηλευτή/τρια, είναι η αναζήτηση και βελτίωση της ποιότητας ζωής, η έννοια της οποίας σχεδόν ταυτίζεται με το σκοπό της Νοσηλευτικής που είναι η ολιστική ευεξία του ατόμου². Αναφέρεται σε όλα τα στάδια της νόσου από τη διάγνωση, τη θεραπεία ως τις διαδικασίες αποκατάστασης και την κοινωνική επανένταξη, αλλα και στα τελικά στάδια της νόσου. Τα επιμέρους προβλήματα που πρέπει όμως να αντιμετωπιστούν για να επιτευχθεί, όσο είναι εφικτό, μια καλύτερη ποιότητα ζωής είναι:

- Χειρισμός/ διαχείριση καρκινικού πόνου.
- Αντιμετώπιση ψυχολογικών – κοινωνικών, νθικών προβλημάτων.
- Αντιμετώπιση σεξουαλικών προβλημάτων.
- Διατροφική υποστήριξη, αντιμετώπιση καχεξίας.
- Φροντίδα τελικού σταδίου.

Οι νοσηλευτές αναμένεται να είναι ειδικοί στην αξιολόγηση της φυσικής και συναισθηματικής κατάστασης του ασθενούς, το ιστορικό της υγείας, τις πρακτικές για την υγεία, και των γνώσεων τόσο

του ασθενή όσο και της οικογένειας του σχετικά με την ασθένεια και την θεραπεία. Η αξιολόγηση της κατανόησης της νόσου του ασθενούς και η μεταχείριση, είναι θεμελιώδες για να καθυστερήσουν το άγχος και για τη διαμόρφωση ενός σχεδίου φροντίδας. Η λήψη αυτών των πληροφοριών, θα βοηθήσει στην αποφυγή παρανοήσεων και σύγχυσης των προσδοκιών. Ένα σχέδιο νοσηλευτικής φροντίδας, έχει αναπτυχθεί ως απάντηση στις ιδιαίτερες ανάγκες που εντοπίζονται κατά την αξιολόγηση. Αυτό το σχέδιο προωθεί³:

1. την κατανόηση, από τον ασθενή, των στόχων της θεραπείας, των προγραμμάτων θεραπείας και των πιθανών παρενεργειών της θεραπείας,
2. την φυσική και ψυχολογική προετοιμασία του ασθενούς για την θεραπεία,
3. την σωματική και ψυχολογική άνεση, και
4. τη συμμόρφωση του ασθενούς.

Επειδή οι νοσηλευτές περνούν περισσότερο χρόνο, με τους ασθενείς που βιώνουν τον πόνο, από οποιονδήποτε άλλο επαγγελματία υγείας, είναι υψίστης σημασίας να είναι γνώστες της αξιολόγησης του πόνου και της φαρμακολογικής και μη φαρμακολογικής διαχείρισης του πόνου, προκειμένου να παρέχουν έλεγχο του πόνου, καθώς και εκπαίδευση των ασθενών και της οικογένειάς τους⁴. Εντούτοις, όπως και με άλλα επαγγέλματα στον τομέα της υγείας, υπάρχουν εμπόδια στην παροχή αποτελεσματικού ελέγχου του πόνου μέσω της νοσηλευτικής. Τα βασικά προβλήματα είναι οι παρανοήσεις και οι φόβοι για εθισμό, ανοχή στο φάρμακο, καταστολή και αναπνευστική καταστολή, έλλειψη γνώσης σχετικά με την αξιολόγηση του πόνου και των αναλγητικών. Ευτυχώς, αυτά τα προβλήματα αντιμετωπίζονται, σήμερα, και τα προγράμματα εκπαίδευσης και οι διαθέσιμοι πόροι έχουν βελτιωθεί σημαντικά.

Η νοσηλευτική φροντίδα θα πρέπει να ασχολείται με την προώθηση της άνεσης του ασθενούς, την παροχή πληροφοριών, που σχετίζονται με τον έλεγχο του πόνου στους ασθενείς και τις οικογένειές τους, την παροχή πληροφοριών και βοήθεια σχετικά με τη συμπεριφορά και τις φυσικές παρεμβάσεις, την πρόληψη και την αντιμετώπιση των παρενεργειών φαρμακολογικών θεραπειών, και την προώθηση της συμμόρφωσης του ασθενούς

μέσω της θεραπείας και της απαιτούμενης παρακολούθησης. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να εξηγήσει το σκεπτικό των παρεμβάσεων, και να δοθεί χρόνος για ερωτήσεις του ασθενούς και της οικογένειάς του. Η εκπαίδευση των ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ονόματα των φαρμακολογικών παραγόντων, τα δοσολογικά σχήματα, τις παρενέργειες, τις παρεμβάσεις για την ανακούφιση από τη ναυτία και τον έμετο, όπως αντιεμετικά, και τις παρεμβάσεις για την ανακούφιση της δυσκοιλιότητας. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες των φαρμακολογικών παρεμβάσεων, της αναπνευστικής λειτουργίας, και της λειτουργίας του εντέρου, καθώς και την ψυχική και νοητική λειτουργία⁵. Ο ασθενής και η οικογένεια πρέπει να ξέρουν πώς να επικοινωνήσουν με το ιατρικό προσωπικό σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης και πρέπει να αισθάνονται ελεύθεροι να το πράξουν.

Η ψυχολογική υποστήριξη ενός καρκινοπαθή από έναν ειδικό είναι σημαντική όχι γιατί ο ίδιος έχει χάσει εξ' αιτίας της νόσου την ικανότητα για λογική σκέψη, αλλά επειδή αυτό που αντιμετωπίζει είναι μια σοβαρή και απρόσμενη αλλαγή και τον κατακλύζουν πολύ έντονα συναισθήματα στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, όπως η θλίψη, η σύγχυση, η οργή, ο πόνος, και το άγχος⁶. Παράλληλα με τον ίδιο τον ασθενή και η οικογένεια πλήττεται από την είδηση, ότι κάποιο αγαπημένο οικογενειακό πρόσωπο πάσχει από καρκίνο, κυρίως, σε συναισθηματικό, αλλά και σε κοινωνικό - οικονομικό επίπεδο. Η ψυχολογική υποστήριξη είναι απαραίτητη για το οικογενειακό περιβάλλον του καρκινοπαθή, που επωμίζεται την φροντίδα του και την διεκπεραίωση διαδικαστικών θεμάτων. Σκοπός της παρέμβασης από έναν ειδικό, είναι η δημιουργία ενός υποστηρικτικού πλαισίου κατάλληλου να βοηθήσει τους συγγενείς ώστε να είναι δυνατοί να αντιμετωπίσουν τις δύσκολες καταστάσεις που βιώνουν και να εκφράσουν τα συναισθήματα που νιώθουν⁷.

Η παροχή ποιοτικής φροντίδας σε ασθενείς τελικού σταδίου, είναι η ύστατη συμβολή προς την εξασφάλιση του στοιχειώδους δικαιώματος του ανθρώπου σε αξιοπρέπεια και ανθρωπιστική αντιμετώπιση της πιο δύσκολης στιγμής της ζωής του.

Η φιλοσοφία αυτή απέναντι στον άρρωστο τελικού σταδίου εκφράζεται με τον όρο "palliativecare" - "ανακουφιστική φροντίδα"⁸, έχει δε καθιερωθεί το 1987 ειδικότητα ιατρικής και νοσηλευτικής ανακουφιστικής φροντίδας.

Το μέλλον της ογκολογικής νοσηλευτικής

Έχει εκτιμηθεί ότι θα υπάρξουν άλλοι 20 εκατομμύρια νέοι ασθενείς με καρκίνο σε όλο τον κόσμο μέχρι το 2020⁹. Στις αναπτυσσόμενες χώρες αυτό δημιουργεί ένα τεράστιο βάρος για το ήδη φορολογημένο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Όταν η άνοδος στα ποσοστά του καρκίνου συνδέεται με τις ταυτόχρονες θεραπείες, τις στοχευμένες θεραπείες και την προηγμένη τεχνολογία επεξεργασίας, η ανάγκη για προηγμένη νοσηλευτική πρακτική καθίσταται εξαιρετικά σημαντική. Καθώς ενισχύεται η εκπαίδευση του νοσηλευτή ογκολογίας, γίνεται ο κύριος στόχος του μέλλοντος και θα επιτρέψει στους νοσηλευτές να έχουν μεγαλύτερη συνεισφορά στην φροντίδα του καρκίνου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στους νοσηλευτές δίνεται μια ευρεία επισκόπηση της θεραπείας του καρκίνου σε βασικά εκπαιδευτικά προγράμματα, αλλά για να ασχοληθούν με την ογκολογία, οι νοσηλευτές πρέπει να μάθουν γρήγορα τη γλώσσα αυτής της πειθαρχίας¹⁰. Ο κάθε τύπος καρκίνου έχει μια διαφορετική αιτιολογία, παθοφυσιολογία, φυσική ιστορία και θεραπευτική πορεία. Ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και των συνδυασμών φαρμάκων, καθώς και των στοχευμένων παραγόντων, που προστίθενται στο θεραπευτικό σχήμα, είναι συγκληονιστικός. Στην ογκολογική ακτινοβολία, οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν οδηγήσει σε πιο καθορισμένη θεραπεία και μεγαλύτερη ανάγκη για εκπαίδευση των ασθενών. Πριν από μια δεκαετία, ένας νοσηλευτής ογκολογίας θα μπορούσε να γίνει ένας εμπειρογνώμονας σε μια από τις μορφές θεραπείας, όπως χειρουργικής, ιατρικής ή ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας. Τώρα οι ασθενείς συχνά λαμβάνουν ταυτόχρονες και διαδοχικές θεραπείες που απαιτούν δεξιότητες αξιολόγησης και διαχείρισης και για τους τρεις τρόπους¹¹. Οι νοσηλευτές έχουν τώρα υποειδικότητες, όπως νοσηλευτές παρηγορητικής φροντίδας, νοσηλευτές μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων και ούτω

καθεξής. Καθώς τα σχετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης τίθενται σε εφαρμογή, για τη διαχείριση της ραγδαίας αύξησης του αριθμού του καρκίνου που διαγιγνώσκεται, θα υπάρξει μεγαλύτερη ανάγκη για την εκπαίδευση των νοσηλευτών ογκολογίας¹². Παρά το γεγονός ότι ορισμένες χώρες απαιτούν από τους νοσηλευτές να έχουν συνεχείς εκπαιδευτικές πιστώσεις, αυτό δεν είναι το πρότυπο για όλες τις χώρες. Αυτό αφήνει μια έλλειψη στην περαιτέρω εκπαίδευση πάνω σε νεότερες μορφές θεραπείας.

Συμπεράσματα

Για το νοσηλευτή ογκολογίας, η καμπύλη μάθησης είναι απότομη. Η ενσωμάτωση των στοχευμένων θεραπειών στην πράξη, οι πρόοδοι σε συνδυασμό με την τυπική θεραπεία και η αύξηση της τεχνολογίας και η παροχή θεραπειών, σημαίνει ότι ο νοσηλευτής ογκολογίας πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένος για

τη φροντίδα αυτών των ασθενών. Οι νοσηλευτές ογκολογίας πρέπει να είναι σε θέση κριτικής σκέψης, να αναλύσουν, να στοχαστούν, να λύσουν το πρόβλημα, και να εφαρμόσουν τις γνώσεις υψηλού επιπέδου, οι οποίες είναι τεκμηριωμένες και βασισμένες στην έρευνα, και στις κλινικές αλληλεπιδράσεις με τους ασθενείς που χρειάζονται την φροντίδα τους.

Οι πρόοδοι στις πληροφορίες της τεχνολογίας, μπορούν να φέρουν εκπαιδευτικές ευκαιρίες σε νοσηλευτές σε όλο τον κόσμο, και να καθιερώσουν ομοιόμορφα την διαδικασία της εκπαίδευσης και την πιστοποιημένη νοσηλευτική πρακτική. Ο μελλοντικός νοσηλευτής ογκολογίας, θα πρέπει να αποκτήσει άνεση και ευελιξία με την τεχνολογία. Η δημιουργία ενός παγκόσμιου προηγμένου προγράμματος σπουδών στη νοσηλευτική ογκολογία, μπορεί να συμβάλει στη γεφύρωση του χάσματος μεταξύ των νοσηλευτών ογκολογίας παγκοσμίως.

REFERENCES

1. Oncology Nursing Society. Demographics report, as of April 20, 2008. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2008.
2. Mick J. Factors affecting the evolution of oncology nursing care. *Clin J OncolNurs*. 2008;12(2):307-13.
3. Gopal RL, Beaver K, Barnett T, et al. A comparison of the information needs of women newly diagnosed with breast cancer in Malaysia and the United kingdom. *Cancer Nurs*. 2005;28(2):132-40.
4. Anders R, Kunavikkikuk W. Nursing in Thailand. *Nursing and Health Sciences*. 1999;1:235-9.
5. World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. WHO/EDM/TRM/2002.1.
6. Eaton L. World cancer rates set to double by 2020. *BMJ*. 2003;326(7392):728.
7. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment 2005.
8. International Council of Nursing. Overview Paper 2006. Asia Workforce Forum. Manila: 2006.
9. Pearson A. The shortage of nurses: is it 'man-made'? *Int J NursPract*. 2004;10(4):143-4.
10. International Council of Nursing Asia Workforce Forum 2005.
11. Chen C. The Current Issues in Advanced Practice Nursing in Taiwan 2001.
12. Kamajian MF, Mitchell SA, Fruth RA. Credentialing and privileging of advanced practice nurses. *AACN Clin Issues*. 1999;10(3):316-36.

Χειρουργικά εργαλεία στην Αρχαία Ελλάδα

Κ. Θεοδοροπούλου, Ν. Γούβη

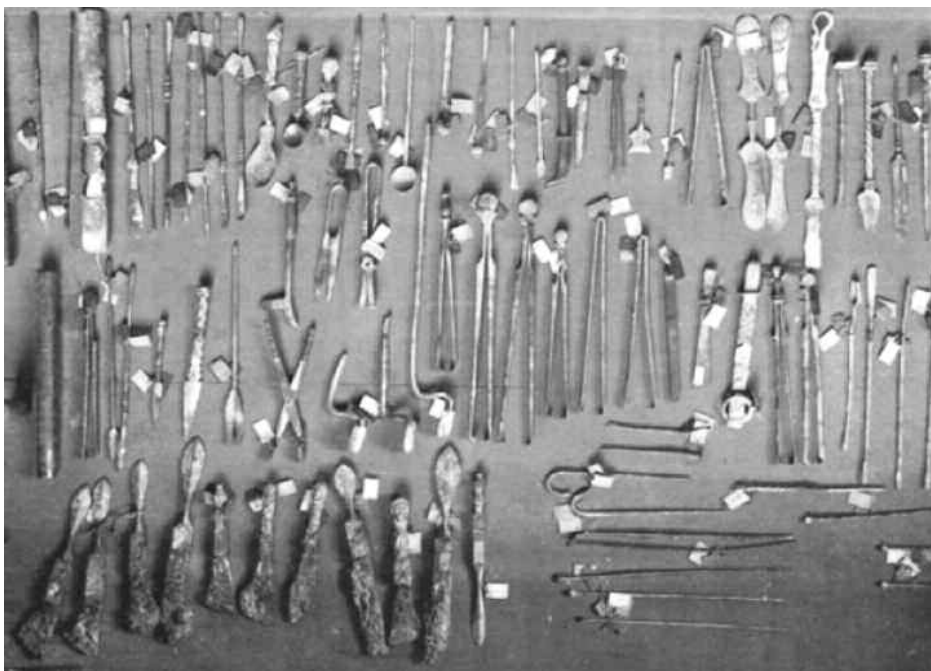
Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

Surgical tools in Ancient Greece

K. Theodoropoulou, N. Gouvi

Hellenic Society of Preventive Oncology

Τα αρχαία χειρουργικά εργαλεία δεν έχουν τίποτε να ζηλέψουν από τα σημερινά. Όπως και όλα τα αρχαία οικιακά εργαλεία, όταν λάβουν την πρακτική τελική τους μορφή, δεν χρειάζεται να αλλάξουν. Έτσι το νυστέρι έχει την ίδια μορφή. Τα πρώτα εργαλεία, που έχουμε βρει ήδη από το 1000 π.Χ., δηλαδή το κεφαλοτρύπανο του 2ου αιώνα π.Χ., που βρέθηκε στο Δίον, είναι πανομοιότυπο με το σημερινό, απλώς τότε ήταν χειροκίνητο, ενώ σήμερα είναι ηλεκτροκίνητο, απλώς το τρυπάνι είναι ακριβώς όμοιο, τα άγκιστρα είναι πανομοιότυπα, οι λαβίδες είναι όμοιες, οι ουροκαθετήρες απλώς άλλαξαν και έγιναν από πλαστικό, ενώ στην αρχαία εποχή έπαιρναν την μορφή της ουρήθρας και ήσαν από μολύβι η ορείχαλκο, μάλιστα όχι μόνον δεν έχουν τίποτα να ζηλέψουν, αλλά κληροδότησαν και μέχρι σήμερα τα αρχαία ονόματά τους. Ένα βλεφαροκάτοχο έχει το όνομά του από την Αρχαιότητα και παραμένει μέχρι σήμερα βρεφαροκάτοχο, η λαβίδα παραμένει και σήμερα λαβίδα, το νυστέρι το ίδιο, κρατούν τα ίδια ονόματα από τότε, όχι μόνον στην ελληνική γλώσσα αλλά και στην γαλλική, γερμανική και την αγγλική, όπου μεταφράζονται από τα λατινικά. Τα αρχαιότερα χειρουργικά εργαλεία βρέθηκαν στην Ναυπηλία της Αργολίδος, και μάλιστα σε έναν τάφο, που θα μπορούσε και θα θέλαμε πολύ να ήταν του Παλαμήδη, του ήρωα της Ιλιάδας. Πρόκειται για σπάνια ευρήματα και για τα πιο αντιπροσωπευτικά εργαλεία, που δείχνουν, ότι ήδη από τότε οι ιατροί έκαναν χειρουργικές επεμβάσεις και χρησιμοποιούσαν χειρουργικά εργαλεία, όπως και σήμερα.



Ένα εργαλείο, το οποίο είναι τελειοποιημένο ήδη στην Ομηρική εποχή, εξυπακούεται, ότι χρειάζεται εκατοντάδες χρόνια, για να φτάσει σε αυτήν την τέλεια μορφή. Και βεβαίως πριν από τον σίδηρο χρησιμοποιούσαν τον οψιδιανό, αλλή και αυτός ήταν ένα τέλειο μαχαιρίδιο, το οποίο έκοβε πάρα-πάρα πολύ λεπτά. Οψιδιανοί, που βρέθηκαν στον Άγιο Κοσμά, στον Άλιμο, έδειξαν, ότι μπορούσε να ξυριστεί κάποιος με αυτά, χωρίς να κοπεί. Οι οψιδιανοί αυτοί είναι του 8000 π.Χ.. Όσον αφορά στον σίδηρο, για να μπορέσεις να τον χρησιμοποιήσεις σε ξίφη και ασπίδες, όπως εκείνες οι καταπληκτικές ασπίδες του Αχιλλέα και του Αγαμέμνονα, πρέπει να έχεις δουλέψει τον σίδηρο για εκατοντάδες χρόνια, ίσως και χίλια. Σίγουρα όλα αυτά πάνε πολύ πίσω στον χρόνο, αλλή επειδή ο σίδηρος σκούριαζε με την υγρασία, έχουν χαθεί τα περισσότερα. Ως εκ τούτου βρίσκουμε πολύ περισσότερα στην Αίγυπτο, από ό,τι βρίσκουμε στις ελληνικές ανασκαφές.



Μητροσκόπιο της Αρχαιότητας. Τα αντίστοιχα σημερινά όργανα ελάχιστα διαφέρουν.

Η χρήση του οίνου στην Ιατρική της Αρχαιότητας

Κ. Θεοδωροπούλου, Ν. Γούβη

Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

The use of wine in Ancient Medicine

K. Theodoropoulou, N. Gouvi

Hellenic Society of Preventive Oncology

Οι αρχαίοι ιατροί χρησιμοποιούσαν τον οίνο, όχι το κρασί, ως αντισηπτικό. Η διαφορά μεταξύ κρασιού και οίνου είναι, ότι το κρασί προέρχεται από την ανάμειξη του με το νερό. **«Δος μοι κρᾶσιν οίνου»**, δηλαδή **«δώσε μου κρασί ανακατεμένο με νερό»**, έλεγαν στον ταβερνιάρη, αλλά αργότερα αυτή η φράση παρέμεινε στην καθομιλούμενη ως: **«δώσε μου κρασί»**. Ενώ η λέξη οίνος υπονοεί τον άκρατο οίνο, δηλαδή το ανόθευτο κρασί. Στην αρχαιότητα αραιώναν τον οίνο, και όλοι νομίζαμε μέχρι και πριν από 20 χρόνια, ότι το έκαναν, για να μην μεθύσουν. Σήμερα όμως αντιλαμβανόμαστε, ότι ο λόγος ήταν άλλιος χάρις στον Καναδό γιατρό Μίλερ, ο οποίος μας απέδειξε, ότι, εάν ανακατέψεις ένα μέρος κρασιού με εννέα μέρη νερού, τότε σκοτώνει τα κολλοβακτηρίδια, την σαλμονέλλα του τύφου και το δονάκιο της χολέρας. Έπρεπε όμως το μείγμα να παραμείνει τουλάχιστον 5-6



ώρες, και γι' αυτό προσερχόταν στο σπίτι ο τρικληνάριος, πριν μεσουρανήσει ο Ήλιος έτσι, ώστε μέχρι το βραδάκι να έχει αποηυμανθεί το νερό. Όλοι νομίζαμε, ότι το αλκοόλ, που έχει μέσα, δρούσε ως αντισηπτικό, αλλά όταν νερώσετε ένα κρασί, που έχει 15% αλκοόλ, θα σας μείνει το 1,5% αυτού του αλκοόλ. Δεν είναι λοιπόν το αλκοόλ, όπως απέδειξε ο Καναδός επιστήμων, που βοηθάει, αλλά είναι οι πολυφαινόλες, οι οποίες υπάρχουν μέσα στα κρασιά, τόσο στο λευκό, κυρίως όμως στο κόκκινο κρασί. Ως εκ τούτου οι φίλοι, που καλούσαν τότε στο σπίτι, δεν κινδύνευαν να πάθουν διάρροιες. Το λάδι και το κρασί χρησιμοποιήθηκαν και από τον Ιπποκράτη

αλλά και από τους μεταγενέστερους. Τοποθετούνταν επάνω στην πληγή του τραύματος, και μετά έριχναν κρασί και στον επίδεσμο, ώστε πάλι οι πολυφαινόλες να δράσουν ως αντισηπτικό. Για τον πυρετό χρησιμοποιούσαν τον λευκό οίνο, διότι είναι πολύ πιο ελαφρύς, πολύ πιο εύπεπτος από τον ερυθρό, είναι δροσερός, προσφέρει περισσότερες θερμίδες και η μεγάλη δόση του δημιουργεί πολύ λιγότερη τάση προς εμετό. Και η λέξη νερό άλλωστε προέρχεται από το **«νεαρὸν ὕδωρ»**, δηλαδή το φρέσκο ὕδωρ, **«δος μοι νεαρὸν ὕδωρ»**.

ΕΙΚΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ

Κ. Θεοδωροπούλου, Ν. Γούβη

ART DIRECTOR

Κ. Theodoropoulou, N. Gouvi

Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΜΙΑΣ ΜΥΚΗΝΑΪΚΗΣ ΝΕΚΡΟΠΟΛΗΣ

Ο Αρχαιολογικός χώρος της Βούντενης βρίσκεται στα βορειοανατολικά της πόλης των Πατρών, κοντά στο ομώνυμο χωριό. Ο χώρος αυτός αποτελεί μια μυκηναϊκή νεκρόπολη στην οποία έχουν ανασκαφεί μέχρι τώρα εβδομήντα οκτώ θαλαμοειδείς τάφοι που χρησιμοποιήθηκαν το χρονικό διάστημα 1600-1100 π.Χ. Ο μεγαλύτερος τάφος είναι ο τάφος 4, ο οποίος πιθανολογείται ότι ανήκει σε κάποιον άρχοντα εκείνης της εποχής. Αξιόλογος αριθμός τάφων δεν έχει ακόμη αποκαλυφθεί. Τα κτερίσματα που βρέθηκαν στους τάφους ήταν αντικείμενα καθημερινής χρήσης όπως κοσμήματα, εργαλεία, όπλα και σκεύη χρήσιμα στη ζωή και στο μεταθανάτιο ταξίδι. Τα περισσότερα ήταν ποικιλόμορφα αγγεία τα οποία προορίζονταν για υγρά. Ακόμα, δεν έλειπαν χάλκινα αντικείμενα και αγγεία. Σχετικά μικρός είναι ο αριθμός των όπλων και οι αρχαιολόγοι υποστηρίζουν ότι αυτό συμβαίνει καθώς πολλοί τάφοι συλήθηκαν σε διάφορες περιόδους. Στα βορειοδυτικά του χώρου αυτού, στο λόφο «Μπούρτζι» έχει εντοπιστεί η αρχαία πόλη, η οποία ταυτίζεται από τον ανασκαφέα κ. Λ. Κολώνα με την αρχαία πόλη της Μεσσήτιδας. Στον αρχαιολογικό χώρο της Βούντενης βρίσκονται πολλοί μυκηναϊκοί τάφοι. Σχεδόν από όλους τους τάφους έλειπαν τα



εσωτερικά ευρήματα όπως οι σκελετοί και τα αγγεία που ήταν αρχικά τοποθετημένα μέσα στους τάφους. Αυτό γίνεται διότι πολλή από αυτά βρίσκονται στο Αρχαιολογικό Μουσείο Πατρών, όπου τους παρέχεται μεγαλύτερη προστασία, ενώ κάποια έχουν σταλεί για ανάλυση. Ο αρχαιολογικός χώρος περιέχει 78 γνωστούς στους ερευνητές τάφους, για την καθημερινή φροντίδα και συντήρηση των οποίων είναι απαραίτητη η ύπαρξη τριών ή τεσσάρων ατόμων. Εντυπωσιακός είναι ο τρόπος με τον οποίο βρέθηκαν καθώς είχε αρχίσει έρευνα από τον αρχαιολόγο Κυπαρίσση πριν από τον πόλεμο του 1923 περίπου. Έπειτα ο χώρος ξεχάστηκε. Κάποιος ιδιοκτήτης το 1988 είχε αρχίσει να ανοίγει ένα δρόμο για το κτήμα του. Στη διάρκεια των εργασιών του έπεσε στην κορυφή του θαλάμου ενός τάφου. Το μηχάνημα έκοψε το θόλο από όπου μπήκαν κάποιοι μέσα και έκλεψαν τα υπάρχοντα του τάφου. Ο κ. Λάζαρος Κοιλώνας έστειλε από τη ΣΤ' Εφορεία Αρχαιοτήτων μια αρχαιολόγο, η οποία διαπίστωσε την ύπαρξη ενός μυκηναϊκού τάφου στην περιοχή. Έπειτα ο κ. Κοιλώνας δούλεψε στον τόπο και είδε ότι πρόκειται για πολλούς τάφους και όχι μόνο για έναν. Πρέπει τέλος να τονίσουμε ότι ο επισκέψιμος χώρος δεν είναι ένας συμβατικός αρχαιολογικός χώρος αλλά ένα πραγματικό «μυκηναϊκό πάρκο», όπως αναγράφει και η πινακίδα, με όλη τη σημασία της λέξης. Ακολουθώντας τα μονοπάτια που έχουν διαμορφωθεί για το σκοπό αυτό, μπορεί κανείς να περιηγηθεί το χώρο, να απολαύσει το φυσικό τοπίο στο οποίο καλλιεργούνται αμπέλια και ελιές όπως και πριν από 3500 χρόνια και να φτάσει ως τον μυκηναϊκό οικισμό που σήμερα ανασκάπτεται, όπου τον περιμένει μια εκπληκτική θέα.



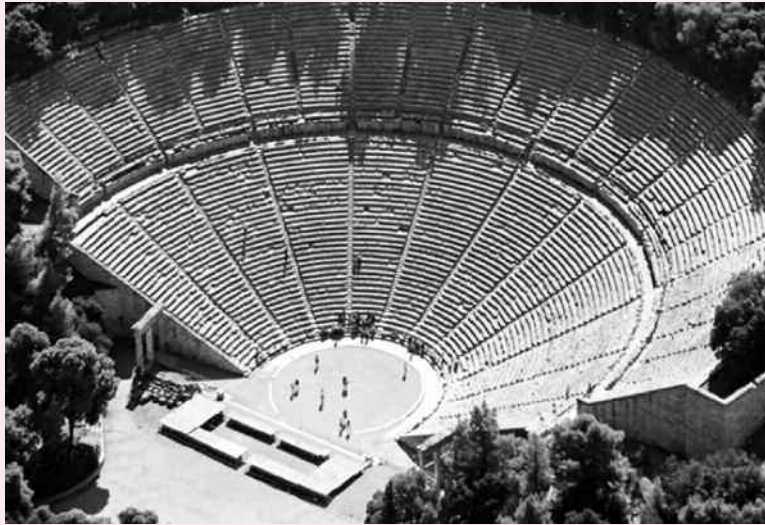
Η ΝΙΚΗ ΤΗΣ ΣΑΜΟΘΡΑΚΗΣ

Η Νίκη της Σαμοθράκης είναι μαρμάρινο γλυπτό αγνώστου καλλιτέχνη της ελληνιστικής εποχής που βρέθηκε στο ναό των «Μεγάλων Θεών» Καβείρων στη Σαμοθράκη, παριστάνει φτερωτή τη θεά Νίκη και εκτίθεται στο Μουσείο του Λούβρου από το 1884. Είναι μία από τις τρεις φτερωτές Νίκες που βρέθηκαν στο ναό της Σαμοθράκης. Οι άλλες δύο εκτίθενται η μιν πρώτη, που αποτελεί ρωμαϊκό αντίγραφο και το βρήκαν Αυστριακοί αρχαιολόγοι, στο μουσείο "Kunsthistorisches Museum" της Βιέννης και η δεύτερη, που βρέθηκε από την αμερικανική αποστολή του Karl Lehmann και της Phyllis Williams-Lehmann το 1949, στο αρχαιολογικό μουσείο της Σαμοθράκης. Ο Lehmann και η σύζυγός του βρήκαν αργότερα (το 1950) σε ανασκαφές και τμήματα του δεξιού χεριού της «Νίκης της Σαμοθράκης». Λίγους μήνες μετά το ίδιο ζευγάρι αρχαιολόγων εντόπισε και δάχτυλα του δεξιού χεριού της ίδιας Νίκης στο προαναφερόμενο αυστριακό μουσείο, που τα είχε ακαταχώρητα και δεν γνώριζε ότι ανήκαν σε εκείνη. Η δεξιά παλάμη της ανασυστάθηκε αποκαλύπτοντας ότι δεν κρατούσε σάλπιγγα όπως πολλοί πίστευαν μέχρι τότε και εκτίθεται επίσης στο Λούβρο, σε χωριστή βιτρίνα κοντά στο άγαλμα. Το άγαλμα βρέθηκε σε πολλά κομμάτια γιατί στα ελληνιστικά χρόνια οι καλλιτέχνες δούλευαν το γλυπτό τους σε πολλά κομμάτια εξαρχής, στην αρχαία Ελλάδα δούλευαν χωριστά μόνον το κεφάλι και τα άκρα που εξείχαν. Ο άγνωστος λοιπόν γλύπτης είχε επεξεργαστεί το έργο του κατά τμήματα και μετά το είχε ενώσει, οπότε στο σεισμό με την κατακρήμνιση του γλυπτού, αυτό έσπασε πολύ πιο εύκολα και σε πολλά σημεία. Το άγαλμα έχει ύψος 3,28 μ. (με τα φτερά) και 5,58 μ. με την πλήρη του πηλοίου πάνω στην οποία είναι τοποθετημένο σήμερα. Φιλοτεχνήθηκε σε λευκό παριανό μάρμαρο για να τιμήσει τη θεά Νίκη αθλή και μια ναυμαχία – δεν είναι βέβαιο ποια. Ήταν αφιερωμένο σε ναό της Σαμοθράκης και χρονολογείται μεταξύ και 220 και 190 π.Χ. – οι περισσότεροι συγκλίνουν στο 190 π.Χ. Σήμερα στο Μουσείο του Λούβρου το έχουν τοποθετήσει σε μια βάση και αυτή με τη σειρά της είναι στερεωμένη σε μαρμάρινη πλήρη πηλοίου. Στην αρχαιότητα εικάζεται ότι εκείνος που αφιέρωσε το έργο στο ναό της Σαμοθράκης (τόπο φημισμένο στην αρχαιότητα για την ιερότητά του) είχε δώσει παραγγελία να σχεδιαστεί ένα μικρό σύμπλεγμα θεάς και πηλοίου.



ΑΡΧΑΙΟ ΘΕΑΤΡΟ ΕΠΙΔΑΥΡΟΥ

Εμια χαράδρα, το 340 π.Χ., ο αργεῖος αρχιτέκτονας Πολύκλειτος ο Νεότερος ἔκτισε, σύμφωνα με τον Πausανία, το θέατρο της Επιδαύρου. Από όλα τα αρχαία θέατρα το θέατρο της Επιδαύρου είναι το ωραιότερο και το καλύτερα διατηρημένο. Προορισμένο για τη διασκέδαση των ασθενών ἔχει χωρητικότητα 13.000 θε-



ατών. Χωρίζεται σε δύο μέρη. Ένα των 21 σειρών καθισμάτων για το λαό και το κάτω, από 34 σειρές καθισμάτων, για τους ιερείς και τους ἄρχοντες. Η θαυμάσια ακουστική του, ἀλλὰ και η πάρα πολύ καλή κατάσταση στην οποία διατηρείται συντέλεσαν στη δημιουργία του φεστιβάλ Επιδαύρου, θεσμός που ἔχει ξεκινήσει εδώ και πολλὰ χρόνια. Στην Επίδαυρο ἔχει εμφανιστεῖ εκτός από τους μεγαλύτερους Ἑλληνας ηθοποιούς ὡπως ο Αλέξης Μινωτής, ο Θάνας Κωτσόπουλος, η Άννα Συνοδινού, ο Θανάσης Βέγγος κ.ά. και η διάσημη Ἑλληνίδα σοπράνο Μαρία Κάλλης.

Οι ανασκαφές της Επιδαύρου ἔγιναν από τον Π. Καββαδία και κράτησαν από το 1881 μέχρι το θάνατό του. Τις ανασκαφές ἀνέλαβε η Αρχαιολογική Εταιρεία. Σημαντικό ρόλο στην πορεία των ανασκαφών ἔχει η ἀφιλοκερδής προσφορά των κατοίκων του Λυγουριού, οι οποίοι εκτός από την εργασία που προσέφεραν, παραχώρησαν ἀφιλοκερδῶς τα κτήματα τους που βρίσκονταν πλησίον του Αρχαιολογικού χώρου. Ο πρώτος χώρος που ἀντικρύζει ο επισκέπτης, ἄμα φτάσει στο ιερό, είναι τα προπύλαια. Τα προπύλαια, που η κατασκευή τους ἀνάγεται στους μυκηναϊκούς χρόνους, ἦταν κτίσμα που το ἀποτελοῦσαν δυο στοές με 6 κίονες η καθεμιά. Της μιας ἦταν ἰωνικού και της ἄλλης κορινθιακού ρυθμού. Το δεύτερο κτίσμα είναι ο ναός του Ασκληπιοῦ, που το κτίσιμό του κράτησε 5 ολόκληρα χρόνια. Είναι ναός δωρικού ρυθμού μέσα στον ὁποῖον υπήρχε και



το κατασκευασμένο από τον Πάριο καλλιτέχνη Θρασυμήδη ἀγαῖμα του θεοῦ. Πίσω ἀκριβῶς από το ναό, βρίσκεται η Θόλος, που ἦταν και το περιφημότερο κτίριο του ιεροῦ. Ακολουθοῦν και ἄλλα κτίσματα, ὡπως το ἄβατο, ο οἶκος των ἱερέων, οι ναοί για την Ἄρτεμη, το ιερό του Απόλλωνα και τέλος το θέατρο.

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 αστείων 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-Μύκκτας, 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 μύκκτας. Συνιστάται να συμπεριλάβετε στη διατροφή σας τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα για να αφαιρέσει τον καρκίνο-μύκκτα από το σώμα σας: μηλόξιδο, σκόρδο, σόδα, Essence τσαγιών.
- 7) Αύξηση των επιπέδων της νιασίνης (βιταμίνη B3) για την επανερργοποίηση του κύκλου του Krebs κυττρικού 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 κυττρικού οξέος των κυττάρων του σώματος σπάει ή απομειώνεται, και το κύτταρο επανέρχεται στην γλυκόλυση ή τη ζύμωση της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας, προκαλώντας την ανάπτυξη του καρκίνου. Ο Δρ Abram Hoffer, ο επικεφαλής του τμήματος της ψυχιατρικής σε ένα μεγάλο νοσοκομείο του Καναδά, προτείνει μείωση, αλλιώς όχι εξάλειψη, του κρέατος και των ψαριών, και αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών, ιδιαίτερα ωμών.
- 8) Επαναηλεκτροποίηση 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 περι-

βάλλον 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, τρογγυλών τραπέζιων, κατά την κρίση της Σύμβασης.

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, Ορειβάσιου 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 τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφημένη σύντμησης 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 εξηγηματικό 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 εξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύμβαση 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.

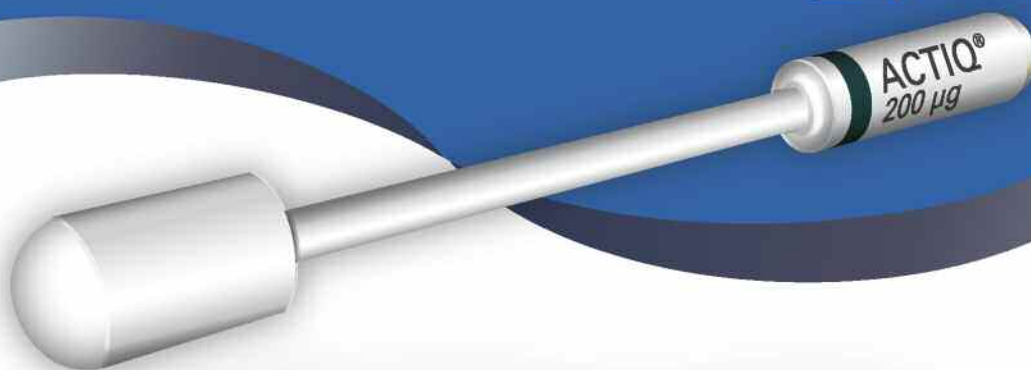
12ο χλμ., Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712

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

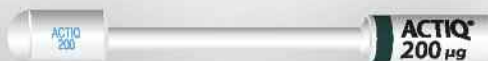
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2828812

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 τεθεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιφέρει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. 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 ελαφρό ιριδίον, άχρωμο προς υαρό κίτρινο υγρό. **Ποιότητα και ποσότητα σύνθεσης:** Ένα φιαλίδιο 14 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Μετά από την αραίωση, 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 αντισώμα IgG1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωθήσεις κινεζικού κρικτιού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στην περτουζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προκειμένου να βελτιωθεί η κληρονομικότητα 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 σχετιζόταν με μεγαλύτερη επίπτωση συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVSD) ή μείωσης 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) ≤ 50% πριν από τη θεραπεία, προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), μείωσης 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 χρεώνει τη θεραπεία ή η αβριοσυστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακκίνες ή > 360 mg/m² δοσορρυθμικής ή άλλης αντιστοίχης. 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 μονάδες ≥ 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 βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περισσότερο, θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερη ή διακοπή του Perjeta και της τραστοζουμάμπης εκτός αν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται 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 αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Το Perjeta πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση 4ου βαθμού από NCI-CTCAE αντιδράσεων υπερευαίσθησης (αναφυλαξία), βρογχόσπασμου 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 κατώτατος αριθμός των ουδετεροφίλων των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες) με Perjeta και του ασθενούς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η υψηλότερη επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς με Perjeta μπορεί να σχετίζεται με την υψηλότερη επίπτωση βλεννογονιτίδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ευεχόμενο 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 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. Επρόκειτο 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 συγχρονισμένους 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 (≥ 1/10) - Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) - Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) - Σπάνιες (≥ 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	Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ρινοφαρυγγίτιδα	Παραουλίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία ^a Ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Αναμία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαίσθηση/ αναφυλακτική αντίδραση ^b Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση/σύνδρομο απελευθέρωσης κυττοκινών ^c		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη ^d		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία ^e , Ζάλη, Δυσμετρία		
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια		

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

^aΠερίλαμβάνει ανεπιθύμητες αντιδράσεις με θανατηφόρο έκβαση, [†] εξαιρετικής της εμπύρετης ουδετεροπενίας, της ουδετεροπενίας, της λευκοπενίας, της αυξημένης δακρύρροιας, της διάμεσης πνευμονοπάθειας, της παραουλίτιδας 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 θεωρήθηκε απαραίτητος ότι σχετίζονται αιτιατά με το Perjeta κατά τον ερευνητή. Τα πολύ συχνά συμβάντα (αναφέρθηκαν σε ≥ 10% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta ως μονοθεραπεία) σημειώθηκαν στον Πίνακα με ένα "+"· Η υπερευαίσθηση/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μία ομάδα όρων. ^g 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 λωμώδους 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) περιγράφηκε 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, εξάσθησις, 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, δυσμετρία, υπερευαίσθηση, μυαλγία και έμετος. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συνολική συχνότητα των συμβάντων υπερευαίσθησης/αναφυλαξίας (μη συμπεριλαμβανομένων των οξείων 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 ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσας ή ελαφρώς δοσεταζέλης. **Εμπύρετη ουδετεροπενία:** Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφανίστηκε 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 διάμεση 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 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 ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (85,9% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων 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. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

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

Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου: 25 Απριλίου 2014
Λεπτομερής πληροφοριακή 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 δηλητηρίασης: 2107793777.
Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από Ιατρού με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία. Ποσοστό κάλυψης από τα ασφαλιστικά ταμεία 100%.
Για το πλήρες κείμενο της Π.Π.Π., παρακαλούμε απευθυνθείτε στη Roche (Hellas) A.E. Αλαμάνος 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική.

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειας. 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. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε δισκίο περιέχει 240 mg βεμουραφενίμπης (ως προϊόν συγκολλητικής 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 εκφράζουν 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 κακοήθες 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 ρωσινόφιλα 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 δικην ριθιδίου (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, ιρίτιδας και απόφραξης φλέβας του αμφιβλαστροειδούς. Παρακολουθήστε τους ασθενείς σε τακτική βάση για οφθαλμολογικές αντιδράσεις. **Δερμικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (cuSCC):** Έχουν αναφερθεί περιστατικά δερματικού SCC (συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων που κατηγοριοποιούνται ως κερατοακάνθωμα ή μικτός υπότυπος κερατοακάνθωματος) 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 στις οποίες οι 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 πύελου (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 κακόηθες μελάνωμα: Έχει αναφερθεί η ύπαρξη νέων πρωτοπαθών κακοήθων μελανωμάτων σε κλινικές δοκιμές. Τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν με εκτομή και οι ασθενείς συνέχισαν 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 Κακοήθειες:** Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η βεμουραφενίμπη ενδέχεται να προκαλέσει εξέλιξη σε κακοήθεις όγκους που σχετίζονται με μεταλλάξεις RAS (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αξιολογητέ προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους πριν από τη χορήγηση της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με προϋπάρχοντα ή συυπάρχοντα κακοήθη 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 χολερυθρίνη, 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 υπερχολερυθριναιμία 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 μία παρατεταμένη χρονική περίοδο (μερικών εβδομάδων). Επιπλέον, συνιστάται παρακολούθηση του ΗΚΓ κάθε μήνα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών. **Νεφρική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια έως 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. **Φωτοευαισθησία:** Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε ήπια έως σοβαρή φωτοευαισθησία 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. Η ανεπιθύμητες ενέργειες από φωτοευαισθησία 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 αντιυψηλολιπιδίων. Θα πρέπει να εξεταστούν πιθανές τροποποιήσεις της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP1A2 ή του CYP3A4, βάσει των θεραπευτικών παραθύρων προ της συγχορήγησης με βεμουραφενίμπη. Επιδείξετε τη δέουσα προσοχή και εξετάστε την πιθανότητα επιπρόσθετης παρακολούθησης της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά τη συγχορήγηση βεμουραφενίμπης και βαρφαρίνης. **Επίδραση λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων στη βεμουραφενίμπη:** Η φαρμακοκινητική της βεμουραφενίμπης μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που αναστέλλουν ή επηρεάζουν την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) (π.χ. βεραπαμίλη, κλαριθρομυκίνη, κυκλοσπορίνη, ριτοναβίρη, κινιδίνη, δρονεδρόνη, αμιδαρόνη, ιπρακοναζόλη, ραλοξαζίνη). Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγών της Ρ-gp, της γλυκουρονίδωσης, του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φανιτοΐνη ή βαλασαμόχορτο (υπερισίνη)) θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατόν. Θα πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας με μικρότερο επαγωγικό δυναμικό ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητά της βεμουραφενίμπης. **Ταυτόχρονη χορήγηση με ipilimumab:** Σε μία μελέτη φάσης I, αναφέρθηκαν συμπτωματικές βαθμού 3 αυξήσεις των τρανσαμινάσεων (ALT/AST > 5 x ULN) και της χολερυθρίνης (ολική χολερυθρίνη > 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 φωτοευαισθησίας, ναυτία, αλωπεκία και κνησμός. Το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (cuSCC) αναφέρθηκε πολύ συχνά και ως επί το πλείστον αντιμετωπίστηκε 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 οργάνου 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 τυχαιοποιημένης 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 προηγούμενως 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 μετά 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.

Πίνακας 3: Αντιψύμψητες αντιδράσεις φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με βεμουραφενίμπη σε μελέτες φάσης II ή φάσης III και αντιδράσεις* που προέρχονται από αναφορές ασφάλειας σε όλες τις κλινικές δοκιμές* και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Θυλακίτιδα		
Νεοπλασμάτα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Δερματικό SCC ^(*) , σμηγματοροϊκή κεράτωση, θήλωμα του δέρματος	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, νέο πρωτοπαθές μελάνωμα [†]	Μη δερματικό SCC ^{**}	Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία [‡]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, δυσγευσία	Παράλυση VII νεύρου, ζάλη	Περιφερειακή νευροπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ραγοειδίτιδα	Απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς	
Αγγειακές διαταραχές			Αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσωθωράκιου	Βήχας			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική βλάβη ^{††}	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, ακτινική κεράτωση, εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός, υπερκεράτωση, ερύθημα, αλωπεκία, ξηροδερμία, έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία	Σύνδρομο παλαμο-πελμπαίσις ερυθροδυσαιθησίας, υποδερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του οξέδους ερυθρίματος), τριχώδης κεράτωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^(§) , σύνδρομο Stevens-Johnson ^(§)	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα ^{**}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία	Αρθρίτιδα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, εξασθένηση			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) ^(§)	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ^(§) , αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^(§) , αυξημένη χολερυθρίνη ^(§) , μείωση σωματικού βάρους, επιμήκυνση QT	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ^(§)	

*Αντιδράσεις που προέρχονται από αναφορές ασφάλειας σε όλες τις κλινικές δοκιμές. [†] Αντιδράσεις που προέρχονται από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. [‡] Εξέλιξη προϋπάρχουσας χρόνιας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας με μετάλλαξη –NRAS.

[§] Η απώδυνη σχέση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και της ανεπιθύμητης ενέργειας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων^(§): Οι διαταραχές των ηπατικών ενζύμων που αναφέρθηκαν στην κλινική μελέτη φάσης III αναφέρονται παρακάτω ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους παρουσιάστηκε μεταβολή των ηπατικών ενζύμων από την αρχική τιμή σε βαθμού 3 ή 4 παθολογική τιμή: · Πολύ συχνές: γ-γλουταμυλτρανσφεράση · Συχνές: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη · Όχι συχνές: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Δεν αναφέρθηκαν αυξήσεις στο βαθμό 4 για τις αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αλκαλική φωσφατάση ή τη χολερυθρίνη. **Ηπατική βλάβη^(§):** Με βάση τα κριτήρια για την προκαλούμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, τα οποία αναπτύχθηκαν από μία διεθνή ομάδα εργασίας εμπειρογνομών κλινικών ιατρών και επιστημόνων, η ηπατική βλάβη ορίστηκε ως οποιαδήποτε από τις ακόλουθες παθολογικές εργαστηριακές τιμές: · $\geq 5x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN) για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) · $\geq 2x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN) για την αλκαλική φωσφατάση (ALP) (χωρίς άλλη αιτιολογία για αύξηση της ALP) · $\geq 3x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN) για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) με ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης $> 2x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN). **Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο^(§) (cuSCC):** Έχουν αναφερθεί περιστασιακά δερματικό SCC σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη. Η επίπτωση του δερματικού SCC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία βεμουραφενίμπης στις διάφορες μελέτες ήταν περίπου 20%. Η πλειονότητα των εκτομών αξιολογήθηκε από ανεξάρτητο κεντρικό δερματολογικό εργαστήριο και ταξινομήθηκαν ως υποτύπος SCC-κερατοακανθώματος ή με μικτά χαρακτηριστικά κερατοακανθώματος (52%). Οι περισσότερες αλλοιώσεις που ταξινομήθηκαν ως "άλλες" (43%) ήταν καλοήθεις δερματικές αλλοιώσεις (π.χ. κοινή μυρμηκία, ακτινική κεράτωση, καλοήθης κεράτωση, κύστη/καλοήθης κύστη). Το δερματικό SCC συνήθως εμφανίζεται στην αρχή της θεραπείας με διάμεσο χρόνο πρώτης εμφάνισης 7 έως 8 εβδομάδες. Από τους ασθενείς στους οποίους εμφανίστηκε δερματικό SCC, περίπου το 33% είχε >1 συμβάν με διάμεσο χρόνο μεταξύ των συμβάντων τις 6 εβδομάδες. Τα περιστασιακά δερματικό SCC συνήθως αντιμετωπίζονται με απλή εκτομή, ενώ γενικά οι ασθενείς συνέχιζαν τη θεραπεία χωρίς τροποποίηση της δόσης (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Μη δερματικό καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (non-cuSCC):** Έχουν αναφερθεί περιστασιακά μη δερματικό SCC σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη ενώ συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές. Η παρακολούθηση για μη δερματικό SCC θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται στην παρ. Ειδικές προφυλάξεις. **Νέο πρωτοπαθές κακόηθες μελάνωμα:** Έχει αναφερθεί η ύπαρξη νέων πρωτοπαθών κακοήθων μελανωμάτων σε κλινικές μελέτες. Τα περιστασιακά αυτά αντιμετωπίστηκαν με εκτομή και οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία τους χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η παρακολούθηση για τυχόν δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται στην παρ. ειδικές προφυλάξεις. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας^(§):** Αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις

υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης και αναφυλαξίας, που σχετίζονται με τη βεμουραφενίμπη. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson, γενικευμένο εξάνθημα, ερύθημα ή οίδημα. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Δερματολογικές Αντιδράσεις^(§):** Σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης στη βασική κλινική δοκιμή. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματολογική αντίδραση, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά. **Επιμήκυνση διαστήματος QT:** Η ανάλυση κεντροποιημένων δεδομένων ΗΚΓ από υπό μελέτη ανοικτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη Φάσης II για το διάστημα QT, σε 132 ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη 960 mg δύο φορές ημερησίως (NP22657) κατέδειξε μία επιμήκυνση του διαστήματος QTc που εξαρτάται από την έκθεση. Η μέση επίδραση στο QTc παρέμεινε σταθερή μεταξύ των 12-15 ms πέρα από τον πρώτο μήνα θεραπείας, ενώ η μεγαλύτερη επιμήκυνση του διαστήματος QTc (15,1 ms, ανώτερο 95% CI: 17,7 ms) παρατηρήθηκε εντός των πρώτων 6 μηνών (n=90 ασθενείς). Δύο ασθενείς (1,5%) ανέπτυξαν απόλυτες τιμές QTc που σχετίζονται με τη θεραπεία > 500 ms (CTC Βαθμός 3), και μόνο ένας ασθενής (0,8%) εμφάνισε μεταβολή του QTc από την αρχική τιμή >60 ms (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Ειδικό πληθυσμό: Ηλικιωμένοι:** Στη μελέτη φάσης III, ενενήντα τέσσερις (28%) από τους 336 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα που έλαβαν θεραπεία βεμουραφενίμπης ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί να έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού SCC, μειωμένης όρεξης και καρδιακών διαταραχών. **Φύλο:** Στη διάρκεια κλινικών δοκιμών με βεμουραφενίμπη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες ήταν το εξάνθημα, η αρθραλγία και η φωτοευαισθησία. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Ελλάδα, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 , Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> Κύπρος, Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου: 26 Ιουνίου 2014 Λεπτομέρη πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/> N.T.: € 1660,35 - Α.Τ.: € 2030,60 Ποσοστό Κάλυψης Από τα Ασφαλιστικά Ταμεία 100%. Περιορισμένη ιατρική συνηγορία. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου, υπό την παρακολούθηση ιατρού**

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 τηλεφωνικώς (+30 210 6166100).

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν αρθραλγία, κόπωση, εξάνθημα και αντίδραση φωτοευαισθησίας¹. 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 περιλαμβάνεται στις σελίδες 71, 72. 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 ανπρωσωπεύουν 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 92 688 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

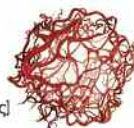
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από την εταιρεία Roche Hellas A.E., κατόπιν αιτήσεως

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.

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]



AVASTIN®

bevacizumab

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑ