

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Του καρκίνου	193
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Καρδιοτοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων Θεόδωρος Σ. Μπισχιγιώτης	195
Καρκίνος παγκρέατος: Απο την μοριακή βιολογία στην συστηματική αντιμετώπιση Ε. Μπριασούλης, Χ. Ανδρεάδης	204
Μοριακό και ανοσοβιολογικό υπόστρωμα της λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr και η σημασία του στην καρκινογένεση του ρινοφάρυγγα Χ. Καρανικιώτης	227
ΠΡΟΣΩΠΟΓΡΑΦΙΕΣ	
Συνέντευξη με τον Δ.Β Ραζή Νικόλαος Καρθούνης	235
ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ	
Αποακετυλάσες: Ελεγκτές της γονιδιακής έκφρασης στον καρκίνο Νικόλαος Α. Παπανικολάου	239
ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ	
Εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών στα πλαίσια της κλινικής έρευνας Γρηγόρης Β. Οικονόμου, Χαράλαμπος Π. Καλόφανος	248
ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	
Συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους των όρχεων κλινικού σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής Δ. Μουρατίδου, Χ. Ανδρεάδης, Κ. Γεννατάς, Ι. Σιδηρόπουλος, Ν. Διαμαντόπουλος, Χ. Ζαβός, Α. Μπούτης, Π. Γεωργίου	258
Εντερική ή Παρεντερική Διατροφή μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις πεπτικού για καρκίνο Β. Αλιβιζάτος, Π. Αθανασόπουλος, Ν. Μακρής, Ν. Καραγεώργος	266
Χορήγηση του συνδυασμού Γεμισιταμπίνης και Ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει θεραπεία με ταξάνες και ανθρακνυκλίνες: Μια πολυκεντρική μελέτη φάσης II Β. Μποξιονέλου, Σ. Αγγελάκη, Χ. Κουρούσης, Α. Αρδαβάνης, Κ. Καλμπάκης, Κ. Μαλάς, Ν. Μαλάμος, Α. Αλεξόπουλος, Ε. Τσελεπατιώτης, Β. Γεωργούλια	272
ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ	279
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	283
Οδηγίες για τους συγγραφείς	285



FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 2(B), Issue 3/4, July - December 2003

ISSN 1107-5384

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

Περίοδος Β, Τόμος 2, Τεύχος 3/4 • Ιούλιος - Δεκέμβριος 2003



BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

President: V. Georgoulas
Vice President: D. Bafaloukos
Secretary: G. Aravantinos
Special Secretary: E. Briasoulis
Treasurer: A. Bamias
Members: Th. Giannakakis
N. Malamos

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

Πρόεδρος: Β. Γεωργούλιας
Αντιπρόεδρος: Δ. Μπαφαλιούκος
Γενικός Γραμματέας: Γ. Αραβαντινός
Ειδικός Γραμματέας: Ε. Μπριασούλης
Ταμίας: Α. Μπάμιας
Μέλη: Θ. Γιαννακάκης
Ν. Μαθάμος

EDITORIAL BOARD

Editor in chief: E. Briasoulis
Associate Editor: E. Linardou
Secretary: Ch. Andreadis

Members of the Board

A. Ardavanis	S. Droufakou
I. Varthalitis	M. Xidakis
M. Vaslamatzis	Ch. Panopoulos
N. Karvounis	S. Rigatos
D. Mavroudis	Ch. Christodoulou
A. Bamias	

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Ε. Μπριασούλης
Αναπληρωτής: Ε. Λινάρδου
Γενικός Γραμματέας: Χ. Ανδρεάδης

Μέλη

A. Αρδαβάνης	Σ. Ντρουφάκου
I. Βαρθαλίτης	Μ. Ξυδάκης
Μ. Βασιλαματζίης	Χ. Πανόπουλος
N. Καρβούνης	Σ. Ρηγάτος
Δ. Μαυρουδής	Χ. Χριστοδούλης
A. Μπάμιας	

*Quarterly official publication
of Hellenic Society of Medical Oncology*

Address for correspondence:
HESMO, 105 Alexandras Av., 4th floor
Tel./Fax: 210 6457971, E-mail: hesmo@otenet.gr

Publisher:
"EPSILON", 4 Papadiamantopoulou Str., Athens 11528
Tel.: +30 2107254360-2, Fax: +30 2107254363
e-mail: epsilonb@hol.gr

Press:
TECHNOGRAMMA, Tel.: +30 2106000643 - Fax: +30 2106002295

Ιδιοκτησία - Σύνταξη:
Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος
Διεύθυνση για αλληλογραφία - Γραμματεία:
Ε.Ο.Π.Ε. Λεωφόρος Αιεξάνδρας 105, 4ος όροφος
Τηλ.: 210 6457971 E-Mail: hesmo@otenet.gr

Εκδότης:
"ΕΨΙΛΟΝ", Παπαδιαμαντοπούλου 4
115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7254360-2 - Fax: 210 7254363
e-mail: epsilonb@hol.gr

Εκτύπωση:
TECHNOGRAMMA, Τηλ.: 210 6000643 - Fax: 210 6002295

Περιεχόμενα

Του καρκίνου	193
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Καρδιοτοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων	195
<i>Θεόδωρος Σ. Μπισχιγιώτης</i>	
Καρκίνος παγκρέατος: Απο την μοριακή βιολογία στην συστηματική αντιμετώπιση	204
<i>Ε. Μπριασούλης, Χ. Ανδρεάδης</i>	
Μοριακό και ανοσοβιολογικό υπόστρωμα της λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr και η σημασία του στην καρκινογένεση του ρινοφάρυγγα	227
<i>Χ. Καρανικιώτης</i>	
ΠΡΟΣΩΠΟΓΡΑΦΙΕΣ	
Συνέντευξη με τον Δ.Β Ραζή	235
<i>Νικόλαος Καρθούνης</i>	
ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ	
Αποακετυλάσες: Ελεγκτές της γονιδιακής έκφρασης στον καρκίνο	239
<i>Νικόλαος Α. Παπανικολάου</i>	
ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ	
Εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών στα πλαίσια της κλινικής έρευνας	248
<i>Γρηγόρης Β. Οικονόμου, Χαράλαμπος Π. Καλόφωνος</i>	
ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	
Συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους των όρχεων κλινικού σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής	258
<i>Δ. Μουρατίδου, Χ. Ανδρεάδης, Κ. Γεννατάς, Ι. Σιδηρόπουλος, Ν. Διαμαντόπουλος, Χ. Ζαβός, Α. Μπούτης, Π. Γεωργίου</i>	
Εντερική ή Παρεντερική Διατροφή μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις πεπτικού για καρκίνο	266
<i>Β. Αλιβιζάτος, Π. Αθανασόπουλος, Ν. Μακρής, Ν. Καραγεώργος</i>	
Χορήγηση του συνδυασμού Γεμισιταμπίνης και Ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει θεραπεία με ταξάνες και ανθρακυκλίνες: Μια πολυκεντρική μελέτη φάσης II	272
<i>Β. Μποζιονέλου, Σ. Αγγελάκη, Χ. Κουρούσης, Α. Αρδαβάνης, Κ. Καλμπάκης, Κ. Μαλάς, Ν. Μαλάμος, Α. Αλεξόπουλος, Ε. Τσελεπατιώτης, Β. Γεωργούλιας</i>	
ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ	279
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	283
Οδηγίες για τους συγγραφείς	285

Contents

To the cancer	193
REVIEWS	
Cardiotoxicity of chemotherapy	195
<i>T.S. Bishiniotis</i>	
Pancreatic cancer. From Molecular biology to systemic treatment	204
<i>E. Briassoulis, C. Andreadis</i>	
Molecular immunological basis of EBV infection in nasopharyngeal carcinoma	227
<i>H. Karanikiotis</i>	
PORTRAITS	
D. Razis	235
<i>N. Karvounis</i>	
MOLECULAR ONCOLOGY PAGES	
Deacetylases: the gene expression regulators	293
<i>N.A. Papanikolaou</i>	
SPECIAL ARTICLE	
Assessing quality of life of cancer patients in the context of clinical trials	248
<i>G. Iconomou, H.P. Kalofonos</i>	
ORIGINAL REPORTS	
Adjuvant chemotherapy in patients with high risk of relapse clinical stage I	258
non-seminomatous testicular tumors	
<i>D. Mouratidou, C. Andreadi, K. Gennatas, J. Sidiropoulos, N. Diamantopoulos, C. Zavos,</i>	
<i>A. Boutis, P. Georgiou</i>	
Enteral or parenteral nutrition in cancer patients after major gastrointestinal surgery	266
<i>V. Alivizatos, P. Athanasopoulos, N. Makris, N. Karageorgos</i>	
Gemcitabine plus Irinotecan combination in breast cancer patients previously treated	272
with taxanes and anthracyclines. A multicenter phase II trial	
<i>V. Mpozionelou, S. Aggelaki, Ch. Kourousis, A. Ardavanis, K. Kalmpakis, K. Malas, N. Malamos,</i>	
<i>A. Aleksopoulos, E. Tselepatiotis, V. Georgoulas</i>	
STEPPING	279
CALENDAR	283
Guidelines for authors	285

Του καρκίνου

Είσαι η σωματοποίηση κάποιου κακού. Ίσως κάποιας συμπεριφοράς ανεξήγητης και αφύσικης, που κάποτε υποχρεώθηκα να κάνω. Ή κάποιου πράγματος που στερήθηκα. Είσαι η αποπληρωμή από κάποιο ζόρι που τράβηξα: από κάποια αγωνία ή κάποια απογοήτευση. Είσαι η εκδίκηση της φύσης για κάποτε που την περιφρόνησα.

Κρύβεσαι ύπουλα κάπου στο σώμα μου. Σα βρυκόλακας θρέφεσαι από τους χυμούς μου, ρουφώντας τη ζωή από μέσα μου. Κυκλοφορείς στο αίμα μου. Αλλάζεις μορφές. Μετακινείσαι. Μεθίστασαι. Είσαι η ανεξέλεγκτη από τον οργανισμό μου παραγωγή κυττάρων. Αναπτύσσεσαι επειδή υπάρχει στο DNA μου βλάβη ανεπανόρθωτη. Τη βλάβη ενδεχομένως την κληρονόμησα, αλλά είναι πιο πιθανό να τη δημιούργησα εγώ ο ίδιος. Με κάποιες κακές συνήθειες, όπως το τσιγάρο, ή με κάποιες χαμένες προσδοκίες. Μπορεί να φταίει και το περιβάλλον. Περιβάλλον ανθυγιεινό, μολυσμένο από εκπομπές βλαβερών αερίων, λέξεων, πράξεων, συμπεριφορών. Περιβάλλον περιρρέουσας αδιαφορίας. Περιβάλλον όπου ο καθείς караδοκεί μ' ένα στιλέτο να το χώσει στην πλάτη του διπλανού του.

Είμαι ο οικοδεσπότης και ταυτόχρονα το έδεσμα. Εσύ είσαι ο απρόσκλητος επισκέπτης, που ήρθες να δειπνήσεις στο σώμα μου και από το σώμα μου. Είσαι ο αετός του Δία, που ήρθες να κατασπαράξεις τα σωθικά μου, όπως κατασπάραζες καθημερινά το συκώτι του Προμηθέα. Εκείνος είχε αποκούμπι τις Ωκεανίδες. Έμειναν μαζί του μέχρι το τέλος, μέχρι που καταποντίστηκαν μαζί του στα Τάρταρα. Ο καθείς και η Ωκεανίδα του και δυστυχείς όσοι τη στερούνται.

Προάγεις το ρατσισμό. Τα θύματά σου, στα μάτια των άλλων δεν είναι παρά μελλοθάνατοι. Δηλαδή μισοπεθαμένοι. Δηλαδή άχρηστοι ως σύμμαχοι και ακίνδυνοι ως αντίπαλοι. Δηλαδή περιθωριακοί. Ποιος δίνει σημασία σε κουθέντες μελλοθάνατου; Ποιος εργοδότης τον προσλαμβάνει; Ποιος προϊστάμενος τον προάγει; Ποιος ασφαλιστής τον ασφαλίζει; Προάγεις το στερεότυπο ότι καλύτερα κλέφτης παρά καρκινοπαθής.

Προάγεις την καχυποψία, πως τα λόγια αγάπης, που ζεσταίνουν την καρδιά, δεν είναι όλα απ' αγάπη. Πως μερικά προσποιούνται την αγάπη, αλλά είναι από λύπηση, από συμπόνια, ίσως και από παλιές ενοχές. Το να θεωρείται κάποιος αξιολύπητος είναι δοκιμασία για τον εγωισμό του και γι' αυτό προσποιείται, με τη σειρά του, ότι δεν καταλαβαίνει την προσποίηση. Μέσα απ' τις δοκιμασίες όμως πετυχαίνεται η ωριμότητα. Και όσο για τη συμπόνια, είναι κι' αυτή μέγεθος πολύτιμο.

Είσαι λέξη απαγορευμένη. Μόνο περιφραστικά ή με υπονοούμενα επιτρέπεται να αναφέρεται κανείς σε σένα. Σε λένε φάουσα και κακό σπυρί. Όταν οσμίζεται την παρουσία σου, ο γιατρός συνιστά επειγόντως εξετάσεις, αλλά δεν σε κατονομάζει ως κίνδυνο. “Μπορεί να είναι σοβαρό”, λέει. Όποιος δεν κατέχει τον κώδικα αυτόν της σιωπής, μπορεί να παραβλέψει τη σύσταση του γιατρού. Το πληρώνει με την υγεία του, ενδεχομένως και με τη ζωή του.

Φίλοι τα έβαλαν με την “Αυγή”*, που σε κατονόμασε ως ασθένειά μου:

- “Παραβίασαν προσωπικό δεδομένο. Να τους μηνύσεις”.

Τους εξήγησα ότι η ευθύνη της δημοσίευσης βαρύνει απόλυτα εμένα, αφού είχα δώσει τη

*“Αυγή”, 31/10/2003

συγκατάθεσή μου. Τους εξήγησα ότι η απόκρυψη θα έδειχνε δειλία. Δειλία που δεν έδειξαν ο Εντουάρντ Σαϊντ, ο Ρόμπερτ ντε Νίρο, ο Χοσέ Καρρέρας, ο Γιώργος Γεννηματάς. Κάποιοι όμως δεν πείστηκαν ούτε μ' αυτό:

- "Όφειλαν να σε προστατεύσουν και ας είχες δώσει τη συγκατάθεσή σου".

Όφειλαν, δηλαδή, να φροντίζουν για το "καλό μου" ενάντια στη θέλησή μου. Σαν τον μπαμπά ανήλικου παιδιού, που ξέρει το καλό του παιδιού του καλύτερα από το ίδιο.

Είσαι δύσκολος αντίπαλος γιατί κουβαλάς μαζί σου όλες αυτές τις προκαταλήψεις. Θα σε αντιπαλέψω, αντιπαλεύοντας μαζί και αυτές. Είσαι το τέλος της αθωότητας. Μετά από σένα δεν υπάρχουν πια ψευδαισθήσεις. Είσαι πρόκληση. Θα σε κυνηγήσω οπουδήποτε κι' αν προσπαθήσεις να κρυφτείς μέσα στο σώμα μου. Θα σε κάνω ανίκανο να ρέεις μέσα στο αίμα μου. Δεν θα μπορέσεις να σταθείς πουθενά. Θα σε εξοντώσει η ίδια η λαιμαργία σου, που θέλησε να φάει ακόμα και το μαχαίρι που σε έκοβε. Ο θάνατός σου θα δώσει δύναμη, όχι μόνο σε μένα, αλλά σε όλους, όσοι κουβαλούν τα οζώδη ομοιώματά σου.

Διονύσης Γουσέτης

e-mail: diongous@central.ntua.gr



Καρδιοτοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων

Δρ Θεόδωρος Σ. Μπισχινιώτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι δυνατόν να προκαλέσει τοξικότητα από το κυκλοφορικό σύστημα που εκδηλώνεται με διάφορες κλινικές μορφές : (α) συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ανθρακυκλίνες, μιτοξανθρόνη, τραστουζουμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, ιντερφερόνη), (β) οξεία στεφανιαία σύνδρομο (5-FU, αλκαλοειδή της βίνκα, ταξάνες), (γ) διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (ιφωσφαμίδη, ταξάνες). Οι επιπλοκές αυτές είναι σημαντικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου ή υπέρτασης και χρήζουν ειδικής διαγνωστικής και θεραπευτικής παρέμβασης. **Λέξεις – Κλειδιά:** καρδιοτοξικότητα, μυοκαρδιοπάθεια, χημειοθεραπεία, καρκίνος. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):195-203.**

Εισαγωγή

Κατά την τελευταία τριακονταετία η εφαρμογή νέων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στη θεραπεία του καρκίνου είχε ως συνέπεια την παράταση της επιβίωσης των ασθενών με κακοήθη νεοπλασμάτα. Όμως, η αυξημένη θεραπευτική ανταπόκριση συνοδεύεται συχνά από τοξικότητα ιδιαίτερα στους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς (μυελός των οστών, γαστρεντερικό σύστημα) αλλά ενίοτε και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ειδικά στους ασθενείς που επιζούν περισσότερο μετά τη θεραπεία του καρκίνου, η όψιμη καρδιοτοξικότητα υποθηκεύει την πρόγνωση και υποβαθμίζει την ποιότητα της ζωής τους.

Ακολουθως περιγράφονται οι κυριότερες κατηγορίες κυτταροστατικών φαρμάκων που είναι δυνατόν να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα.

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, "Θεαγένειο" Αντικαρκινικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη. Αλληλογραφία: Θ. Μπισχινιώτης, Καρδιολογικό Τμήμα, "Θεαγένειο" Αντικαρκινικό Νοσοκομείο, Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2, 57004, Θεσσαλονίκη

Ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες (αδριαμυκίνη, νταουνορουμπικίνη, ινταρουμπικίνη, επιρουμπικίνη, ακλαρουμπικίνη, ζορουμπικίνη) και η ανθρακενεδιόνη μιτοξανθρόνη, χρησιμοποιούνται ευρύτατα στη θεραπευτική των λευχαιμιών, των λεμφωμάτων, των σαρκωμάτων, του καρκίνου του μαστού και ως παρηγορική θεραπεία σε πληθώρα άλλων νεοπλασμάτων. Οι ανθρακυκλίνες είναι δυνατόν να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα εκδηλούμενη ως μυοκαρδιοπάθεια.

Παθογένεια της καρδιακής βλάβης που προκαλείται από ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες περιέχουν στο μόριό τους ένα αρωματικό δακτύλιο που παρεμβάλλεται στα ζεύγη των βάσεων του DNA. Ο μηχανισμός της καρδιοτοξικότητάς τους όμως δεν φαίνεται να σχετίζεται με την αντινεοπλασματική δράση αλλά με την αναστολή της λειτουργίας της τοποϊσομεράσης II, ενός ενζύμου απαραίτητου στην επιδιόρθωση του DNA. Επίσης τα φάρμακα αυτά προκαλούν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών που είναι

δυνατόν να καταστρέψουν τις κυτταρικές μεμβράνες με την υπεροξειδωση των λιπιδίων.

Τα ένζυμα P450, ξανθινο-οξειδάση και μιτοχονδριακή NADH-οξειδάση που υπάρχουν στον πλούσιο σε μιτοχόνδρια ενεργειοβόρο καρδιακό ιστό είναι υπεύθυνα για την αναγωγή των ανθρακυκλινών σε ημικινόνες και παραγωγή ελευθέρων ριζών. Όμως, η καρδιά παρουσιάζει μικρή αναγωγική δραστηριότητα επειδή διαθέτει μόνο τον κύκλο γλουταθειόνης-γλουταθειόνης υπεροξειδάσης ως αναγωγικό μηχανισμό και μικρές ποσότητες καταλάσης, που μετατρέπει το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε νερό^{1,2}. Εξάλλου τα ενδοκυττάρια συμπλέγματα ανθρακυκλινών-σιδήρου προκαλούν τοξικές υδροξυλικές ρίζες³.

Η καταστροφική επίδραση των ελευθέρων ριζών έχει ως επακόλουθο την ελαττωμένη δέσμευση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο⁴, την ελάττωση της γονιδιακής έκφρασης της ακτίνης, της τροπονίνης και της μυοσίνης⁵ και την απελευθέρωση αγγειοκινητικών αμινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών και δυνατόν να ενεργοποιήσει ενδοκυττάρια αποπτωτικά σήματα⁶. Η βλάβη του σαρκοπλασματικού δικτύου μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση των μυοκαρδιακών ινών με ασβέστιο με καταστροφική επίδραση στις συσταλτές πρωτεΐνες.

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι ανθρακυκλίνες προκαλούν μυοκαρδιοπάθεια που είναι δυνατόν να εκδηλωθεί με κλινική εικόνα οξείας, υποξείας ή χρόνιας μορφής. Η οξεία μορφή εκδηλώνεται ως μυοπερικαρδίτιδα και αποδίδεται στον συνδυασμό της οξείας μυοκαρδιακής βλάβης με την απελευθέρωση κατεχολαμινών και ισταμίνης. Παρουσιάζεται σε διάστημα λίγων ημερών από τη χορήγηση του φαρμάκου και εκδηλώνεται με αρρυθμίες, περικαρδιακή συλλογή και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία.

Πιο συχνή είναι η υποξεία (0 έως 231 ημέρες από την τελευταία δόση) και η χρόνια μορφή (4 έως 20 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας)⁸ που εκδηλώνεται ως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή σχετίζεται με την ολική δόση των ανθρακυκλινών, τα υψηλά επίπεδα του φαρμάκου στον ορό, την ακτινοβολία στο μεσαύλιο, τη συγχορήγηση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων, την προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και την ηλικία.

Διάγνωση

Γνωστού όντος ότι οι ανθρακυκλίνες δυνατόν

να προκαλέσουν καρδιοτοξικότητα, πριν την έναρξη της χορήγησής τους θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας, να ακολουθεί τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την ολοκλήρωσή της. Συχνά παρατηρείται παροδική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας με το πέρας της θεραπείας που ακολουθείται όμως από την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας μετά από μήνες ή και έτη αντιρρόπησης. Κατά συνέπεια η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται επί μακρό χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Φυσική εξέταση

Τα συμπτώματα και τα σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας που αποδίδονται στη χορήγηση ανθρακυκλινών, όπως η δύσπνοια, η παρουσία πνευμονικής συλλογής, ρόγχοι, καλπαστικός ρυθμός, ταχυκαρδία, διάταση των σφαγιτίδων, οίδημα σφυρών και ηπατομεγαλία είναι συχνά σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων και κατά συνέπεια δεν είναι ειδικά για την μυοκαρδιοπάθεια από ανθρακυκλίνες. Η εμφάνιση καλπαστικού ρυθμού και διάτασης των τραχηλικών φλεβών σε ασθενείς που θεραπεύονται με ανθρακυκλίνες είναι τα πλέον ειδικά κλινικά σημεία της επερχόμενης καρδιακής ανεπάρκειας.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα αρχικά παρατηρείται φλεβοκομβική ταχυκαρδία και εκτακτοσυστολική αρρυθμία. Σε ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες αθροιστικές δόσεις είναι δυνατόν να διαπιστωθεί επιπέδωση των κυμάτων T, παράταση του διαστήματος QT και βράχυνση των κυμάτων R^{1,9,10}. Το συμψηφιστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι δυνατόν να αποκαλύψει παρουσία όψιμων δυναμικών που είναι ενδεικτικά αυξημένου κινδύνου για θανατηφόρες αρρυθμίες¹¹. Ο συνδυασμός των ευρημάτων του ηλεκτροκαρδιογραφήματος με το υπερηχοκαρδιογράφημα και τη ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση των επιβαρυσμένων ασθενών.

Ηχοκαρδιογραφία και ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία

Οι διαδοχικές εκτιμήσεις του εξωθητικού κλάσματος της αρ. κοιλίας με το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελούν ευαίσθητη, αναίμακτη και επα-

ναλήψιμη μέθοδο για την πρώιμη ανίχνευση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της μυοκαρδιακής βλάβης σε ασθενείς υπό ανθρακυκλίνες. Η ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία είναι εναλλακτική μέθοδος και προσδιορίζει ακριβέστερα το κλάσμα εξώθησης αλλά εμπεριέχει τον κίνδυνο της ιονίζουσας ακτινοβολίας¹². Η ευαισθησία της ανίχνευσης της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αρ. κοιλίας είναι μεγαλύτερη όταν το εξωθητικό κλάσμα προσδιορίζεται και κατά τη διάρκεια της κόπωσης.

Η κοιλιογραφία με αντιμυοσινικά αντισώματα σεσημασμένα με ίνδιο-111 είναι χρήσιμη στην ανίχνευση μυοκαρδιακής νέκρωσης σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και μυοκαρδίτιδα. Η τεχνική προσδιορίζει επίσης το κλάσμα εξώθησης και τις περιοχικές διαταραχές κινητικότητας της αρ. κοιλίας. Σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια από ανθρακυκλίνες η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου είναι ανάλογη με την αθροιστική δόση¹³. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι μεγάλη αλλά η ειδικότητά της είναι σχετικά μικρή γιατί ανιχνεύει την μυοκαρδιακή νέκρωση ανεξάρτητα από την αιτία που την προκαλεί. Ένα ραδιοσημασμένο ανάλογο της νοραδρεναλίνης, η μεταιωδοβενζυλγουανίδη (MIBG), χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της ακεραιότητας της αδρενεργικής νεύρωσης του μυοκαρδίου¹⁴. Οι ανθρακυκλίνες προκαλούν αδρενεργική απονεύρωση σε μερικές περιπτώσεις πριν από τον επηρεασμό του κλάσματος εξώθησης. Με τον τρόπο αυτό η κοιλιογραφία με MIBG μπορεί να καταδείξει πρώιμη μυοκαρδιακή βλάβη αλλά με μέτρια ειδικότητα και υψηλό κόστος.

Ενδομυοκαρδιακή βιοψία

Η διαγνωστική μέθοδος με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας από ανθρακυκλίνες είναι η ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Ιστοτεμάχια που λαμβάνονται με ειδική τεχνική από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα μέσω της δεξιάς κοιλίας δείχνουν τυπικές αλλοιώσεις δηλαδή απώλεια μυοϊνιδίων, διάταση του σαρκοπλασματικού δικτύου και κενοτοπιώδη εκφύλιση του κυτταροπλάσματος. Έχει προταθεί μία κλίμακα ταξινόμησης της μυοκαρδιακής βλάβης (στάδια 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3) ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων μυοκυττάρων⁷. Όταν ποσοστό 26-35% των μυοκυττάρων παρουσιάζουν κενοτοπιώδη εκφύλιση και απώλεια μυοϊνιδίων (στάδιο 2.5) συστήνεται η διακοπή της θεραπείας με καρδιοτοξικά φάρμακα.

Όμως, σε ασθενείς με ελάχιστες αλλοιώσεις στη βιοψία και μικρό επηρεασμό του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, είναι πιθανή η εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας 4-20 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Λαμβανομένου υπόψιν ότι η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι επεμβατική μέθοδος με μικρή αλλά υπαρκτή πιθανότητα σοβαρών επιπλοκών, είναι προτιμότερο να περιορίζεται σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η χορήγηση ανθρακυκλινών είναι απαραίτητη και η ύπαρξη καρδιοτοξικότητας αβέβαια.

Πρόληψη

Οι στρατηγικές για τη μείωση της καρδιοτοξικότητας συμπεριλαμβάνουν μεταβολή της δόσης και του σχήματος, χρήση νεωτέρων φαρμακοτεχνικών (ενσωμάτωση σε λιποσωμάτια), χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου ή β-αναστολέων και χρησιμοποίηση “αληθών” καρδιοπροστατευτικών παραγόντων δηλαδή ουσιών που προκαλούν μειωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (χηλικές ενώσεις σιδήρου) ή δέσμευση των ελευθέρων ριζών (αμιφοστίνη)^{1,4,6,15,16}. Όλες οι στρατηγικές έδειξαν μείωση της καρδιοτοξικότητας. Όμως, η διατήρηση της αντινεοπλασματικής δράσης παραμένει ένα κύριο θέμα. Η χορήγηση ανθρακυκλίνης σε μικρότερα κλάσματα ή σε συνεχή έγχυση προκαλεί μικρότερη τοξικότητα χωρίς να μεταβάλλεται η κυτταροστατική δράση⁴. Μεταβολή του δοσολογικού σχήματος με εβδομαδιαία χορήγηση (αντί ανά 3 εβδομάδες) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, συνεχής έγχυση σε ασθενείς με μύελωμα ή λέμφωμα ή θωρη έγχυση του φαρμάκου έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν μικρότερη τοξικότητα¹⁷.

Η λιποσωμιακή δοξορουμπικίνη παρουσιάζει το πλεονέκτημα της βραδείας απελευθέρωσης του φαρμάκου (αποφυγή υψηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα) και της μειωμένης πρόσληψης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα λόγω περιορισμένης ενδοκυττάριας πρόσληψης των λιποσωματίων¹⁸. Σε πρόσφατη μελέτη του τμήματός μας σε ασθενείς με λέμφωμα, παρατηρήθηκε ελάττωση της καρδιοτοξικότητας, που εκτιμήθηκε με τη μεταβολή του σύνθετου δείκτη Doppler (Tei Index), όταν χρησιμοποιήθηκε λιποσωμιακή δοξορουμπικίνη σε σχέση με την κλασική μορφή του φαρμάκου¹⁹.

Διάφορες ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ελάττωση της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες και μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η δεξαζοξάνη, η αμιφοστίνη, η βιταμίνη Ε, το ασκορβικό οξύ και η γλουταθειόνη^{1,4}. Τα φάρμακα αυτά

προκαλούν μείωση της τοξικότητας προκαλώντας ελάττωση της παραγωγής ή αυξημένη δέσμευση των ελευθέρων ριζών. Η δεξαζοξάνη διεισδύει στα μυοκαρδιακά κύτταρα συνδέεται με τον ενδοκυττάριο σίδηρο (σύμπλεγμα δεξαζοξάνης – αδριαμυκίνης-σιδήρου) και με τον τρόπο αυτό προκαλεί ελάττωση της παραγωγής των ελευθέρων ριζών²⁰. Το φάρμακο χορηγείται 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση ανθρακυκλινών. Σε 3 τυχαίοποιημένες μελέτες αποδείχθηκε η καρδιοπροστατευτική επίδραση της δεξαζοξάνης. Όμως, η χορήγηση του φαρμάκου δεν αύξησε την ολική ή την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Σε μεγαλύτερες δόσεις παρατηρείται αυξημένη μυελοκαταστολή και πιθανή ελάττωση της αντινεοπλασματικής δράσης. Σκεπτικισμός υπάρχει ακόμη και για τη εγκεκριμένη από το FDA ένδειξη του, δηλαδή την μείωση της καρδιοτοξικότητας σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν ήδη λάβει 300 mg/m² αδριαμυκίνης.

Παρακολούθηση. Πορεία. Θεραπεία

Η δραστηριότητα των ανθρακυκλινών ως αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι σημαντική και ιδιαίτερα σε μεγάλες αθροιστικές δόσεις, οπότε και ο κίνδυνος συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι έκδηλος, κύρια σε επιβαρυσμένους ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο. Ο Steinberg²¹ προτείνει υπερηχογραφική εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της αρ. κοιλίας πριν τη θεραπεία και ακολούθως πριν από κάθε δόση άνω των 300 mg/m². Διακοπή της θεραπείας συνιστάται όταν παρουσιαστεί ποσοστιαία μείωση του κλάσματος εξώθησης κατά 15% ή όταν η απόλυτη τιμή του μειωθεί κάτω από το 40%. Υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας συστήνεται στους 3, 6 και 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και έκτοτε ανά 2 έτη.

Παλαιότερα η μυοκαρδιοπάθεια από ανθρακυκλίνες είχε θεωρηθεί μη-αναστρέψιμη, με ταχεία εξέλιξη και θανατηφόρο κατάληξη στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Στις πιό πρόσφατες μελέτες η ανταπόκριση στην κλασική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας φθάνει το 90% ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως αμετάβλητη κατάσταση και σπάνια επιδεινώνονται. Ο μέσος χρόνος για την εμφάνιση συμπτωματολογίας καρδιακής ανεπάρκειας από την τελευταία δόση είναι 4 εβδομάδες. Στά 3 έτη μετά την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας επιζεί περίπου το 70% των ασθενών. Σε κλινικά εκδηλη μυοκαρδιοπάθεια από ανθρακυκλίνες απαιτείται ελάττω-

ση του μεταφορτίου και ενίοτε ινότροπη υποστήριξη της αρ. κοιλίας. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου παίζουν σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας και στην επιβράδυνση της περαιτέρω απορρύθμισης. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν αναστολές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Η προσθήκη μικρών δόσεων β-αναστολέως (καρβεδιλόλης ή μετοπρολόλης) μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Ο έλεγχος των κακοήθων αρρυθμιών μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση αμιοδαρόνης ή σοταλόλης χωρίς να απαιτείται σε ορισμένες περιπτώσεις η χρήση αυτόματου απινιδωτή. Η πλειονότητα των ασθενών όπως προαναφέρθηκε παρουσιάζει κλινική βελτίωση με τα προαναφερθέντα μέτρα. Ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία και παρουσιάζουν επανειλημμένα πνευμονικά οίδημα, έχουν ένδειξη για μεταμόσχευση καρδιάς εφόσον είναι ελεύθεροι κακοήθους νόσου.

5-Φθοριουρακίλη

Παλαιότερα καρδιοτοξικότητα από 5-FU είχε αναφερθεί μόνο στο 1.1% του συνόλου των ασθενών και στο 4.6% των ασθενών με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο²². Όμως η συχνότερη χρήση συνεχούς στάγδην έγχυσης μεγάλων δόσεων του φαρμάκου και η λεπτομερέστερη παρακολούθηση των ασθενών αυτών είχε ως συνέπεια τη διαπίστωση πολλών και σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρών εκδηλώσεων καρδιοτοξικότητας. Σε μελέτες με 24ωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού που έγιναν σε ασθενείς υπό συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση 5-FU, διαπιστώθηκαν ΗΚΓγραφικές αλλοιώσεις συμβατές με παροδική ισχαιμία του μυοκαρδίου (με ή χωρίς τυπική στηθάγχη) σε ποσοστό μέχρι και 68%²³. Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιοτοξικότητας της 5-FU είναι οι ακόλουθες²⁴:

1. Προκάρδιο άλγος (άτυπη και τυπική στηθάγχη).
2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές του κύματος ST-T (μη-ειδικές και ισχαιμικού τύπου).
3. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
4. Κολπικές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (συχνότερη ή κολπική μαρμαρυγή).
5. Δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας (συνήθως ολική και σπανιότερα τμηματική).
6. Καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα και καρδιογενής καταπληξία.
7. Αιφνίδιος θάνατος.

Στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών η καρδιοτοξικότητα εκδηλώθηκε στον πρώτο χημειοθεραπευτικό κύκλο και συνήθως την 2^η-4^η ημέρα της συνεχούς στάγδην έγχυσης. Ιδιαίτερα συχνή ήταν η εμφάνιση καρδιοτοξικότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Στους ασθενείς με στηθαγχικό άλγος συνήθως η CK-MB παρέμενε στα φυσιολογικά επίπεδα. Η απάντηση στη συντηρητική θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και της στηθάγχης ήταν ικανοποιητική στην πλειονότητα των περιπτώσεων, παράλληλα με τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου. Σπάνια απαιτήθηκε ινóτροπη υποστήριξη και ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικών. Τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιοτοξικότητας αναπαράγονται με την επαναχορήγηση του φαρμάκου στο 90% των περιπτώσεων. Όταν οι ασθενείς τίθενται σε προφυλακτική χορήγηση νιτρωδών και διλτιαζέμης και επαναχορηγείται 5-FU η πιθανότητα επανεμφάνισης στηθάγχης μειώνεται σημαντικά.

Ο ισχαιμικός πόνος και τα ΗΚΓ ευρήματα σε συνδυασμό με τη φυσιολογική μυοκαρδιακή ενζυμική δραστηριότητα, με ικανοποιητική ανταπόκριση στη χορήγηση νιτρωδών και ανταγωνιστών του ασβεστίου σε ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα από τη στεφανιογραφία, συνηγορούν υπέρ της πρόκλησης του στεφανιαίου αγγειόσπασμου ως παθογενετικού μηχανισμού της καρδιοτοξικότητας της 5-FU. Σε δική μας μελέτη²⁵ σε άτομα με φυσιολογική μυοκαρδιακή αιμάτωση, με τη δοκιμασία διπυριδαμόλης-θαλλίου 201, αποδείχθηκε ότι η 5-FU (ή κάποιο μεταβολικό της παράγωγο) προκαλεί κατά 24.5% ελάττωση της πρόσληψης του ισοτόπου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η πρόσληψη του θαλλίου από τα κύτταρα είναι ανάλογη με την πρόσληψη του καλίου, δηλαδή γίνεται με ενεργητική μεταφορά από την αντλία Na-K ATPάσης. Η ελάττωση της πρόσληψης του θαλλίου μπορεί να οφείλεται στην ελάττωση της στεφανιαίας ροής, αλλά η ομότιμη ελάττωση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο υποδηλώνει παρεμβολή του φαρμάκου στον ενεργητικό μηχανισμό μεταφοράς του ισοτόπου στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Αν η 5-FU ελαττώνει συνολικά τη στεφανιαία ροή κατά 24.5%, η ελάττωση αυτή είναι ομότιμη, όπως προκύπτει από την ανάλυση ανά μυοκαρδιακό τμήμα. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη θεωρία του εκλεκτικού αγγειόσπασμου και εξηγεί τις περιπτώσεις καρδιοτοξικότητας από 5-FU που εκδηλώνονται με συνολική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία (απόπληκτο μυοκάρδιο)²⁴. Σε κάποιες περιπτώσεις βέβαια όπου

δεν υπάρχει επίσημη στεφανιαία νόσος, αλλά αποφράξεις <50%, η περαιτέρω ελάττωση της ροής από την 5-FU, θα μπορούσε να προκαλέσει την εκδήλωση ισχαιμικών αλλοιώσεων ή και εντοπισμένου σπασμού. Το γεγονός ότι η πλειονότητα των καρδιοτοξικών εκδηλώσεων συμβαίνει την 3^η-5^η ημέρα από την έναρξη της στάγδην ενδοφλέβιας χορήγησης, υποδεικνύει ότι η καρδιοτοξικότητα πιθανόν να οφείλεται σε κάποιο μεταβολικό παράγωγο του φαρμάκου (FBAL, φθοριο-β-αλανίνη) που αθροίζεται στο μυοκάρδιο. Η ουσία αυτή σε πειραματόζωα προκαλεί αναστολή του κύκλου του Krebs και ελάττωση της παραγωγής ATP. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει την μυοκαρδιακή κυτταρική υποξία που παρατηρείται και την αναστολή της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης (απόπληκτο μυοκάρδιο).

Κυκλοφωσφαμίδη-Ιφωσφαμίδη

Η καρδιοτοξικότητα της κυκλοφωσφαμίδης σε δόσεις μικρότερες από 100 mg/m²/εβδομάδα είναι πρακτικά ανύπαρκτη²⁶. Όμως, στις μεγάλες δόσεις που χορηγείται πριν από μεταμόσχευση μευλού των οστών, μπορεί να προκαλέσει οξεία αιμορραγική πανκαρδίτιδα²⁷. Η νεκροτομική εξέταση της καρδιάς αποκαλύπτει αιμορραγικό περικαρδιακό υγρό, πάχυνση και οίδημα των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου και διάχυτη αιμορραγία. Πρόκειται για συνέπεια της βλάβης του ενδοθηλίου των τριχοειδών και εξαγγείωση των ερυθροκυττάρων στον πνευμονικό και καρδιακό ιστό. Τα συμπτώματα εμφανίζονται την πρώτη εβδομάδα μετά τη θεραπεία. Αρχικά παρατηρείται διαστολική δυσλειτουργία, μετρίου βαθμού περικαρδιακή συλλογή, περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια και αργότερα συστολική δυσλειτουργία και συμπτωματολογία χαμηλού όγκου παλμού. Ηλεκτροκαρδιογραφικά καταγράφονται χαμηλά δυναμικά, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και κοιλιακές αρρυθμίες. Η πλειονότητα των ασθενών παραμένει ασυμπτωματική, μερικοί παρουσιάζουν ήπια συμπτωματολογία με κατακράτηση υγρών και ταχύπνοια, ενώ σπανιότερα επακολουθεί κεραυνοβόλος καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία ανθεκτική στη θεραπεία και επέρχεται ο θάνατος. Προδιαθέτουν στην εκδήλωση καρδιοτοξικότητας η προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες και ιστορικό καρδιακής νόσου. Όταν εκδηλωθεί καρδιακή ανεπάρκεια αντιμετωπίζεται αρχικά με διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά και δακτυλίτιδα, ενώ στις βαρύτερες περιπτώσεις απαιτείται παρατεταμένη υποστήριξη με ινóτροπα,

μηχανικό αερισμό και αιμοκάθαρση. Σπάνια έχει παρατηρηθεί καρδιακός επιπωματισμός που απαιτεί άμεση εκκενωτική περικαρδιοκέντηση. Για τη αποφυγή της καρδιοτοξικότητας αρχικά γίνεται προσδιορισμός του κλάσματος εξωθήσεως της αρ. κοιλίας. Σε ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως <50% παρατείνεται ο χρόνος χορήγησης της κυκλοφωσφαμίδης ή αποφεύγεται εντελώς η χορήγηση του φαρμάκου στο προπαρασκευαστικό σχήμα πριν από τη μεταμόσχευση του μυελού των οστών²⁸.

Η ιφωσφαμίδα έχει δομική συγγένεια με την κυκλοφωσφαμίδα και παρουσιάζει ανάλογη καρδιοτοξικότητα στις μεγάλες δόσεις²⁹. Σποραδικά έχουμε παρατηρήσει επεισόδια συμπτωματικής βραδυαρρυθμίας που αποδόθηκαν στη χορήγηση ιφωσφαμίδης. Σε μια ασθενή απαιτήθηκε η εμφύτευση μονίμου θηματοδότη για τη συνέχεια της αγωγής επειδή η χορήγηση ιφωσφαμίδης προκάλλυσε επανειλημμένα συγκοπτικά επεισόδια με ασυστολία.

Βινκριστίνη, Βινμπλαστίνη

Η χορήγηση βινκριστίνης συνοδεύεται από διαταραχές του τόνου του αυτονόμου νευρικού συστήματος στην καρδιά. Σε μία μελέτη έχει δειχθεί η απώλεια του τόνου του παρασυμπαθητικού και η μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας με την αναπνοή. Η χορήγηση βινκριστίνης και βινμπλαστίνης έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η συγχορήγηση βινμπλαστίνης, σισπλατίνης και μπλεομυκίνης προκαλεί στηθάγχη σε ποσοστό 38% των ασθενών³⁰.

Σισπλατίνη

Η χορήγηση σισπλατίνης μπορεί να συνοδεύεται από την εμφάνιση αρρυθμιών (κολπική μαρμαρυγή) και από στηθάγχη με μεταβολές του κύματος ST-T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα³¹. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι δυνατόν να προκληθούν ή να επιδεινωθούν από ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω της υπερυδάτωσης και της έντονης διούρησης που απαιτείται για τη χορήγηση του φαρμάκου.

Ιντερφερόνη

Καρδιοτοξικότητα έχει αναφερθεί σε 44 από τους 432 ασθενείς σε κλινικές μελέτες φάσεις I που αφορούσαν τη χορήγηση α-, α2-, β- και γ-ιντερφερόνης³². Παρατηρήθηκαν αιμοδυναμικά

σημαντικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ισχαιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου και μυοκαρδιοπάθεια. Η εκδήλωση καρδιοτοξικότητας δε συσχετίστηκε με την ηλικία του ασθενούς και τη δοσολογία του φαρμάκου. Η μυοκαρδιοπάθεια παρατηρήθηκε συχνότερα στις παρατεταμένες χορηγήσεις του φαρμάκου, αλλά οι υπόλοιπες εκδηλώσεις καρδιοτοξικότητας ήταν συχνότερες στην έναρξη της θεραπείας. Η εκδήλωση ισχαιμίας και εμφράγματος του μυοκαρδίου συσχετίστηκαν σαφώς με προηγούμενο ιστορικό σταφαινιαιίας νόσου και μπορεί να ήταν συνέπεια των αυξημένων μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο εξαιτίας της εμπυρέτου γριππώδους συνδρομής ή αποδόθηκαν σε σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών. Οι αρρυθμίες επίσης ήταν περισσότερο έκδηλες στους καρδιοπαθείς, ιδιαίτερα στις εμπύρετες καταστάσεις. Περιγράφηκαν περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας, κολπικού πτερυγισμού, κολπικής μαρμαρυγής και κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Η μυοκαρδιοπάθεια εκδηλώθηκε ως καρδιακή ανεπάρκεια με σημαντική ελάττωση του κλάσματος εξωθήσεως της αρ. κοιλίας σε ασθενείς που πήραν α- ή α2-ιντερφερόνη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, με τη διακοπή του φαρμάκου υποχώρησαν οι εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας και αποκαταστάθηκε φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Ο μηχανισμός της καρδιοτοξικότητας της ιντερφερόνης δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Σε μία in vitro μελέτη, η επώαση μυοκαρδιακών κυττάρων με ιντερφερόνη είχε ως συνέπεια την αναστολή της συσταλτικότητας των μυοκαρδιακών ινών και την ελάττωση του ενδοκυτταρίου ATP³³. Γενικά σε ασθενείς που χορηγείται ιντερφερόνη, συνιστάται προσεκτική εκτίμηση των συμπτωμάτων από το κυκλοφορικό, παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και ελάττωση της δόσης του φαρμάκου εφόσον παρατηρηθούν επιπλοκές.

Ταξάνες

Με την χορήγηση ταξόλης έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος σε μελέτες φάσης I και II³⁴. Συχνή ήταν η εμφάνιση σημαντικής βραδυκαρδίας (30-50/λεπτό) και αφορούσε το 29% ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών σε μία μελέτη φάσης II. Σε ασθενείς υπό συνεχή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος κατά τη διάρκεια λήψης ταξόλης έχει παρατηρηθεί εμφάνιση παροδικού κολποκοιλιακού

αποκλεισμού και ασυστολίας. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί προσωποπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια και απαιτήθηκε προσωρινή βηματοδότηση για την αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού. Κατά τη χορήγηση του συνδυασμού ταξόλης με σισπλατίνη έχουν επίσης παρατηρηθεί επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας. Σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο οι διαταραχές του ρυθμού που παρατηρούνται κατά τη χορήγηση ταξόλης είναι συνήθως παροδικές και πλήρως αναστρέψιμες. Σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμιών συστήνεται η χορήγηση του φαρμάκου υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

Ο συνδυασμός ταξόλης με αδριαμυκίνη στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού προκάλεσε την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αρ. κοιλίας σε μικρότερες αθροιστικές δόσεις αδριαμυκίνης³⁵. Αυτό αποδόθηκε σε συνέργεια των δύο φαρμάκων που έχει ως συνέπεια την μείωση της απομάκρυνσης της αδριαμυκίνης και για τον λόγο αυτό συνιστάται επί εφαρμογής του ανωτέρω συνδυασμού η αθροιστική δόση αδριαμυκίνης να περιορίζεται σε 340-380 mg/m². Το συνθετικό ανάλογο ταξοτέρη έδειξε ανάλογη βραδυκαρδιακή επίδραση αλλά αναφέρεται μικρότερη καρδιοτοξικότητα σε συγχορήγηση με ανθρακυκλίνες.

Άλλοι βιολογικοί παράγοντες

Η **ιντερλευκίνη-2** και ο **TNF** δεν προκαλούν ελάττωση του ATP ή μείωση της συσταλτικότητας όταν επωάζονται μαζί με καρδιακά μυοκύτταρα πειραματοζώων³⁶. Όμως σε κλινικές μελέτες με τη χορήγηση ιντερλευκίνης-2 έχει περιγραφεί η εμφάνιση συνδρόμου τριχοειδικής διαφυγής που συνοδεύεται από υπόταση και ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων³⁷. Συχνά απαιτείται η χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων και ντοπαμίνης για την αντιμετώπιση του. Επίσης έχουν αναφερθεί οξεία στεφανιαία σύνδρομα³⁷ με αύξηση της CK-MB και περιοχικές διαταραχές κινητικότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες. Ο σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών ή η εστιακή μυοκαρδίτιδα έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια του συνδρόμου.

Η **τραστουζουμάμπη**, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τον HER2 υποδοχέα (ένα

υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα που υπερεκφράζεται σε πολλούς όγκους), έχει αναφερθεί ότι προκαλεί καρδιοτοξικότητα σε πολλές κλινικές μελέτες^{38,39}. Το φάσμα των εκδηλώσεων της καρδιοτοξικότητας από τραστουζουμάμπη κυμαίνεται από την ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας μέχρι την βαρεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με σημαντική ελάττωση του εξωθητικού κλάσματος της αρ. κοιλίας. Η καρδιοτοξικότητα είναι ιδιαίτερα έκδηλη σε ασθενείς που έλαβαν ή συγχορηγούνται ανθρακυκλίνες. Σε μία κλινική μελέτη φάσης III η καρδιοτοξικότητα του συνδυασμού αδριαμυκίνης-τραστουζουμάμπης ανέρχεται στο 27% ενώ της αδριαμυκίνης ως μονοθεραπεία η καρδιοτοξικότητα αφορούσε μόνο το 3-7% των ασθενών³⁹. Ενώ η καρδιοτοξικότητα του συνδυασμού ταξόλης-τραστουζουμάμπης ανέρχεται στο 13%, η ταξόλη ως μονοθεραπεία προκαλεί καρδιοτοξικότητα στο 1% των περιπτώσεων. Σε δική μας ανέκδοτη μελέτη έχουμε παρατηρήσει αύξηση της ιντερλευκίνης-2 και του TNF σε ασθενείς που παρουσίασαν καρδιακή δυσλειτουργία που αποδόθηκε στη χορήγηση τραστουζουμάμπης. Φαίνεται ότι η καρδιοτοξικότητα του φαρμάκου σχετίζεται με τον αποκλεισμό των μυοκαρδιακών HER υποδοχέων που προκαλεί αναστολή της προσαρμοστικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά την καρδιοτοξική επίδραση των ανθρακυκλινών ή των ταξανών^{40,41}. Στο κέντρο μας αποφεύγουμε τη συγχορήγηση ανθρακυκλινών και τραστουζουμάμπης όπως επίσης και τη χορήγηση τραστουζουμάμπης όταν έχει προηγηθεί πρόσφατη λήψη ανθρακυκλινών (διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών από την τελευταία χορήγηση αδριαμυκίνης ή αναλόγου). Τους ασθενείς υπό τραστουζουμάμπη θέτουμε σε μηνιαία καρδιολογική εξέταση με υπερηχογραφικό προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης και της κινητικότητας της αρ. κοιλίας. Σε ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας αρχίζουμε τη χορήγηση αΜΕΑ (ή αναστολέων αγγειοτενσίνης) και μικρών δόσεων β-αναστολέων. Σε εκδηλώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας προσθέτουμε διουρητικά και δακτυλίτιδα και εφόσον το κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας προσεγγίσει το 40% συστήνουμε διακοπή της τραστουζουμάμπης και περιοδική χορήγηση ντομπουταμίνης ή λεβοσιμεντάνης.

ABSTRACT

T.S. BISHINIOTIS: Cardiotoxicity of chemotherapy

The treatment of cancer with chemotherapeutic agents can induce cardiovascular toxicity. Its clinical presentation usually takes the following forms: (a) congestive heart failure (anthracyclines, mitoxantrone, trastuzumab, cyclophosphamide, interferons), (b) acute coronary syndromes (5-FU, vincristine, vinblastin), and (c) cardiac rhythm and conduction disturbances (taxanes, ifosfamide). These complications can be life-threatening especially in patients with preexisting heart disease and need specific diagnostic and therapeutic evaluation. **Key words:** cardiotoxicity, cardiomyopathy, chemotherapy, cancer. **Forum of Clinical Oncology 2 (3/4):195-203, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singal P, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
2. Sinha BK, Katli AG, Batisti G, Coan KH, Myers CE. Adriamycin-stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells. *Biochem Pharmacol* 1987;36:793-6.
3. Hershko C, Pinson A, Link G. Prevention of anthracycline cardiotoxicity by iron chelation. *Acta Hematol* 1996;95:87-92.
4. Diwakar J. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Med* 2000;7:53-62.
5. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4275-9.
6. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997;11:931-6.
7. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationship in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981;102:709-18.
8. Steinhertz LJ. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Ann Int Med* 1996;126:827.
9. Porembka DT, Lowder JN, Orlowski JP, Bastulli J, Lockrem J. Doxorubicin cardiotoxicity. *Crit Care Med* 1989;17:569.
10. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell A. Corrected QT interval prolongation in anthracycline treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1906.
11. Μπισχιγιώτης ΘΣ. Καρκίνος και καρδιά. *Εγχειρίδιο Καρδιολογικής Ογκολογίας. Πήγασος* 2000;1:9-36.
12. Diwakar J. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol* 2000;7:53-62.
13. Narula J, Strauss HW, Khaw BA. Antimyosin positivity in doxorubicin cardiotoxicity: earlier than the conventional evidence. *J Nucl Med* 1993;34:1507-9.
14. Takano H, Ozawa H, Koboyashi I, Hamaoka S, Nakajima J, Nakamura T. Myocardial sympathetic dysinnervation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Cardiol* 1996;27:49-55.
15. Speyer J, Wasserheit C. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998;25:525.
16. Nareyzollas P, Prevost A, Baccard N. Effects of amifostine on perfused isolated rat heart and on acute doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:227.
17. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63:37-45.
18. Safra T, Muggia F, Jeffers S. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 2000;11:1029-1033.
19. Bakaloudi VB, Papaioannou M, Hatjiharissi E, Mihou D, Tsimirika E, Georgiou E, Platogiannis D, Constantinou N, Zervas K, Bishiniotis T, Christakis J. A phase II clinical trial on efficacy and toxicity of CHOP with liposomal doxorubicin in patients with aggressive NHL and impaired cardiac function. *Hematol J* 2003;4(2):99.
20. Spreier JL, Green MD, Krammer E. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988;319:745-52.
21. Steinhertz LJ, Graham T, Hurwitz R. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Group.

- Pediatrics 1992;89:942.
22. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study of 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505.
 23. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol* 1989;7:509.
 24. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1060.
 25. Μπισχινώτης ΘΣ. Διερεύνηση της καρδιοτοξικότητας της 5-φθοριουρακίλης με ραδιοισοτοπικές μεθόδους. Διδακτορική διατριβή. Αλεξ/πολη 1996.
 26. Steinhertz LJ, Steinhertz PG. Cyclophosphamide cardiotoxicity. *Cancer bull* 1985;37:231.
 27. Lee CK, Harman GS, Hohl RJ, Gingrich RD. fatal cyclophosphamide cardiomyopathy; its clinical course and treatment. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:573.
 28. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215.
 29. Quezado ZM, Wilson GH, Cunnion RE. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Int Med* 1993;118-31.
 30. Stefenelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J* 1988;9:552.
 31. Menard O, Martinet Y, Lamay P. Cisplatin-induced atrial fibrillation. *J Clin Oncol* 1991;9:192.
 32. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest* 1991;99:557.
 33. Lampidis TJ, Brouty-Boye D. Interferon inhibits cardiac cell function in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981;166:181.
 34. Rowinski EK, McGuire WP, Guarnieri T. Cardiac disturbances during the administration of Taxol. *J Clin Oncol* 1991;9:1704.
 35. Perez EA. Paclitaxel and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1998;16:3841.
 36. Dorr RT, Shipp NG. Effect of interferon, interleukin-2 and tumor necrosis factor on myocardial cell viability and doxorubicin cardiotoxicity in vitro. *Immunopharmacology* 1989;
 37. Osanto S, Gluitmans FGM, Franks CR. Myocardial injury after interleukin-2 therapy. *Lancet* 1988;2:48.
 38. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab: primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999;26:96.
 39. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
 40. Chien K. Myocyte survival pathways and cardiomyopathy: Implications for trastuzumab cardiotoxicity. *Semin Oncol* 2000;27(6):9-14.
 41. Schneider JW, Chang AY, Garratt A. Trastuzumab cardiotoxicity: Speculations regarding pathophysiology and targets for further study. *Semin Oncol* 2002;29(11):22-28.

Καρκίνος παγκρέατος: Απο την μοριακή βιολογία στην συστηματική αντιμετώπιση

Ε. Μπριασούλης¹, Χ. Ανδρεάδης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι χημειοανθεκτική νεοπλασματική νόσος υψηλής βιολογικής επιθετικότητας στην οποία έχει αναγνωρισθεί αλληλουχία γενετικών, μοριακών και βιοχημικών γεγονότων με πιο τυπικές τις μεταλλάξεις στα γονίδια *ras*, *p16^{INK4}*, *p53* και *Smad4*. Σε 5-15% των ασθενών με θετικό οικογενειακό ιστορικό για την νόσο έχουν αναγνωρισθεί κληρονομούμενες ανωμαλίες των *BRCA2*, *p16^{INK4}* και *STK11/LKB1*. Αναφορικά με την χημειοθεραπεία οι περισσότερες μελέτες είναι αρνητικές και αφορούν μικρές σειρές ασθενών. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες είναι λίγες αλλά έχουν δείξει ότι η συνδυασμένη χημειοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση κατά 3-9 μήνες σε ασθενείς σε σχέση με την υποστηρικτική θεραπεία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής στο 1/3 των ασθενών. Η γεμοιταμπίνη δείχθηκε ότι υπερέρχει της φθοριουρακίλης και αποτελεί σήμερα το φάρμακο εκλογής με κύριο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Μελέτες συνδυασμένης χημειοθεραπείας με βάση τη γεμοιταμπίνη παρουσιάζουν ενδείξεις περαιτέρω βελτίωσης της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής αλλά χρειάζονται επιβεβαίωση με μελέτες τυχαίας κατανομής ασθενών. Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας φαίνεται να προσφέρει όφελος σε ανεγχείρητη μη μεταστική νόσο ενώ η περιοχική χημειοθεραπεία έχει θέση μόνο στα πλαίσια κλινικής έρευνας. Αναπτυσσόμενες στρατηγικές θεραπευτικής παρέμβασης κατά της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης Ras (p21^{ras}) στρέφονται κυρίως στην ανάπτυξη αναστολέων των ενζύμων ενεργοποίησής της. Διάφοροι παράγοντες αναστολής της φαρνεσυλτρανοφεράσης ευρίσκονται σε πρώιμη φάση κλινικής έρευνας. Από τους άλλους μοριακούς στόχους ο ορφανός υποδοχέας (c-erbB-2 ή HER2/neu) και ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (erbB-1 ή EGF-R) αποτελούν λογικούς θεραπευτικούς στόχους αλλά δεν έχουν υπάρξει ακόμη κλινικά δεδομένα. Μόρια βιολογικής στόχευσης έχουν επίσης αποτελέσει οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αλλά τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι πτωχά. Στα πλαίσια της γονιδιακής θεραπείας οι θεραπευτικές προσπάθειες κατευθύνονται στην επιχείρηση αποκατάστασης της ακυρωθείσας μέσω μεταλλάξεων φυσιολογικής λειτουργίας ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53, p16, και SMAD4. Ο δρόμος της θεραπείας του καρκίνου του παγκρέατος δείχνει να φωτίζεται αμιδρά σήμερα από την αποκτηθείσα γνώση της μοριακής γενετικής αλλά παραμένει μακρύς. **Λέξεις κλειδιά:** Καρκίνος παγκρέατος, μοριακή βιολογία, στοχευμένη θεραπεία, χημειοθεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):204-226.**

¹Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ²ΑΝΘ "Θεαγένειο" Θεσσαλονίκης. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Χαράλαμπος Ανδρεάδης, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Α. Ν. "Θεαγένειο",

Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2, 540 07, Θεσσαλονίκη. Τηλ: 2310 898722, FAX: 2310888500. e-mail: elkageba@otenet.gr

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι μία από τις πλέον επιθετικές κακοήθειες νεοπλασίες του ανθρώπου. Συνδέεται με τη πτωχότερη πρόγνωση από όλες τις κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος. Η συχνότητά του υπολογίζεται σε 8-12 ασθενείς ανά 100000 πληθυσμού, στις δε δυτικές χώρες αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο¹. Στον Ελληνικό πληθυσμό είχε χαμηλή επίπτωση μέχρι τα μέσα του 20^{ου} αιώνα, παρουσιάζει όμως συνεχή αύξηση την τελευταία 20ετία². Κατά το χρόνο της διάγνωσης πάνω από το 90% των ασθενών έχουν μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο μη επιδεχόμενη ριζική θεραπεία. Από αυτούς <10% επιβιώνουν ένα χρόνο από τη διάγνωση ενώ μακρόχρονη επιβίωση στο σύνολο των ασθενών είναι μικρότερη του 0,2%³.

Για ασθενείς προχωρημένου σταδίου η χημειοθεραπεία αποτελεί θεραπεία εκλογής με κύριους στόχους την ύφεση του νεοπλασματικού φορτίου, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και ενδεχόμενα κάποιο όφελος επιβίωσης. Δυστυχώς παρά την χορήγηση χημειοθεραπείας ο λόγος θανάτου προς επίπτωση νόσου είναι της τάξης του 0.99 και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης από την διάγνωση περί τους 6 μόνο μήνες^{4,5}.

Η εξέλιξη της γνώσης της μοριακής βιολογίας του καρκίνου και η βαθμιαία μύηση και προσαρμογή των κλινικών Ογκολόγων στα δεδομένα αποκρυπτογράφησης των υποκείμενων γενετικών αλλοιώσεων του καρκίνου, οδήγησε στην ανάπτυξη κλινικών μελετών μεταφραστικής έρευνας από τις οποίες προσδοκάται πρόοδος στην αντιμετώπιση της νόσου. Αρκετές ερευνητικές προσπάθειες σε εξέλιξη στοχεύουν στην ανίχνευση του κινδύνου εκδήλωσης νόσου, την πρώιμη διάγνωση, την μοριακή ταυτοποίηση και την ανάπτυξη πιο ορθολογικών θεραπειών προσαρμοσμένων στα ειδικά κυτταρομορικά χαρακτηριστικά του όγκου⁶.

Σε αυτή την ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια καταγραφής των σύγχρονων δεδομένων πάνω στην έρευνα της μοριακής βιολογίας και της γενετικής στην αιτιοπαθογένεση του παγκρεατικού καρκίνου. Επίσης, αναλύονται τα αποτελέσματα της θεραπείας με παλαιότερα και νεότερα κυτταροτοξικά φάρμακα και καταγράφονται νέες θεραπευτικές εφαρμογές εναντίον μοριακών στόχων.

B. Μοριακή Γενετική του καρκίνου παγκρέατος

B.1. Κυτταρογενετικές μελέτες

Αλληλουχία γενετικών, μοριακών και βιοχημικών γεγονότων συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου παγκρέατος. Οι πλέον τυπικές μεταλλάξεις αφορούν στα γονίδια *ras*, *p16^{INK4}*, *p53* και *Smad4*^{7,8}, ενώ στην προχωρημένη νόσο συνυπάρχουν περισσότερες της μιας γενετικές αλλοιώσεις⁹.

Κυτταρογενετικές μελέτες ανθρώπινου παγκρεατικού καρκίνου εμφυτευμένου σε αθυμικά πειραματόζωα, ταυτοποίησαν τρεις χρωμοσωμικούς τόπους με υψηλή συχνότητα (>60%) απώλειας αλληλίων με την κωδική ονομασία DPC (deleted in pancreatic cancer) 1/2, 3, και 4¹⁰. Η θέση DPC1/2 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13q12 (περιοχή του γονιδίου *BRCA2*)^{11,12}, η DPC3 (γονίδιο *p16/MTS-1*) στο χρωμόσωμα 9q21¹³ και η DPC4 (γονίδιο *Smad4*) στο χρωμόσωμα 18q21.1¹⁴.

Η πιο συχνή και πρώιμη εκδηλούμενη μοριογενετική αλλοίωση του πορογενούς αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος υποστηρίζεται ότι αφορά το ογκογονίδιο *ras*¹⁵. Ποσοστό 80%-90% των περιπτώσεων παρουσιάζουν μετάλλαξη στο κωδώνιο 12 του γονιδίου *K-ras*¹⁶. Μεταλλαγμένη ογκοπρωτεΐνη p21^{ras} ενεργεί ως μοριακός διακόπτης σε κατάσταση διαρκούς ενεργοποίησης διαβίβασης σήμανσης κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσω της ενεργοποίησης των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων AP-1 και Rel/NF-κB¹⁷⁻¹⁹. Σημαντικό επίσης μοριακό γεγονός που σχετίζεται με την μετάλλαξη του *ras* είναι η μέσω υπερέκφρασης των VEGF και IL-8 ενεργοποίηση της νεοαγγειογένεσης^{20,21}.

Γονιδιακές αλλοιώσεις του *p53*, του τύπου των παρανοηματικών μεταλλάξεων (missense mutations) ή μικρο-αφαιρέσεων απαντούν στο 1/2 των περιπτώσεων του πορογενούς καρκίνου παγκρέατος, αλλά θεωρούνται αμφίβολης κλινικής σημασίας²²⁻²⁶. Αντίθετα, οι βραδείας εξέλιξης βλεννοπαραγωγικοί όγκοι του παγκρέατος δεν παρουσιάζουν ανωμαλίες του *p53*²³. Πιστεύεται ότι μόνο συγκεκριμένοι τύποι μετάλλαξης (γονιδιακή εξάλειψη ή μετάθεση πλαισίου) αποτελούν δείκτη κακής πρόγνωσης^{27,28}. Ανωμαλίες έκφρασης του γονιδίου *Gadd45* που αποτελεί κατιόν τελεστικό μόριο του *p53* απαντούν σε σημαντικό βαθμό στο διηθητικό παγκρεατικό καρκίνο και χαρακτηρίζουν όγκους υψηλής επιθετικότητας και πτωχής πρόγνωσης²⁹. Αντίθετα, η έκφραση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 έχει αμφίβολη κλινική της σημασία^{30,31}.

Μεταλλάξεις του $p16^{INK4}$ φαίνεται ότι αποτελούν ύστερο γενετικό συμβάν και χαρακτηρίζουν περιπτώσεις πτωχής πρόγνωσης^{24,32,33}. Η εμπλοκή του $p16^{INK4}$ στην καρκινογένεση του παγκρέατος βεβαιώνεται από πολλές μελέτες. Μεταλλαγές σωματικού τύπου του συγκεκριμένου ογκοκατασταλτικού γονιδίου όπως εξάλειψη αλληλίων ή αλλαγές της ακολουθίας βάσεων διαπιστώθηκαν σε ποσοστό 80% του παγκρεατικού καρκίνου¹³. Επιπλέον, κληρονομούμενες μεταλλαγές αποτελούν ισχυρό παράγοντα αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης καρκίνου παγκρέατος³⁴.

Το γονίδιο *Smad4*, που θεωρείται σημαντικό μόριο της κατασταλτικής λειτουργίας του TGFβ, εμπλέκεται επίσης στην ογκογένεση του παγκρεατικού καρκίνου³⁵⁻³⁷. Απώλεια του σχετίζεται με την ανάπτυξη της ιδιότητας καρκινικής διήθησης και την επιτάχυνση της απορρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού^{38,39}. Ανοσοϊστοχημικός χαρακτηρισμός της πρωτεΐνης *Smad4* αποτελεί αξιόπιστο δείκτη των υποκειμένων αλλοιώσεων του γονιδίου *DPC4* και έχει προταθεί για κλινική αξιολόγηση στις παγκρεατικές νεοπλασίες⁴⁰. Απώλεια της έκφρασης του συγκεκριμένου γονιδίου διπιστώνεται στο 50% των διηθητικών πορογενών καρκινωμάτων και χαρακτηριστικά απουσιάζει στο σύνολο των ενδοπορικών θηλωδών βλεννώδων νεοπλασμάτων που ακολουθούν μια πιο ήπια κλινική πορεία⁴¹.

B.2. Πρότυπο εξέλιξης παγκρεατικής καρκινογένεσης.

Η εξέλιξη της καρκινογένεσης του παγκρέατος ακολουθεί σειρά μοριακών γεγονότων που χαρακτηρίζεται από την δημιουργία κακοήθους κλώνου που χαρακτηρίζεται από μεταλλαγμένο γονίδιο *K-ras*, την οποία ακολουθεί υπερέκφραση του $p21(WAF1/CIP1)$ ⁴² και στο τέλος αλλοιώσεις των $p53$, $p16^{INK4}$ και *Smad4* με επακόλουθο την πλήρη απορρύθμιση του ομοιοστατικού μηχανισμού του κυττάρου και την εκδήλωση διηθητικού – μεταστατικού φαινοτύπου²³.

B.3 Οικογενής επίπτωση και κληρονομούμενες γενετικές αλλοιώσεις.

Έχει διαπιστωθεί ότι 5-15% των ασθενών με

καρκίνο παγκρέατος έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για την νόσο, γεγονός που συνεπάγεται οικογενή επίπτωση ή προδιάθεση⁴³⁻⁴⁵. Διάφορες κληρονομικές διαταραχές προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ενδοκρινούς και εξωκρινούς παγκρεατικού καρκίνου, που όμως αποτελεί μικρό κλάσμα περιπτώσεων οικογενούς επίπτωσης. Αυτές περιλαμβάνουν το σύνδρομο MEN-1 (multiple endocrine neoplasia type 1)⁴⁶, την κληρονομική παγκρεατίτιδα⁴⁷⁻⁴⁹, τα σύνδρομα Lynch II⁵⁰, vonHippel-Lindau⁵¹, αταξίας-τηλαγγειεκτασίας^{52,53} και FAMMM (σύνδρομο οικογενούς άτυπου πολλαπλού σπίλου-μελανώματος)^{54,55}.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη οικογενούς συσσώρευσης περιπτώσεων καρκίνου παγκρέατος που δεν σχετίζονται με τα γνωστά σύνδρομα⁴⁴. Μελέτη οικογενειών με ιστορικό δηλωτικό οικογενούς επίπτωσης καρκίνου παγκρέατος έδειξε, ότι η γονιδιακή βλάβη ακολουθεί κυρίαρχο αυτοσωματικό πρότυπο κληρονομικής μεταβίβασης μετρίου διεισδυτικότητας που μεταφέρει αυξημένο κίνδυνο και σε συγγενείς β' βαθμού⁵⁶.

Κυτταρογενετικές μελέτες οικογενειών με αυξημένη επίπτωση ΠΚ αναγνώρισαν την υπερδιπλοειδία ως σταθερό εύρημα σε 45% των οικογενειών⁵⁷. Περαιτέρω αναγνώριση κληρονομούμενων γενετικών αλλοιώσεων του παγκρεατικού καρκίνου έχει επιχειρηθεί με την δημιουργία αρχείων καταγραφής οικογενούς παγκρεατικού καρκίνου και έχουν αναγνωρισθεί ανωμαλίες των *BRCA2*, $p16^{INK4}$ και *STK11/LKB1* ως συσχετιζόμενες με τον οικογενή καρκίνο^{43,58}.

Από τις κληρονομούμενες γενετικές αλλοιώσεις μεταλλάξεις του *BRCA2* είναι οι πιο καλά τεκμηριωμένες⁵⁹⁻⁶¹. Ένας άλλος μοριακός παράγων που έχει ενοχοποιηθεί στη γενετική προδιάθεση αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης παγκρεατικού καρκίνου είναι κληρονομούμενες μεταλλάξεις του γονιδίου $p16^{INK4}$. Ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή την άποψη διαπιστώθηκαν σε μελέτη γενετικής επιδημιολογίας σε οικογένειες με επιρρέπεια στην εκδήλωση μελανώματος³⁴.

Τέλος κληρονομούμενες γενετικές βλάβες που αφορούν στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *CDKN2*^{62,63} και το γονίδιο της κινάσης *STK11/LKB1* (Serine Threonine Kinase 11)^{64,65}, καθώς και η κλωνική

*Η δράση της φυσιολογικής πρωτεΐνης $p16^{INK4}$ είναι να καταστέλλει την λειτουργία κυτταρικού κλύκλου. Αναστέλλοντας την δράση του συμπλόκου κυκλίνης D4 και κυκλοεξαρτώμενης κινάσης 4 (*CDK4/cyclin D*) καθυστερεί τα κύτταρα στη φάση G1 (check point). Κύτταρα με μεταλλαγμένο το γονίδιο ($p16M$) εκδηλώνουν ανεξέλεγκτη ανάπτυξη στο σημείο ελέγχου G1 και υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Rb.

απώλεια *INT-2* αλληλίων συσχετίζεται με την εκδήλωση ενδοκρινούς τύπου οικογενών νεοπλασιών⁶⁶.

Η αντιμετώπιση ατόμων με τεκμηριωμένα αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νόσου αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα με προταθείσες απόψεις που κυμαίνονται από την παρακολούθηση ως και την επιθετική χειρουργική παρέμβαση^{67,68}. Η πλήρης ταυτοποίηση των υποκείμενων γενετικών αλλοιώσεων αναμένεται να δώσει καινούργιες προοπτικές για την πρόωπη ανίχνευση και ενδεχόμενα χημειοπροφύλαξη αυτών ασθενών^{43,58}.

Γ. Μοριακές διαγνωστικές εφαρμογές

Οι ανακαλύψεις της γενετικής και μοριακής βιολογίας έχουν φέρει επανάσταση στη διαγνωστική του καρκίνου. Η ταυτοποίηση γενετικών αλλαγών δίνουν την δυνατότητα επαναπροσδιορισμού των διαγνωστικών κριτηρίων και προσφέρουν επιπρόσθετες δυνατότητες διάγνωσης⁶⁹.

Γ.1. *Ras*

Η ανίχνευση μεταλλαγμένου *K-ras* σε υλικό αναρρόφησης λεπτής βελόνας (FNA) σε παγκρεατικό υγρό ληφθέν κατά την εκτέλεση ERCP και στα κόπρανα ασθενών με καρκίνο παγκρέατος έχει βρεθεί, ότι αποτελεί αξιόπιστη συμπληρωματική διαγνωστική μέθοδο υψηλής ειδικότητας και ποικίλλουσας ευαισθησίας⁷⁰⁻⁷³. Για την ενίσχυση όμως της ειδικότητας της διαγνωστικής προσέγγισης συστήνεται η ανοσοκυτταροχημική συναξιολόγηση του p53⁷⁴⁻⁷⁶ και ακόμη της έκφρασης του *Smad4*⁷⁷. Επιπρόσθετα, η ανίχνευση *K-ras* μεταλλάξεων στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο παγκρέατος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής πρόγνωσης⁷⁸.

Δ. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία στον τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό παγκρεατικό καρκίνο έχει δυστυχώς απογοητευτικά αποτελέσματα. Η νόσος θεωρείται ανθεκτική στα περισσότερα κυτταροτοξικά. Από τα φάρμακα που δοκιμάστηκαν μέχρι σήμερα μόνο λίγα αποδείχτηκαν δραστικά.

Δ.1. Χημειοθεραπεία έναντι υποστηρικτικής θεραπείας

Οι μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών για την εκτίμηση της ωφέλειας της χημειοθεραπείας

έναντι μόνο υποστηρικτικής αντιμετώπισης που έχουν γίνει σε αρρώστους με προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο είναι λίγες, περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Τρεις μελέτες –που διενεργήθηκαν τη δεκαετία του '70- και οι οποίες είχαν σαν βάση τον συνδυασμό νιτροζουρίας και φθοριοουρακίλης, απέτυχαν να αποδείξουν ότι η χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση⁷⁹. Αντίθετα, δύο μελέτες από τη Σκωτία και τη Σουηδία έδειξαν βελτίωση της επιβίωσης, αλλά και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία^{80,81}. Στη πρώτη μελέτη με 43 ασθενείς, στο σκέλος της χημειοθεραπείας χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός 5-FU, δοξορουμπικίνης και μιτομυκίνης. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών που πήραν θεραπεία ήταν 8,2 μήνες έναντι 3,8 μηνών ($p < 0.002$) αυτών που αντιμετωπίστηκαν μόνο με υποστηρικτική αγωγή. Η δεύτερη μελέτη περιλάμβανε 90 ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος ($n=53$) και χοληφόρων ($n=37$). Χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός 5-FU, λευκοβορίνης και ετοποσιδης. Το πρωτόκολλο επέτρεπε χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς της ομάδος control, εφ' όσον αποτύγχανε η υποστηρικτική αγωγή. Η ολική επιβίωση ήταν 6 μήνες για τους ασθενείς που πήραν χημειοθεραπεία και 2,5 μήνες στους ασθενείς της ομάδος control ($p < 0.01$). Η ωφέλεια στην επιβίωση αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική μόνο στην υποομάδα των ασθενών με παγκρεατικό καρκίνο ($p < 0.05$).

Δ.2. Μονοθεραπεία

Από τα παλαιότερα φάρμακα θεραπευτικές ανταποκρίσεις $>10\%$ έχουν δώσει 5-φθοριοουρακίλη, η μιτομυκίνη, η ιφωσφαμίδη και η δοξορουμπικίνη.

Η 5-φθοριοουρακίλη είναι το φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο στον καρκίνο του παγκρέατος. Οι πρώτες καταγραφές που έγιναν κατά τη δεκαετία '70 έδειξαν απαντήσεις που έφταναν μέχρι 67%⁸² αλλά διαψεύστηκαν μετά την εισαγωγή στην κλινική πράξη του αξονικού τομογράφου και των αντικειμενικών μεθόδων αξιολόγησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σε νεότερες μελέτες οι απαντήσεις ποικίλουν (0-28%) γεγονός που σχετίζεται με το ανομοιογενές υλικό και τα προβλήματα εκτίμησης της απάντησης των όγκων⁸³⁻⁸⁴. Βιοχημική τροποποίηση της φθοριοουρακίλης με λευκοβορίνη, PALA ή με Ιντερφερόνη δεν βελτίωσε τη δραστηριότητα του φαρμάκου⁸⁵⁻⁸⁷. Επίσης, διαφορετικοί τρόποι χορήγησης

σης (συνεχής 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση για 5 μέρες vs bolus έγχυση για 5 μέρες) δεν έδωσαν και διαφορετικές απαντήσεις^{84,88}.

Η *μιτομυκίνη-C* είναι κυτταροστατικό που επίσης μελετήθηκε στον καρκίνο του παγκρέατος. Σε μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 4 μελέτες με 44 ασθενείς, οι αναφερόμενες απαντήσεις ήταν 27%^{82,84}. Παρ' όλο που η δραστηριότητά της μάλλον υπερεκτιμήθηκε, θεωρείται χρήσιμο φάρμακο κυρίως σε συνδυασμούς.

Η *ιφωσφαμίδη* θεωρείται δραστική στο παγκρεατικό καρκίνο. Σε bolus χορήγηση του φαρμάκου μαζί με mesna οι απαντήσεις ήταν μικρές (6%)⁸⁹. Με την συνεχή έγχυση μεγάλων δόσεων αυξήθηκε η δραστηριότητα του φαρμάκου με απαντήσεις στο 16% των ασθενών⁹⁰ ενώ μικρότερες δόσεις μειώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας⁹¹.

Από τις *ανθρακυκλίνες* η *δοξορουμπικίνη* έδειξε μικρή δραστηριότητα με απαντήσεις μέχρι 13%⁸⁴. Ιδιαίτερα μελετήθηκε η *επιρουμπικίνη*, η οποία σε διάφορες μελέτες σαν μονοθεραπεία με περιορισμένο αριθμό ασθενών έδωσε θεραπευτικές απαντήσεις 13-37% ενώ η *μιτοξανδρόνη* δεν έδειξε δραστηριότητα⁹³.

Από τα νεότερα φάρμακα που έχουν μπει στη κλινική πράξη ενδιαφέρουσα δραστηριότητα έχουν δείξει η γεμοιταμπίνη, η δοσεταξέλη, η ιρινοτεκάνη, η οξαλιπλατίνη, η καπεσιταμπίνη και το pemetrexed.

Η *γεμοιταμπίνη* είναι ανάλογο της δεσοξυκυτιδίνης. Αν και συγγενεύει με την κυτταραμπίνη, έχει δείξει ισχυρότερη δραστηριότητα σε διάφορους κακοήθεις όγκους. Αυτό οφείλεται στο ότι α) είναι 3 έως 4 φορές πλέον λιπόφιλη της κυτταραμπίνης και αυτό βοηθάει στην καλύτερη διείσδυσή της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης και μεγαλύτερη ενδοκυτταρική συσσώρευση, β) έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με την δεσοξυκυτιδινό-κινάση, και γ) η ενδοκυτταρική κατακράτηση της τριφωσφορικής γεμοιταμπίνης (μεταβολίτης της γεμοιταμπίνης) είναι μακρά⁹⁴. Σε πρώιμες μη συγκριτικές κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο, παρατηρήθηκε, ότι παρά τα συνολικά μικρά ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων (11%), η χορήγηση της γεμοιταμπίνης συνοδεύτηκε με βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής ακόμη και σε ασθενείς χωρίς αντικειμενική απάντηση⁹⁵. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε και σε νεότερες μελέτες⁹⁶. Η γεμοιταμπίνη αποδείχτηκε δραστική ακόμη και σε ασθενείς μετά προηγούμενη αποτυχία σε χορήγηση 5-FU⁹⁷. Σε

δύο μελέτες φάσης III η δραστηριότητα της γεμοιταμπίνης συγκρίθηκε με αυτή της φθοριοουρακίλης, καθώς και του συνδυασμού φθοριοουρακίλης-λευκοβορίνης. Σε μελέτη τυχαίας κατανομής 126 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος χορηγήθηκε γεμοιταμπίνη (1000 mg/m² εβδομαδιαίως) ή 5-FU (600 mg/m² εβδομαδιαίως). Στην ομάδα της γεμοιταμπίνης παρατηρήθηκε καλύτερο κλινικό όφελος (23,8% vs 4,8%, p=0.0022), καλύτερη διάμεση επιβίωση (5,65 μήνες vs 4,41 μήνες, p=0.0025) και καλύτερα ποσοστά μονοετούς επιβίωσης (18% vs 2%). Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της μελέτης ήταν ότι τα ανωτέρω αποτελέσματα παρατηρήθηκαν χωρίς ουσιαστικές αντικειμενικές ανταποκρίσεις στους μετρήσιμους όγκους (5% για την γεμοιταμπίνη, 0% για την 5-FU)⁹⁸. Σε άλλη, μη τυχαίοποιημένη μελέτη η γεμοιταμπίνη αποδείχτηκε πλέον δραστική από τον συνδυασμό 5-FU/leucovorin ως προς τις αντικειμενικές ανταποκρίσεις (9% έναντι 4%) και το κλινικό όφελος (48% έναντι 20%, p<0.001), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση⁹⁹. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην έγκριση της γεμοιταμπίνης σαν φάρμακο πρώτης γραμμής στον παγκρεατικό καρκίνο. Συνδυασμοί της με άλλες δραστικές ουσίες μελετάται διεθνώς.

Η δραστηριότητα της *δοσεταξέλης* σε δύο μελέτες φάσης II ήταν 6% (με μία πλήρη ύφεση)¹⁰⁰ και 17%¹⁰¹ ενώ η πακλιταξέλη έχει φανεί μη δραστική στον παγκρεατικό καρκίνο¹⁰².

Η *ιρινοτεκάνη* (*CPT-11*) μελετήθηκε σε τουλάχιστον 5 μελέτες φάσης II και σε 130 συνολικά ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος¹⁰³. Οι θεραπευτικές απαντήσεις διακυμάνθηκαν από 13-19% ενώ η διάμεση επιβίωση ήταν μόνο 5,2 μήνες¹⁰⁴.

Η *οξαλιπλατίνη* απέδειξε *in vitro* δραστηριότητα σε 3 διαφορετικές κυτταροσειρές παγκρεατικού καρκίνου¹⁰⁵. Παραδόξως, σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος έχει περιορισμένα μόνο μελετηθεί. Σε μια μελέτη φάσης II, η οξαλιπλατίνη σε δόση 130 mg/m² δεν επέτυχε αντικειμενικές ανταποκρίσεις¹⁰⁶.

Η *καπεσιταμπίνη* (*Xeloda*[®]), επίσης, έχει δοκιμαστεί σε μελέτη φάσης II στον προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο με μικρή σχετικώς τοξικότητα και ενδιαφέρουσα δραστηριότητα. Σε μελέτη 44 ασθενών διαπιστώθηκε κλινικό όφελος στο 24% των ασθενών, με 3 μερικές ανταποκρίσεις διάρκειας 208, 260 και 566 ημερών¹⁰⁷.

Το *Pemetrexed* (*Alimpta*[®]) είναι αναστολέας της θυμιδυλικής συνθετάσης με αξιόλογη δραστικό-

τητα σε όγκους του μαστού, πνεύμονος, μεσοθηλίωμα κ.ά. Αρχική μελέτη στον καρκίνο του παγκρέατος επέτυχε θεραπευτική ανταπόκριση στο 6%, και σταθεροποίηση της νόσου στο 33% των ασθενών¹⁰⁸.

Στον Πίνακα 1 γίνεται συνοπτική καταγραφή της δραστηριότητας κυκλοφορούντων φαρμάκων που έχουν μελετηθεί στον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος.

Δ.3. Συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Η μονοθεραπεία έδειξε φτωχή μόνο αποτελεσματικότητα και μικρή επίπτωση στην επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος. Στην προσπάθεια για βελτίωση της επιβίωσης αυτών των ασθενών πολλές μελέτες με συνδυασμένη χημειοθεραπεία έχουν επίσης διεξαχθεί.

Δ.3.1. Συνδυασμοί με βάση την φθοριοουρακίλη

Στις αρχικές μελέτες βασικό φάρμακο στους χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς ήταν η φθοριοουρακίλη. Τα περισσότερα μελετημένα σχήματα είναι το FAM (φθοριοουρακίλη, αδριαμυκίνη, μιτομυκίνη-C) που χρησιμοποιήθηκε κατ' αρχήν στο γαστρικό καρκίνο και το SMF (στρεπτοζοτοκίνη, μιτομυκίνη-C, φθοριοουρακίλη). Σε πρώιμη μελέτη φάσης II με το σχήμα FAM σε 39 ασθενείς αναφέρθηκαν 37% ανταποκρίσεις¹⁰⁹. Επακόλουθη μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση της φθοριοουρακίλης μόνης με τους συνδυασμούς φθοριοουρακίλης-αδριαμυκίνης και FAM απέτυχε να αποδείξει υπεροχή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας έναντι της μονοθεραπείας στην επι-

βίωση των ασθενών με προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο¹¹⁰ ενώ το σχήμα SMF είχε δώσει μεγαλύτερη γαστρεντερική και νεφρική τοξικότητα¹¹¹. Συγκριτική μελέτη των συνδυασμών FAM και SMF έδωσε απαντήσεις 13% και 15% αντίστοιχα¹¹².

Συνδυασμός φθοριοουρακίλης, κυκλοφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης και βινκριστίνης έδωσε πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι συμπτωματικής μόνο αγωγής αλλά σε σύγκριση με μόνη φθοριοουρακίλη ή τον συνδυασμό φθοριοουρακίλης, αδριαμυκίνης και σισπλατίνης δεν έδωσε ανάλογα αποτελέσματα¹¹³⁻¹¹⁴. Παρόμοια συμπεράσματα φάνηκαν και από την μελέτη του συνδυασμού επιρουμπικίνης, φθοριοουρακίλης και μιτομυκίνης-C έναντι μόνης της επιρουμπικίνης κατά την οποία παρατηρήθηκαν παρόμοιες απαντήσεις, με μεγαλύτερη τοξικότητα στο σκέλος των ασθενών που πήραν συνδυασμένη χημειοθεραπεία¹¹⁵.

Δ.3.2. Συνδυασμοί με βάση την σισπλατίνη

Ο συνδυασμός της σισπλατίνης με την φθοριοουρακίλη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση έχει μελετηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Με μικρές δόσεις (CDDP 60 mg/m², 5FU 300 mg/m²) οι απαντήσεις ήταν φτωχές (16%)¹¹⁶, ενώ αύξηση της δοσολογίας (CDDP 100 mg/m², 5FU 1000 mg/m²) επέφερε καλύτερες απαντήσεις (μέχρι 26,5%), αυξημένο κλινικό όφελος (μέχρι 52%) και μεγαλύτερη όμως τοξικότητα¹¹⁷. Προσθήκη της επιρουμπικίνης στον ανωτέρω συνδυασμό αύξησε την τοξικότητα χωρίς ανάλογη βελτίωση των θεραπευτικών απαντήσεων¹¹⁸. Άλλη μελέτη σε μικρό αριθμό ασθενών με εντατικοποιημένη εβδομαδιαία χορήγηση σισπλατίνης, φθοριοουρακίλης, επιρουμπικίνης, λευκοβορίνης, γλουταθειόνης και G-CSF συνοδεύτηκε με φτωχά αποτελέσματα (3 μερικές υφέσεις, διάμεση επιβίωση 6 μήνες)¹¹⁹. Γαλλική μελέτη με τυχαία κατανομή 207 ασθενών σύγκρισε τον συνδυασμό σισπλατίνης-φθοριοουρακίλης (σε συνεχή έγχυση), έναντι μόνης φθοριοουρακίλης (σε bolus έγχυση). Ο συνδυασμός αποδείχθηκε πλέον τοξικός (4 τοξικοί θάνατοι, έναντι 1), αλλά και πιο δραστηριός (μειζονες απαντήσεις: 12% έναντι 0% και επιβίωση ενός έτους: 17% έναντι 9% αντίστοιχα)¹²⁰.

Δ.3.3. Συνδυασμοί με βάση τις νιτροζουρίες

Οι νιτροζουρίες αν και δεν έδειξαν ιδιαίτερη δραστηριότητα σε μελέτες μονοθεραπείας δοκίμαστηκαν σε συνδυασμούς, ιδιαίτερα με την φθοριοουρακίλη. Σε σύνολο 152 ασθενών εκτιμήθηκε η δραστηριότητα του συνδυασμού 5FU και

Πίνακας 1. Δραστηριότητα μονοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος

Φάρμακο	Απάντηση (%)
Φθοριοουρακίλη	0-28
Μιτομυκίνη-C	27
Δοξορουμπικίνη	13
Επιρουμπικίνη	13-37
Μιτοξανδρόνη	0
Ιφωσφαμίδη	16
Μεθυλ-CCNU	6-13
Στρεπτοζοτοκίνη	8
Εξαμεθυλμελαμίνη	7
Μελφαλάνη	13
Ετοποσίδη	0
Γεμοιταμπίνη	5-27
Πακλιταξέλη	0
Δοσεταξέλη	6-17
Ιρινοτεκάνη	13-19

CCNU έναντι υποστηρικτικής θεραπείας. Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε ωφέλεια στην επιβίωση των ασθενών από την χορηγηθείσα χημειοθεραπεία¹²¹. Σε άλλη μελέτη φάσης III έγινε συγκριτική μελέτη του συνδυασμού 5FU και μεθυλ-CCNU έναντι του συνδυασμού 5FU και μιτομυκίνης-C σε 140 ασθενείς με μετρήσιμη και μη μετρήσιμη νόσο. Οι αναφερόμενες απαντήσεις για τις δύο ομάδες ήταν 5% και 22% αντίστοιχα, χωρίς διαφορές στην επιβίωση¹²². Άλλες μελέτες νιτροζουριών σε συνδυασμό με 5FU και στρεπτοζοτοκίνης ή μελφαλάνης δεν έδειξαν επίσης αποτελεσματικότητα⁸⁵.

Δ.3.4. Συνδυασμοί με βάση την γεμοιταμπίνη

Η ιδιαίτερη δραστικότητα της γεμοιταμπίνης στον προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο ήταν αναμενόμενο να κινήσει το ενδιαφέρον των ερευνητών για τον σχεδιασμό μελετών φάσης II σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά¹²³⁻¹⁴⁰. Τα τελευταία χρόνια η γεμοιταμπίνη έχει συνδυαστεί με άλλα φάρμακα σε μελέτες που κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η έλλειψη ομάδος control (Πίνακας 2). Οι περισσότερες δημοσιεύσεις αφορούν συνδυασμό της γεμοιταμπίνης με τη φθοριοουρακίλη. Οι μείζονες απαντήσεις κυμαίνονται από 5-26% και

υπάρχουν σποραδικές πλήρεις υφέσεις. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών δίνεται 4-10,3 μήνες¹²³⁻¹³¹. Η χορήγηση της φθοριοουρακίλης με τη μέθοδο de Gramont συνοδεύτηκε με καλύτερες απαντήσεις και ένα σχετικά υψηλό ποσοστό μονοετούς επιβίωσης¹²³. Αποτελέσματα από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (της ECOG¹⁴¹ με 327 ασθενείς και της GOIRC¹⁴² με 92 ασθενείς) έδειξαν ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν υπερτερούσε της μονοθεραπείας στην επιβίωση των ασθενών. Η προσθήκη επίσης της δοσεταξέλης στην γεμοιταμπίνη δεν αύξησε την επιβίωση των ασθενών, όπου αυτή αξιολογήθηκε¹³²⁻¹³⁴. Σε δύο δημοσιεύσεις του συνδυασμού γεμοιταμπίνης-σισπλατίνης παρατηρήθηκαν αντικρουόμενες απαντήσεις, ενώ η επιβίωση κυμάνθηκε από 8,2-9,6 μήνες^{135,136}. Σε μελέτη της ECOG, στα ανωτέρω φάρμακα προστέθηκαν η επιρουμπικίνη και η φθοριοουρακίλη σε συνεχή έγχυση. Η τοξικότητα αυτού του συνδυασμού ήταν αποδεκτή και τα αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, αισιόδοξα (μείζονες απαντήσεις 58%, με 1 πλήρη ύφεση, διάμεση επιβίωση 11 μήνες και 12/μηνη επιβίωση των 40% περίπου των ασθενών)¹³⁷. Παρόμοια, αισιόδοξα πορίσματα βγήκαν και από μελέτη του συνδυασμού γεμοιταμπίνης-σισπλατίνης-φθοριοουρακίλης-λευκοβορίνης¹³⁸ ενώ σε άλλ-

Πίνακας 2. Δημοσιευμένες μελέτες συνδυασμένης χημειοθεραπείας με βάση την γεμοιταμπίνη στον προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο

Ερευνητής	Συνδυασμός	n	Απάντηση (ΠΥ) %	Σταθερή Νόσος %	Επιβίωση (μήνες)	Επιβίωση 12 μην (%)
Louvet C (2001) ¹²³	G+5FU+FA (deGramont)	62	25,9	49,2	9	32,3
Cascinu S (1999) ¹²⁴	G+5FU (bolus/εβδ)	54	3,7	63	7	
Berlin JD (2000) ¹²⁵	G+5FU(bolus/εβδ)	37	14		4,4	8,6
Cascinu S (2000) ¹²⁶	G+5FU(bolus/εβδ)	24	17 (4)	17	5,7	
Rauch DR (2001) ¹²⁷	G+5FU (CI)	25	20	52		
Kurtz JE (2000) ¹²⁸	G+5FU(CI)	29	10	42	4	
Hidalgo M (1999) ¹²⁹	G+5FU(CI)	26	19,2 (4)		10,3	
Oettle H (2000) ¹³⁰	G+5FU (infusion/εβδ)+FA	38	5	89	9,3	32
Feliu J (2000) ¹³¹	G+UFT+FA	42	16	39		
Cascinu S (1999) ¹³²	G+DOC	18	5,5		5,4	
Sherman W (2001) ¹³³	G+DOC	15	26,7 (6,7)	47		
Stathopoulos (2001) ¹³⁴	G+DOC+G-CSF	54	13	33	26 εβδ	
Brodowicz T (2000) ¹³⁵	G+CDDP (εβδ)	16	31 (6)	44	9,6	
Heinemann V (2000) ¹³⁶	G+CDDP	41	11 (2,5)	57	8,2	27
Reni M (2001) ¹³⁷	G+CDDP+EPI+5FU (CI)	49	58(2,3)	30	11	39
Kozuch P (2001) ¹³⁸	G+CDDP+5FU+FA	49	16,3	28,6	10,6	46
Rocha L (2001) ¹³⁹	G+CPT-11	45	20		6	
Scheithauer (1999) ¹⁴⁰	G+EPI+G-CSF	66	21 (15)	41	7,8	21,2

Συντμήσεις: G: γεμοιταμπίνη, DOC: δοσεταξέλη, 5FU: φθοριοουρακίλη, EPI: επιρουμπικίνη, FA: φυλλικό οξύ, CDDP: σισπλατίνη, CPT-11: ιρινοτεκάνη, G-CSF: αυξητικός παράγων των ουδετεροφίλων, UFT: tegafur+ουρακίλη, CI: συνεχής έγχυση, ΠΥ: πλήρης ύφεση, εβδ: εβδομάδα, σταθ v: σταθερή νόσος,

λες 2 μελέτες που η γεμοιταμπίνη συνδυάστηκε με ιρινοτεκάνη¹³⁹ ή με επιρουμπικίνη¹⁴⁰ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην επιβίωση.

Η γεμοιταμπίνη ήδη δοκιμάζεται σε συνδυασμό και με τα νέα φάρμακα. Έτσι, σε πρόσφατη ανακοίνωση εφαρμογής του συνδυασμού γεμοιταμπίνης/remetrexed σε 42 ασθενείς, ανταποκρίθηκαν 6 (15%) και επιτεύχθηκε διάμεση επιβίωση 6,5 μηνών και επιβίωση 1 έτους 29%¹⁴³. Μέτρια δραστηριότητα εμφάνισε ο συνδυασμός της γεμοιταμπίνης με Tegafur από το στόμα και λευκοβορίνη¹⁴⁴.

Δ.3.5. Συνδυασμοί με βάση την οξαλιπλατίνη

Παρά την έλλειψη μελετών μονοθεραπείας, η οξαλιπλατίνη έχει χρησιμοποιηθεί στον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος σε συνδυασμούς με άλλα κυτταροτοξικά, με βάση την εμπειρία από μελέτες του ορθοκολικού καρκίνου. Σε Γαλλική μελέτη, ο συνδυασμός GEMOX (γεμοιταμπίνη 1000 mg/m² και οξαλιπλατίνη 100 mg/m², ανά 2 εβδομάδες) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο έδωσε απαντήσεις στο 30,6% των ασθενών και κλινικό όφελος στο 40%, διάμεσο διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου 5,3 και διάμεση επιβίωση 9,2 μήνες. Η τοξικότητα ήταν μέτρια¹⁴⁵. Παρόμοια μελέτη του NCCTG σε ασθενείς μόνο με μεταστατική νόσο έδειξε πτωχότερες απαντήσεις (13%), αλλά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με σταθεροποίηση της νόσου (63%)¹⁴⁶. Προσθήκη της 5-φθοριοουρακίλης και λευκοβορίνης (FOLFU) στον ανωτέρω συνδυασμό (σχήμα FOLFU GEMOX) δεν αύξησε τις ανταποκρίσεις (29%), αλλά υπήρξαν πλήρεις υφέσεις στο 11% των ασθενών χωρίς να αυξηθεί η τοξικότητα¹⁴⁷. Σε μία μόνον μελέτη με τυχαία κατανομή ασθενών η οξαλιπλατίνη συγκρίθηκε με φθοριοουρακίλη ή με συνδυασμό των ανωτέρω (σχήμα OXA-FU). Η μελέτη έκλεισε πρόωρα, διότι μόνο η ομάδα των ασθενών με συνδυασμένη θεραπεία εμφάνισε αντικειμενικές ανταποκρίσεις¹⁰⁶.

Δ.4. Μελέτες φάσης III με τυχαία κατανομή ασθενών

Την τελευταία 10ετία μόνο λίγες μελέτες φάσης III έχουν υλοποιηθεί στο κεφάλαιο του προχωρημένου παγκρεατικού καρκίνου. Όπως προαναφέρθηκε στην παράγραφο Δ.2, στη μελέτη του Burris σε μικρό σχετικά αριθμό ασθενών, η γεμοιταμπίνη συγκρινόμενη με εβδομαδιαία 5-

FU έδωσε στους ασθενείς καλύτερο κλινικό όφελος και ποσοστά μονοετούς επιβίωσης χωρίς να επιτύχει αξιόλογες αντικειμενικές ανταποκρίσεις⁹⁸. Στην μελέτη της ECOG E2297 σε 327 ασθενείς η αποτελεσματικότητα της γεμοιταμπίνη ως μονοθεραπείας βρέθηκε ισάξια με τον συνδυασμό γεμοιταμπίνης και 5-FU. (επιβίωση 5,4 κα 6,7 μήνες και αντικειμενική ανταπόκριση 5,6% και 6,9% αντιστοίχως αντιστοίχως¹⁴⁸. Σε πολυκεντρική μελέτη από το Royal Marsden η μονοθεραπεία με 5-FU σε συνεχή έγχυση 300 mg/m²/μέρα για 24 εβδομάδες συγκρίθηκε με τον συνδυασμό μιτομυκίνης 10 mg/m² ανά 6 εβδομάδες και 5-FU στην ίδια δόση. Υπήρξε διαφορά στις μείζονες απαντήσεις (8,4% έναντι 17,6% του συνδυασμού, p=0,04) αλλά όχι στην επιβίωση (5,1 έναντι 6,5 μήνες, p=0,34).¹⁴⁹ Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης μελέτης της Γαλλικής Ογκολογική Εταιρεία GDFNCLCC. Σε σύνολο 207 ασθενών συγκρίθηκε η μονοθεραπεία 5-FU (500 mg/m²/μέρα επί 5 μέρες) και ο συνδυασμός 5-FU 1000 mg/m²/μέρα σε συνεχόμενη έγχυση 5 μερών και σιπλατίνης 100 mg/m² τη μέρα 1 ή 2 του κύκλου. Η ομάδα ασθενών με συνδυασμένη θεραπεία είχε καλύτερες μεγαλύτερη στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας¹⁵⁰.

Δ.5. Νέα φάρμακα και συνδυασμοί

Μέτρια έως πτωχά αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί τα τελευταία χρόνια από μελέτες νεότερων φαρμάκων και συνδυασμών¹⁵¹⁻¹⁶⁸ (Πίνακας 3).

Δ.6. Ακτινο-χημειοθεραπεία στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα πρωτόκολλα σύγχρονης χορήγησης ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος.

Δ.6.1 Ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη

Όλες οι μελέτες, στις οποίες η ακτινοθεραπεία συνδυάστηκε με φθοριοουρακίλη, απέδειξαν ότι βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος, σε σύγκριση με μόνη την ακτινοθεραπεία¹⁶⁹⁻¹⁷². Η διάμεση επιβίωση έφτασε τους 10 μήνες και το 12% των ασθενών είχαν επιβίωση 2 ετών. Η εμπειρία αυτών των μελετών έδειξε ότι ευνοϊκότερη

Πίνακας 3. Νεότερα φάρμακα στο προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο.

Ερευνητής	Φάρμακο/Συνδυασμός	n	Απάντηση (ΠΥ) %	Σταθερή Νόσος %	Επιβίωση (μήνες)
Allegretti A (1993) ¹⁵¹	Goserelin(LH-RH analogue)	7	0	0	4
Fazeny B (1997) ¹⁵²	Goserslin+Octreotide	14	7	64	6
Ardalan B (1997) ¹⁵³	FUDR (24h infusion)	17	41(12)		
Macdonald (2000) ¹⁵⁴	Etopos/Leucov/5FU/Interferon	55	11		5
David AK (2000) ¹⁵⁵	5FU/leucov/Interferon	23	0	22	
Ahmed S (2000) ¹⁵⁶	Cisplat/cytarabine/caffeine/5FU	30	16,7		5
VonHoff DD (2000) ¹⁵⁷	Irofulven (MGI 114)	42	4,8 (2,4)		
Yip D (2000) ¹⁵⁸	Caelyx	20	0	35	3,2
Zalupski M (2000) ¹⁵⁹	II-994	17	0	12	10 εβδ
Cartwright T (2000) ¹⁶⁰	Capecitabine (Xeloda)	44	6,8	25	7,1
Francois E (2001) ¹⁶¹	Raltitrexed (Tomudex)	47	5	24	
Rivskin S (2000) ¹⁶²	Rubitecan	52	9(3)	18	
Szarka C (2001) ¹⁶³	Rubitecan+Gemcitabine	9	11	11	
D'Adamo D (2001) ¹⁶⁴	DX-8951F	39	5	39	5,5
Cohen SJ (2002) ¹⁶⁵	R115777	20	0	0	19,9 εβδ
Van Cutsem (2002) ¹⁶⁶	R115777/Gemcitabine	20			193 μέρες
Lapointe R (2002) ¹⁶⁷	Troxacitabine	55	0	43,6	
Smith DB (2002) ¹⁶⁸	ZD9331	30	3,3	33	152 μέρες
Briasoulis E. (2003) ²⁴⁸	Glufosfamide	35	5,9		5,3

πρόγνωση είχαν οι ασθενείς με καλύτερο δείκτη γενικής κατάστασης και σημεία συντομότερης ανάκαμψης μετά την πρώτη χειρουργική προσέγγιση-σταδιοποίηση. Σε περιορισμένες μελέτες η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη δοκιμάστηκε και σαν προεγχειρητική-εισαγωγική θεραπεία σε ανεγχείρητο παγκρεατικό καρκίνο. Τα τελικά αποτελέσματα ήταν δυστυχώς απογοητευτικά, καθώς ο αριθμός των ασθενών στους οποίους η νόσος κατέστη τελικώς εγχειρήσιμη ήταν πολύ μικρός^{173,174}. Παρομοίως, απογοητευτική ήταν η εισαγωγική ακτινο-χημειοθεραπεία με βάση την γεμοιταμίνη¹⁷⁵.

Δ.6.2 Ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με νεότερα φάρμακα

Νεότερες μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογηθεί η δραστηριότητα του συνδυασμού της ακτινοθεραπείας με νέους ακτινοευαισθητοποιούς παράγοντες. Σε δύο μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών η ακτινοθεραπεία (50 Gy) συνδυάστηκε με πακλιταξέλη σε δόση 50 mg/m² εβδομαδιαίως. Απαντήσεις είχαν το 33% των ασθενών και σταθεροποίηση της νόσου το 39%^{176,177}.

Σε μελέτη φάσης I, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) της γεμοιταμίνης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (50,4 Gy) καθορίστηκε στα 40 mg/m². Στη θεραπεία απάντησαν 3 από τους 18 ασθενείς¹⁷⁵. Η ECOG διενήργησε μελέτη φάσης I ακτινοθεραπείας με συνεχή ενδοφλέβιο έγχυση 5-FU

και εβδομαδιαία χορήγηση γεμοιταμίνης. Η τοξικότητα ήταν πολύ μεγάλη και οι συγγραφείς αποθαρρύνουν τη χρησιμοποίηση του ανωτέρω συνδυασμού¹⁷⁸. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη φάσης I από την Αυστρία, η γεμοιταμίνη σε συνεχή έγχυση μαζί με μιτομυκίνη έδειξε αποδεκτή τοξικότητα σε συγχρόνηση με ακτινοθεραπεία, χωρίς όμως αξιόλογη δραστηριότητα (7%)¹⁷⁹.

Δ.7. Περιοχική χημειοθεραπεία

Οι συχνές τοπικές υποτροπές της νόσου και εμφανίσεις ηπατικών μεταστάσεων παρακίνησαν μερικούς ερευνητές στην διενέργεια περιοχικών χημειοθεραπειών, με θεωρητική υπόθεση την άρδευση του παγκρεατικού όγκου με μεγαλύτερες συγκεντρώσεις κυτταροτοξικών, αλλά με τις μικρότερες δυνατές παρενέργειες. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές, όπως έγχυση μέσω της κοιλιακής, haemofiltration, stop flow, isolated perfusion, κá. Ενώ υπάρχουν κάποιες αναφορές με καλές ανταποκρίσεις και επιβίωση, εν τούτοις τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλους συγγραφείς¹⁸⁰⁻¹⁸⁶ (Πίνακας 4). Εκτός από μια μελέτη με 14 μόνο ασθενείς¹⁸⁷, δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών μεταξύ περιοχικής και συστηματικής χημειοθεραπείας. Έτσι, η περιοχική χημειοθεραπεία δεν προτείνεται σαν δόκιμη αντιμετώπιση του ανεγχείρητου παγκρεατικού καρκίνου αλλά ενθαρ-

Πίνακας 4. Νεότερες μελέτες περιοχικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο, ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος

Ερευνητής	Φάρμακο/Συνδυασμός	n	Απάντηση (ΠΥ) %	Σταθερή Νόσος %	Επιβίωση (μήνες)
Link KH (1997) ¹⁸⁰ St IV: 4	Mit+FA+5FU+CDDP	17			StIII: 12
Muchmore J (1996) ¹⁸¹ St IV 9	Mit+5FU	32	47 (9)		StII/III: 13
Maurer CA (1998) ¹⁸² St IV 5	Mit+FA+5FU+CDDP	12	8	33	StIII 8,5
Furuse J (2001) ¹⁸³	5FU	13	8	46	15,9 εβδ
Cantore M (2000) ¹⁸⁴	5FU+FA+Carbo+EPI	96	15	44	9,9
Ohigashi H (1996) ¹⁸⁵ (επιβ 1 έτους:60%)	MTX+5FU+FA	15			14
Weissmann A (1999) ¹⁸⁶	Gemcitabine	15	13,3 (13,3)	26,7	5,5

Συντμήσεις: Mit: μιτομυκίνη-C, 5FU: φθοριοουρακίλη, FA: φυλλικό οξύ, EPI: επιρουμπικίνη, CDDP: οισπλατίνη, ΠΥ: πλήρης ύφεση, St: στάδιο νόσου, εβδ: εβδομάδες, επιβ: επιβίωση.

ρύνονται μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών¹⁸⁸.

E. Προγνωστικοί παράγοντες των ασθενών υπό χημειοθεραπεία

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες αναφορές, στις οποίες εκτιμήθηκαν διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες της απάντησης στην χημειοθεραπεία και της επιβίωσης μετά από χημειοθεραπεία των ασθενών με προχωρημένο παγκρεατικό. Σε δύο μελέτες από το National Cancer Center του Τόκιο υπήρξαν ενδιαφέροντα ευρήματα. Στην πρώτη, επί 96 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπείες δεν υπήρξε καμιά μείζων ανταπόκριση σε ασθενείς με δείκτη γενικής κατάστασης 2 ή 3, αλβουμίνη ορού <3,5 mg/dL, ολική χολερυθρίνη >2,0 mg/dL ή με περιτοναϊκή διασπορά της νόσου. Θεραπευτικές απαντήσεις είχαν οι υποομάδες ασθενών που ήταν γυναίκες, είχαν αλβουμίνη >3,5 mg/dL και CEA <10 ng/mL¹⁸⁹. Στην δεύτερη μελέτη επί 103 ασθενών αξιολογήθηκαν 20 προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες συνδεδεμένοι με μικρότερη επιβίωση των ασθενών αναγνωρίστηκαν το επίπεδο CRP =5 mg/dl, ο δείκτης γενικής κατάστασης 2-3 και το επίπεδο Ca 19-9 =10.000 U/ml¹⁹⁰. Τέλος σε Γερμανική μελέτη με 193 ασθενείς η χημειοθεραπεία βρέθηκε ο ισχυρότερος παράγων θετικής επίδρασης στην επιβίωση¹⁹¹.

Z. Βιολογική θεραπεία μοριακής στόχευσης

Z.1. Ras

Η μετάλλαξη-υπερέκφραση του ογκογονιδίου *ras* αποτελεί κεντρικό μοριο-γενετικό χαρακτηριστικό του παγκρεατικού καρκίνου και θεωρητικά το συγκεκριμένο γονίδιο και η παράγωγος πρωτεΐνη του αποτελούν ιδανικό θεραπευτικό στόχο.

Αναπτυσσόμενες στρατηγικές θεραπευτικής παρέμβασης κατά της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης Ras (p21^{ras}) στρέφονται σε ανάπτυξη αναστολέων των ενζύμων που αποτελούν σταθμούς ενεργοποίησής της¹⁹²⁻¹⁹⁴. Τέτοιοι στόχοι είναι η prenyl-cysteine carboxyl methyltransferase (pcCMT), που απαντά στις εσωτερικές μεμβράνες του κυττάρου και αποτελεί πρώτο σταθμό ενεργοποίησης¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ και οι φαρνεσυλτρανσφεράση* και τζερανυλ-τζερανυλτρανσφεράση, που σε δεύτερο στάδιο αυξάνουν την υδροφοβικότητα της πρωτεΐνης και ενισχύουν την συνάφεια της προς την εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης (FTIs, Farnesyl-Transferase Inhibitors)¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Απενεργοποίηση της πρωτεΐνης p21^{ras} μέσω των FTIs μεταφράζεται σε τελικό βιολογικό αποτέλεσμα που χαρακτηρίζεται από αύξηση της μέσω Fas ενεργούμενης κυτταρικής απόπτωσης και καταστολή της νεοαγγειογένεσης μέσω υπορρύθμισης της έκφρασης του VEGF²⁰¹.

Η εξέλιξη των FTIs βρίσκεται σε ικανοποιητικό στάδιο με την δημοσίευση αποτελεσμάτων των

*Η φαρνεσυλική ομάδα αποτελείται από τρεις μονάδες ισοπρενίου και έχει ειδικότητα προσαρμογής στο αμινοτελικό άκρο πρωτεϊνών με μοτίβο CAAX (C, κυστεΐνη, a, αλυφατική άλυσοος, X για μεθειονίνη, σερίνη ή γλουταμίνη (FTase), η λευκίνη (GGTase-I, geranylgeranyltransferase-I)).

πρώτων κλινικών μελετών²⁰²⁻²⁰³. Ασθενές σημείο αποτελεί το γεγονός, ότι η δράση αναστολής της φαρνεσυλτρανσφεράσης είναι ισχυρή στο *H-ras* και ασθενής στο *K-ras* που αποτελεί το πιο συχνό τύπο μεταλλαγμένου *ras* στον καρκίνο παγκρέατος²⁰⁴. Εντούτοις, οι FTIs πέραν από την αναστολή της p21^{ras} ογκοπρωτεΐνης έχουν ικανότητα στόχευσης και άλλων κυτταρικών μορίων. Τούτο συμπεραίνεται από την κλινική διαπίστωση δραστηριότητας των FTIs σε υποτροπιάσασα ή ανθεκτική οξεία λευχαιμία (29% ανταποκρίσεις με το R115777)²⁰⁵, σε γλοιώματα καθώς και σε NSCLC σε συνδυασμό με ταξάνες. Μεταλλαγμένη ογκοπρωτεΐνη RhoB και πρωτεΐνες σύνδεσης κεντρομεριδίου πιστεύεται ότι αποτελούν επιπλέον πιθανούς στόχους^{206,207}, ενώ και άλλοι πιθανοί μοριακοί στόχοι έχουν επίσης ανιχνευθεί²⁰⁸.

Περιοχές σημαντικού κλινικού θεραπευτικού ενδιαφέροντος που ερευνώνται είναι η συνέργεια των FTIs με κυτταροτοξικούς παράγοντες και την ακτινοθεραπεία^{209,210}. Σύμφωνα με δημοσιευθείσες μελέτες, διάφοροι FTIs συνεργούν με ταξάνες²¹¹, ο αναστολέας της φαρνεσυλτρανσφεράσης SCH66336 δρα συνεργικά με την σισπλατίνη υπό προϋποθέσεις χρονισμού ακολουθίας²¹², ο RPR-115135 με την φθοριοουρακίλη σε κύτταρα p53w²¹³ και ο R115777 ενεργεί ως ραδιοευαισθητοποιητής* σε κύτταρα γλοιώματος²¹⁴.

Z.2. Smad4

Η διαπίστωση της ογκογενετικής σημασίας του *Smad4* στο παγκρεατικό καρκίνο, οδήγησε με γρήγορους ρυθμούς και την βοήθεια της βιοτεχνολογίας (σύστημα high through-put ελέγχου 16500 μορίων), στην ανακάλυψη μικρομορίων με ικανότητα ενίσχυσης της έκφρασης του κατασταλλμένου γονιδίου για δυνητική θεραπευτική χρήση²¹⁵. Η σχετική έρευνα ευρίσκεται σε πολύ πρώιμη φάση.

Z.3. Υποδοχείς της Τυροσινικής Κινάσης (HER2/neu, EGF-R).

Z.3.1. HER2

Το Trastuzumab (HerceptinTM), ένα εξανθρωποποιημένο ειδικό αντίσωμα κατά του HER2 αποτελεί τον πρώτο εμπορικά διαθέσιμο αντι-ογκο-

πρωτεϊνικό παράγοντα με αποδεδειγμένη δραστηριότητα στον καρκίνο μαστού που υπερεκφράζει την ογκοπρωτεΐνη p185^{erbB-2} [216,217]. Στον παγκρεατικό καρκίνο η ογκοπρωτεΐνη HER2/neu υπερεκφράζεται σε ποσοστά 30% έως 40% και πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ικανότητα αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και αύξησης όγκων ανθρώπινου καρκίνου του παγκρέατος που παρουσιάζουν υψηλή έκφραση της ογκοπρωτεΐνης HER2²¹⁸. Στην κλινική έρευνα όμως δεδομένα ελέγχου δραστηριότητας του Herceptin ως μονοθεραπεία στο παγκρεατικό καρκίνο απουσιάζουν. Υπάρχει μόνο μια πολυκεντρική μελέτη φάσης II που αφορά σε χορήγηση του Herceptin σε συνδυασμό με γεμισιταμπίνη και αναφέρει αντικειμενική ανταπόκριση 25% και ορολογική ανταπόκριση⁽¹⁾ στο 50% των ασθενών²¹⁹.

Z.3.2. EGF-R

Μελέτες δράσης αντι-EGFR παραγόντων ευρίσκονται σε πολύ πρώιμη φάση. Προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν σημαντική αντινεοπλασματική και αντιμεταστατική δραστηριότητα του αντι-EGF-R ειδικού αντισώματος C225 και του αναστολέως PK1166. Επιπλέον διαπιστώθηκε συνέργεια και των δυο παραγόντων με την γεμισιταμπίνη με αποτέλεσμα την πλήρη αναστολή της εκδήλωσης μεταστάσεων στα πειραματόζωα^{220,221}.

Z.4. Υποδοχείς σωματοστατίνης

Υπερέκφραση των υποδοχέων της σωματοστατίνης απαντάται τόσο σε νευροενδοκρινείς όγκους όσο και σε παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα²²². In vitro, το ανάλογο της σωματοστατίνης οκτρεοτίδιο έχει δείξει ικανότητα αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και οι πρώτες πειραματικές μελέτες σε ζώα ήταν ενθαρρυντικές^{223,224}. Εντούτοις, τα πειραματικά δεδομένα δεν επαληθεύθηκαν στην κλινική πράξη^{225,226}.

Νέα προσέγγιση χρήσης του οκτρεοτιδίου στον καρκίνο του παγκρέατος αποτελεί η σύζευξη του⁽²⁾ με κυτταροτοξικά φάρμακα (μεθοτρεξάτη) ή ραδιοϊσότοπα (Υττριο-90). Μελέτες συζευγμένης με μεθοτρεξάτη σωματοστατίνης σε πειραματόζωα (nude mice) εμβολιασμένα με την κυτταρική σει-

*Οι FTIs προκαλούν συσσώρευση των καρκινικών κυττάρων σε φάση M[97,98].

⁽¹⁾Μείωση των επιπέδων CA 19-9 > 50%

⁽²⁾με πρόσδεση στην α-αμινο ομάδα της d-φαινυλαλανίνης στην θέση 1 του οκταπεπτιδίου

ρά ανθρώπινου παγκρεατικού καρκίνου MIA PaCa-2 ανέδειξαν σημαντική αναστολή της αύξησης του όγκου²²⁷, επίτευξη δε σταθερής σήμανσης του Tyr3-οκτρεοτιδίου με ραδιοϊσότοπα ύττριου-90 δείχθηκε, ότι μπορεί να επιτύχει επιλεκτική απόδοση θεραπευτικών δόσεων ακτινοβολίας β-σωματιδίων σε όγκους με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης^{228,229}. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα καταγράφηκαν σε μελέτη φάσης I-II με ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 25% και αναστολής εξέλιξης της νόσου 55% με την χορήγηση τριών δόσεων DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide συνεζευγμένο με Yttrium-90 σε συνολική απόδοση ραδιενεργού ακτινοβολίας 3.3 - 6.6 GBq²³⁰.

2.5. Αναστολείς Μεταλλοπρωτεϊνών (*Matrix MetalloProteinases Inhibitors-MMPI*)

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της μεταστατικής διεργασίας στον καρκίνο του παγκρέατος με πιο μελετημένες τις MMP-9 και MMP-2. Υπερέκφραση της MMP-2 έχει δείχθει ότι επάγεται από τον TGF-β και σχετίζεται με την εκδήλωση διηθητικότητας²³¹, ενώ η MMP-9 χαρακτηρίζεται ως δείκτης πτωχής πρόγνωσης²³².

Αριθμός συνθετικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPIs) έχουν αναπτυχθεί την τελευταία 10ετία. Από αυτούς δοκιμάστηκαν η μπατιαστάτη η μαριμαστάτη και το BAY 12-9566 βρίσκονται σε φάση κλινικής έρευνας. Η μαριμαστάτη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη, εντέρου, ωθήκης και παγκρέατος με μείζονα τοξικότητα μυοσκελετικούς πόνους και αρθραλγίες^{233,234}.

Στον καρκίνο του παγκρέατος τα αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών ήταν μετρίως ενθαρρυντικά για την μαριμαστάτη δικαιολογώντας την μελέτη του αναστολέα μόνο σαν θεραπεία διατήρησης αποτελέσματος σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στην χημειοθεραπεία^{235,236}.

2.6 Γονιδιακή θεραπεία

Ο καρκίνος του παγκρέατος χαρακτηρίζεται από σημαντικό αριθμό αναγνωρισμένων γονιδιακών μεταλλαγών και λογικά η θεραπεία σε γονιδιακό επίπεδο αποτελεί την δυνητικά βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική, εφ' όσον καταστεί εφικτή. Θεραπευτικές προσπάθειες κατευθύνονται στην επιχείρηση αποκατάστασης της ακυρωθείσας μέσω μεταλλάξεων φυσιολογικής λειτουργίας

ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53, p16, και SMAD4/DPC4 με την βοήθεια συστηματικής ή περιοχικής χορήγησης φορέων αδενοϊών²³⁷.

Αξιοσημείωτες μελέτες εισαγωγής φυσιολογικού p53 με φορέα αδενοϊό στην θεραπεία του ΠΚ παρουσιάζουν ενδιαφέροντα αποτελέσματα, αλλά ευρίσκονται σε πολύ αρχικό στάδιο προκλινικής ανάπτυξης. Καταγραφέντα θετικά αποτελέσματα αποτελούν η αύξηση της απόπτωσης και η ενίσχυση της χημειο- και ακτινοευαισθησίας του όγκου²³⁸. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα πειραματική γονιδιακή θεραπεία με δυνητική εφαρμογή στον παγκρεατικό καρκίνο που μελετά την τοπική χορήγηση ογκολυτικών ιών, γενετικά τροποποιημένων, ώστε να προσβάλλουν μόνο ενδεή σε p53 κύτταρα, βρίσκεται σε εξέλιξη^{239,240}. Άλλες γονιδιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις με δυνητική εφαρμογή στον καρκίνο του παγκρέατος είναι η εισαγωγή K-ras αντι-sense RNA με ρετροϊούς, που έχει ήδη επιχειρηθεί στον καρκίνο του πνεύμονα προ 10ετίας²⁴¹.

2.7. Διαμεμβρανικοί μεταφορείς γλυκόζης

Ο καρκίνος παγκρέατος χαρακτηρίζεται από αυξημένο ρυθμό ενδοκυττάριας μεταφοράς και καταβολισμού γλυκόζης και αυξημένη έκφραση των διαμεμβρανικών υποδοχέων (καναλιών) της γλυκόζης²⁴²⁻²⁴⁴. Ο υποκείμενος γενετικός μηχανισμός που ευθύνεται για την υπερέκφραση των γονιδίων των μεταφορέων υποστηρίζεται ότι είναι μεταλλάξεις των γονιδίων *gas* και *src*²⁴⁵. Στόχευση όγκων που υπερεκφράζουν διαμεμβρανικά κανάλια γλυκόζης και παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης, έχει επιχειρηθεί με την ανάπτυξη ενός αλκυλιωτικού παράγοντα συζευγμένου με μοριο της β-D γλυκόζης, το οποίο και χρησιμοποιεί για την διευκόλυνση εισόδου στο καρκινικό κύτταρο (γλυφωσφαμίδη)²⁴⁶. Οι πολύ ενδιαφέρουσες ενδείξεις δραστηριότητας κατά του παγκρεατικού καρκίνου που καταγράφηκαν με παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου σε κλινική μελέτη φάσης I²⁴⁷ μετριάστηκαν με την αξιολόγηση δραστηριότητας του ίδιου παράγοντα σε βραχεία χορήγηση²⁴⁸.

H. Επίλογος

Ο δρόμος της θεραπείας του καρκίνου του παγκρέατος παραμένει μακρύς αλλά αρχίζει να φωτίζεται αμιδρά σήμερα από την αποκτηθείσα γνώση της μοριακής γενετικής.

ABSTRACT

E. BRIASSOULIS, C. ANDREADIS: Pancreatic cancer. From Molecular biology to systemic treatment.

The pancreatic adenocarcinoma is an aggressive and chemotherapy-resistant malignancy disease. A constellation of genetic, molecular and biogemical events contribute in the growth and the metastatic activity of this disease. Genetic alterations identified in metastatic disease mostly reard the genes ras, p16^{INK4}, p53 and Smad4. It is noted that 5-15% of patients with pancreatic cancer have a positive familial history. Germline aberrant alterations of BRCA2, p16^{INK4} and STK11/LKB1 genes have been related with familial pancreatic cancer. Poor effectiveness has been reported with many cytotoxics and combination chemotherapy regimens but an improvement of the quality of life occurs in 20-30% of treated patients. Two randomized trials showed that the combined chemotherapy increased survival by 3-9 months compared with best supporting care in patients with advanced disease with gemcitabine to represent the standard treatment on palliative purposes. First reports with gemcitabin-based combined chemotherapy indicated further improvement of the overall survival rate but randomized trials are need for confirmation. The regional chemotherapy should be considered with clinical studies. Molecular therapies targeting mutated ras and EGFR are currently in early development. Among them targeted therapies against farnesyltransferase (anti-ras) and monoclonal antibodies against EGFR (C225) have progressed to clinical evaluation as single agents and in combination with results pending.. Gene therapy efforts are directed in the aim of re-establishment cancelled –via mutations- of physiologic operation of oncosupressor genes p53, p16, and SMAD4. The path to the therapy of pancreatic cancer is still long but it has started to get dimly illuminated by the molecular genetic knowledge. **Keywords:** pancreatic cancer, molecular oncology, targeted therapy, chemotherapy. **Forum of Clinical Oncology 2 (3/4):xx-xx, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Institute of Health, National Cancer Institute. 1987. Annual cancer statistics review, including cancer trends 1987: 190-198
2. Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, et al. Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Int J Cancer* 1994; 57(6): 786-792
3. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-2303
4. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(7): 455-465
5. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349(9050): 485-489
6. Rosenberg L. Pancreatic cancer: a review of emerging therapies. *Drugs* 2000; 59(5): 1071-1089
7. Mangray S, King TC. Molecular pathobiology of pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci* 1998; 3: D1148-D1160
8. Hilgers W, Rosty C, Hahn SA. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(1): 17-35
9. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57(9): 1731-1734
10. Hahn SA, Seymour AB, Hoque AT, et al. Allelo-type of pancreatic adenocarcinoma using xenograft enrichment. *Cancer Res* 1995; 55(20): 4670-4675
11. Schutte M, Rozenblum E, Moskaluk CA, et al. An integrated high-resolution physical map of the DPC/BRCA2 region at chromosome 13q12. *Cancer Res* 1995; 55(20): 4570-4574
12. Schutte M, da Costa LT, Hahn SA, et al. Identification by representational difference analysis of a homozygous deletion in pancreatic carcinoma that lies within the BRCA2 region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(13): 5950-5954
13. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet* 1994; 8(1): 27-32
14. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271(5247): 350-353
15. Pellegata NS, Sessa F, Renault B, et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through

- different genetic lesions. *Cancer Res* 1994; 54(6): 1556-1560
16. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53(4): 549-554
 17. Boguski MS, McCormick F. Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature* 1993; 366(6456): 643-654
 18. McCormick F, Clark BF, la Cour TF, et al. A model for the tertiary structure of p21, the product of the ras oncogene. *Science* 1985; 230(4721): 78-82
 19. Scheffzek K, Ahmadian MR, Kabsch W, et al. The Ras-RasGAP complex: structural basis for GTPase activation and its loss in oncogenic Ras mutants. *Science* 1997; 277(5324): 333-338
 20. Shi Q, Le X, Abbruzzese JL, Wang B, et al. Cooperation between transcription factor AP-1 and NF-kappaB in the induction of interleukin-8 in human pancreatic adenocarcinoma cells by hypoxia. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19(12): 1363-1371
 21. Shi Q, Abbruzzese JL, Huang S, et al. Constitutive and inducible interleukin 8 expression by hypoxia and acidosis renders human pancreatic cancer cells more tumorigenic and metastatic. *Clin Cancer Res* 1999; 5(11): 3711-3721
 22. Ruggeri BA, Huang L, Berger D, et al. Molecular pathology of primary and metastatic ductal pancreatic lesions: analyses of mutations and expression of the p53, mdm-2, and p21/WAF-1 genes in sporadic and familial lesions. *Cancer* 1997; 79(4): 700-716
 23. Satoh K, Shimosegawa T, Moriizumi S, et al. K-ras mutation and p53 protein accumulation in intraductal mucin-hypersecreting neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 1996; 12(4): 362-368
 24. Sinicrope FA, Evans DB, Leach SD, et al. Bcl-2 and p53 expression in resectable pancreatic adenocarcinomas: association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 1996; 2(12): 2015-2022
 25. Gerdes B, Ramaswamy A, Ziegler A, et al. p16INK4a is a prognostic marker in resected ductal pancreatic cancer: an analysis of p16INK4a, p53, MDM2, an Rb. *Ann Surg* 2002; 235(1): 51-59
 26. Lundin J, Nordling S, von Boguslawsky K, et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53 in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 1996; 53(2): 104-111
 27. Kawesha A, Ghaneh P, Andren-Sandberg A, et al. K-ras oncogene subtype mutations are associated with survival but not expression of p53, p16(INK4A), p21(WAF-1), cyclin D1, erbB-2 and erbB-3 in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2000; 89(6): 469-474
 28. Li Y, Bhuiyan M, Vaitkevicius VK, Sarkar FH. Structural alteration of p53 protein correlated to survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 1999; 18(1): 104-110
 29. Yamasawa K, Nio Y, Dong M, et al. Clinicopathological Significance of Abnormalities in Gadd45 Expression and Its Relationship to p53 in Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(8): 2563-2569
 30. Nio Y, Dong M, Iguchi C, et al. Expression of Bcl-2 and p53 protein in resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas: effects on clinical outcome and efficacy of adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2001; 76(3): 188-196
 31. Hu YX, Watanabe H, Ohtsubo K, et al. Bcl-2 expression related to altered p53 protein and its impact on the progression of human pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 80(7): 1075-1079
 32. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993; 366(6456): 704-707
 33. Naka T, Kobayashi M, Ashida K, et al. Aberrant p16INK4 expression related to clinical stage and prognosis in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 1998; 12(5): 1111-1116
 34. Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333(15): 970-974
 35. O'Brien C. New tumor suppressor found in pancreatic cancer. *Science* 1996; 271(5247): 294
 36. Grau AM, Zhang L, Wang W, et al. Induction of p21waf1 expression and growth inhibition by transforming growth factor beta involve the tumor suppressor gene DPC4 in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 1997; 57(18): 3929-3934
 37. Villanueva A, Garcia C, Paules AB, et al. Disruption of the antiproliferative TGF-beta signaling pathways in human pancreatic cancer cells. *Oncogene* 1998; 17(15): 1969-1978
 38. Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000; 60(7): 2002-2006

39. Bartsch D, Barth P, Bastian D, et al. Higher frequency of DPC4/Smad4 alterations in pancreatic cancer cell lines than in primary pancreatic adenocarcinomas. *Cancer Lett* 1999; 139(1): 43-49
40. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, et al. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas: a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol* 2000; 156(1): 37-43
41. Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Adsay NV, et al. Dpc-4 protein is expressed in virtually all human intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with conventional ductal adenocarcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157(3): 755-761
42. Biankin AV, Kench JG, Morey AL, et al. Overexpression of p21(WAF1/CIP1) is an early event in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Res* 2001; 61(24): 8830-8837
43. Klein AP, Hruban RH, Brune KA, et al. Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7(4): 266-273
44. Lynch HT, Fitzsimmons ML, Smyrk TC, et al. Familial pancreatic cancer: clinicopathologic study of 18 nuclear families. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(1): 54-60
45. Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 640-644
46. Marx G, Vangerow B, Hecker H, et al. Predictors of respiratory function deterioration after transfer of critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24(11): 1157-1162
47. Lerch MM, Ellis I, Whitcomb DC, et al. Maternal inheritance pattern of hereditary pancreatitis in patients with pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(8): 723-724
48. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 201-209
49. Creighton JE, Lyall R, Wilson DI, et al. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87(2): 170-175
50. Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, et al. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br J Cancer* 1985; 52(2): 271-273
51. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101(2): 465-471
52. Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K, et al. Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 2001; 93(2): 288-293
53. Swift M, Sholman L, Perry M, Chase C. Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-telangiectasia. *Cancer Res* 1976; 36(1): 209-215
54. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6(2): 127-131
55. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87(6): 809-811
56. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(3): 738-744
57. Danes BS, Lynch HT. A familial aggregation of pancreatic cancer. An in vitro study. *JAMA* 1982; 247(20): 2798-2802
58. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, et al. Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 69-73
59. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3789-3793
60. White K, Held KR, Weber BH. A BRCA2 germline mutation in familial pancreatic carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 91(5): 742-744
61. Bartsch DK, Sina-Frey M, Ziegler A, et al. Update of familial pancreatic cancer in Germany. *Pancreatol* 2001; 1(5): 510-516
62. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995; 333(15): 975-977
63. Lynch HT, Brand RE, Deters CA, Fusaro RM. Update on familial pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3(2): 121-128
64. Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 2001; 159(6): 2017-2022
65. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999; 154(6): 1835-1840
66. Teh BT, Hayward NK, Wilkinson S, et al. Clonal

- loss of INT-2 alleles in sporadic and familial pancreatic endocrine tumours. *Br J Cancer* 1990; 62(2): 253-254
67. Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis* 2001; 19(1): 76-84
68. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996; 23(2): 251-275
69. Sidransky D. Nucleic Acid-Based Methods for the Detection of Cancer. *Science* 1997; 278(5340): 1054-1058
70. Tada M, Omata M, Kawai S, et al. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53(11): 2472-2474
71. Shibata D, Almoguera C, Forrester K, et al. Detection of c-K-ras mutations in fine needle aspirates from human pancreatic adenocarcinomas. *Cancer Res* 1990; 50(4): 1279-1283
72. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH, et al. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54(13): 3568-3573
73. Sturm PD, Rauws EA, Hruban RH, et al. Clinical value of K-ras codon 12 analysis and endobiliary brush cytology for the diagnosis of malignant extrahepatic bile duct stenosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5(3): 629-635
74. Luttgies J, Diederichs A, Menke MA, et al. Ductal lesions in patients with chronic pancreatitis show K-ras mutations in a frequency similar to that in the normal pancreas and lack nuclear immunoreactivity for p53. *Cancer* 2000; 88(11): 2495-2504
75. Yamaguchi Y, Watanabe H, Yrdiran S, et al. Detection of mutations of p53 tumor suppressor gene in pancreatic juice and its application to diagnosis of patients with pancreatic cancer: comparison with K-ras mutation. *Clin Cancer Res* 1999; 5(5): 1147-1153
76. Iwao T, Tsuchida A, Hanada K, et al. Immunocytochemical detection of p53 protein as an adjunct in cytologic diagnosis from pancreatic duct brushings in mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1997; 81(3): 163-171
77. van Heek T, Rader AE, Offerhaus GJ, et al. K-ras, p53, and DPC4 (MAD4) alterations in fine-needle aspirates of the pancreas: a molecular panel correlates with and supplements cytologic diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2002; 117(5): 755-765
78. Castells A, Puig P, Mora J, et al. K-ras Mutations in DNA Extracted From the Plasma of Patients With Pancreatic Carcinoma: Diagnostic Utility and Prognostic Significance. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 578-584
79. Permert J, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(2/3): 361-370
80. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 882-885
81. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden P-O, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 563-600
82. Carter SK, Comis L. The intergration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. VI. Pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 1975; 2: 193-214
83. Iveson T and Cunningham D. Gastrointestinal cancer. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB eds. *Textbook of Medical Oncology*. Martin Dunitz, London 1998, pp 159-181
84. Schnall SF and Macdonald JS. Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Oncol* 1996; 23(2): 220-228
85. Ardalan B, Singh G, Silberman H. A randomized phase I and II study of short-term infusion of high dose fluorouracil with and without N-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid in patients with advanced pancreatic and colorectal cancers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1053-1058.
86. DeCaprio J, Mayer R, Gonin R, et al. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2128-2133
87. Scheithauer W, Pfeffel F, Kornek G. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and recombinant alpha-2b-interferon in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1992; 70: 1864-1866
88. Marsh RW, Manyam V, Bewsher C. Circadian rhythm modulated 5-FudR infusion with megace in the treatment of advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 1994; 57: 25-29
89. Ajani JA, Abbruzzese L, Goudeau P, et al. Ifosfamide and mesna : Marginally active in patients with advanced carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1703-1707
90. Cerny T, Martinelli G, Goldhirsch A, et al. Continuous 5-day infusion of ifosfamide with mesna in inoperable pancreatic cancer patients: A

- phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(suppl 4): 135-138
91. Wils JA, Kok T, Wagener DJT, et al. Phase II trial with ifosfamide in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29: 290 (abstr)
92. Gersosimo RJ, Hong WK. Epirubicin: A review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. *J Clin Oncol* 1986; 4: 425-439
93. DeSimone PA, Gams R, Bartolucci A. Weekly mitoxantrone in the treatment of advanced pancreatic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 929-930
94. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, et al. A phase I clinical, plasma and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991; 9: 491-498
95. Gasper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994; 12: 29-34
96. Crino L, Mosconi AM, Calandri C, et al. Gemcitabine in advanced pancreatic cancer. A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 296-298
97. Rothenberg ML, Burris HA III, Andersen JS, et al. Gemcitabine: Effective palliative therapy for pancreas cancer patients failing 5-FU. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 198
98. Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
99. Klein B, Sadikov E, Mishaeli M, et al. Comparison of 5-FU and leucovorin to gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2000; 7(4): 875-877
100. Androulakis N, Kourousis C, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and G-CSF : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1779-1785
101. Rougier D, DeForin M, Ademis A, et al. Phase II of taxotere in pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 200
102. Brown T, Tangen C, Fleming T, et al. A phase II trial of taxol and G-CSF in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 200
103. Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35(3): 371-379
104. Wagener DJT, Verdonk HER, Dirix LY, et al. Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer. An EORTC Early Clinical Trials Group study. *Ann Oncol* 1995; 6: 129-132
105. Kornmann M, Fakler H, Butzer U, et al. Oxaliplatin exerts potent in vitro cytotoxicity in colorectal and pancreatic cancer cell lines and liver metastases. *Anticancer Res* 2000; 20(5A): 3259-3264
106. Rougier P, Ducreux M, Kaci MO, et al. Randomized Phase II study of Oxaliplatin alone (OXA), 5-Fluorouracil (5FU) alone, and the two drugs combined (OXA-FU) in advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 262a (abstr 1018)
107. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 160-164
108. Miller KD, Picus J, Blanke C, et al. A phase II trial of the multitargeted antifolate LY 231514 (ALIMPTA, MTA, pemetrexed disodium) in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(1): 101-103
109. Smith FP, Hoth DF, Levin B, et al. 5-Fluorouracil, Adriamycin, and Mitomycin-C (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46: 2014-2018
110. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; 253: 2061-2067
111. Wiggans RG, Woolley PV, Macdonald JS, et al. Phase II trial of streptozotocin, mitomycin-C, and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1978; 41: 387-391
112. Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma: Fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin-C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin-C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1794-1798
113. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB. Chemotherapy in pancreas cancer: results of a controlled, prospective, randomized, multicentre trial. *Br Med J* 1980; 281: 1589-1591
114. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluation of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin. *Cancer* 1990; 65: 2207-2212
115. Topham C, Glees J, Rawson NS, et al. Randomised trial of epirubicin alone versus 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C in locally advanced and metastatic carcinoma of the pan-

- creas. *Br J Cancer* 1991; 64: 179-181
116. Nicolson M, Webb A, Cunningham D, et al. Cisplatin and protracted venous infusion 5-fluorouracil (CF): good symptom relief with low toxicity in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1995; 6(8): 801-804
117. Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M, et al. Phase II study of cisplatin and 120 hour continuous infusion 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1993; 4: 333-338
118. Evans TRJ, Lofts FJ, Mansi JL, et al. A phase II study of continuous-infusion 5-fluorouracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1260-1264
119. Cascinu S, Frontini L, Comella G, et al. Intensive weekly chemotherapy is not effective in advanced pancreatic cancer patients: a report from the Italian Group for the study of digestive tract cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 1999; 79(3-4): 491-494
120. Rougier P, Ducreux M, Douillard JY, et al. Efficacy of 5FU+Cisplatin (FUP) compared to bolus 5FU in advanced pancreatic carcinoma: a randomized trial from the French Anticancer Centers Digestive Group (FNLCCDG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18: 274a (abstr 1050)
121. Frey C, Twomey P, Keehn R, et al. Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: Report of the veterans administration surgical adjuvant cancer chemotherapy study group. *Cancer* 1981; 47: 27-31
122. Buroker T, Kim PN, Croppe C, et al. 5-FU infusion with mitomycin-C vs 5-FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer. *Cancer* 1979; 44: 1215-1221
123. Louvet C, Andre T, Hammel P, et al. Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12(5): 675-679
124. Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 1999; 80(10): 1595-1598
125. Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, et al. A phase II of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296). *Oncology* 2000; 58(3): 215-218
126. Cascinu S, Frontini L, Labianca R, et al. A combination of a fixed dose rate infusion of gemcitabine associated to a bolus 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1309-1311
127. Rauch DP, Maurer CA, Aebi S, et al. Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2001; 60(1): 43-48
128. Kurtz JE, Kohser F, Negrier S, et al. Gemcitabine and protracted 5-FU for advanced pancreatic cancer. A phase II study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(35): 1450-1453
129. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, et al. Phase II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 585-592
130. Oettle H, Arning M, Pelzer U, et al. A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemonaive advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(10): 1267-1272
131. Felieu J, Lopez Alvarez MP, Jaraiz MA, et al. Phase II trial of gemcitabine and UFT modulated by leucovorin in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89(8): 1706-1713
132. Cascinu S, Gasparini G, Catalano V, et al. A phase I-II study of gemcitabine and docetaxel in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 1999; 10(11): 377-379
133. Scherman WH and Fine RL. Combination gemcitabine and docetaxel therapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology* 2001; 60: 4: 316-321
134. Stathopoulos GP, Mavroudis D, Tsavaris N, et al. Treatment of pancreatic cancer with a combination of docetaxel, gemcitabine and granulocyte colony-stimulating factor: a phase II study of the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(1): 101-103
135. Brodowicz T, Wolfram RM, Kostler WJ, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with cisplatin in patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Anticancer Drugs* 2000; 11(8): 623-628
136. Heinenmann V, Wilke H, Mergenthaler HG, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(11): 1399-1403
137. Reni M, Passoni P, Panucci MG, et al. Definitive results of a phase II trial of cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil, and

- gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2679-2686
138. Kozuch P, Areneo M, Homel P, et al. Biweekly sequential gemcitabine, 5-FU, LV, and cisplatin(GFP): a highly active novel combination for metastatic adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: 155a (abstr 617)
139. Rocha Lima CM, Sherman CA, Brescia FJ, et al. Irinotecan/ gemcitabine combination chemotherapy in pancreatic cancer. *Oncology* 2001; 15(3 Suppl 5): 46-51
140. Scheithauer W, Kornek GV, Radener M, et al. Phase II trial of gemcitabine, epirubicin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1999; 80(11): 1797-1802
141. Berlin J, Catalano P, Thomas J, et al. A phase III study of gemcitabine in combination with 5-FU vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma (E2297): an ECOG trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: 127a (abstr505)
142. Di Costanzo F, Sdrobolini A, Carlini P, et al. Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a GOIRC randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 154a (abstr 612)
143. Kindler HL II, Dugan W, Hochster H, et al. Clinical outcome in patients (pts) with advanced pancreatic cancer treated with pemetrexed/ Gemcitabine. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 499)
144. Fernandez-Morales LA, Pujadas J, Garcia Y, et al. Combination of oral tegafur (TF) and levofolinic acid (LA) with gemcitabine (gem) in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma: a pilot study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 2362)
145. Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1512-1518
146. Alberts SR, Townley P, Cha SS, et al. Oxaliplatin and gemcitabine for patients with pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstr 501
147. Garnier C, Rebischung C, Chirpaz E, et al. Phase II study of a combination with leukovorin (LV), 5 FU bolus and infusion (FU), gemcitabine (GEM), and oxaliplatin (LOHP) (FOLFU GEMOX regimen) in locally advanced and metastatic pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: 127a (abstr 505)
148. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: ECOG trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275
149. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multi-center randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-3136
150. Ducreux M, Rougier P, Pignon J-P, et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1185-1191
151. Allegretti A, Lionetto R, Saccomanno S, et al. LH-RH analogue treatment in adenocarcinoma of the pancreas: a phase II study. Gruppo Liguro per lo Studio del Pancreas. *Oncology* 1993; 50(2): 77-80
152. Fazeny B, Baur M, Prohaska M, et al. Octreotide combined with goserelin in the therapy of advanced pancreatic cancer—results of a pilot study and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123(1): 45-52
153. Ardalan B, Sparling L, Livingstone A, et al. Phase II trial of high-dose 24-hour infusion of 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) in patients with inoperable pancreatic cancer (previously failed 5-FU and Gemzar). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 282a (abstr 999)
154. Macdonald JS, Jacobson JL, Modiano M, et al. A phase II trial of etoposide, leucovorin, 5-FU, and interferon alpha 2b (ELFI) + G-CSF for patients with pancreatic adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9413). *Invest New Drugs* 2000; 18(3): 269-273
155. David AK, Vaughn DJ, Holroyde CP, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and interferon alpha 2A (IFN-alpha 2a) in metastatic pancreatic carcinoma: a Penn Cancer Clinical Trials Group (PCCTG) trial. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(1): 37-39
156. Ahmed S, Vaitkevicius VK, Zalupski MM, et al. Cisplatin, cytarabine, caffeine, and continuously infused 5-fluorouracil (PACE) in the treatment of advanced pancreatic carcinoma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(4): 420-424
157. Von Hoff DD, Cox JV, Tempero MA, et al. Phase

- II trial of Irofulven (MGI 114) in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on Gemcitabine. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 309a (abstr 1219)
158. Yip D, Halford S, Karapetis CS, et al. A Phase II study evaluating the tolerability and efficacy of Caelyx (Liposomal Doxorubicin, Doxil) in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 301a (abstr 1182)
159. Zalupski M, O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, et al. Phase II trial of CI-994 in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 285a (abstr 1115)
160. Cartwright T. A phase 2 trial of Xeloda (Capecitabine) in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 264a (abstr 1026)
161. Francois E, Hebbar M, Bennouna D, et al. Raltitrexed ("Tomudex") in the treatment of advanced pancreatic and biliary tract carcinomas: Quality of life and efficacy results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 147b (abstr 2339)
162. Rivkin S, Burris H, Gerstein H, et al. A phase II study of Rubitecan (RFS 2000, 9NC, 9-Nitro-20(S)-Camptothecin) in patients with refractory pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 262a (abstr 1020)
163. Szarka CE, Babb JS, Cheng JD, et al. Phase I study of Rubitecan and Gemcitabine in patients with unresectable pancreas cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 135b (abstr 2289)
164. D'Adamo D, Hammond R, Donehower S, et al. Final results of a phase II study of DX-8951f (Exatecan Mesylate, DX) in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 134a (abstr 532)
165. Cohen SJ, Ho L, Ranganathan S, et al. Phase II and pharmacodynamic trial of the farnesyl-transferase inhibitor R115777 as initial therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 545)
166. Van Cutsem E, Karasek P, Oettle H, et al. Phase III trial comparing gemcitabine + R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine + placebo in advanced pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 517)
167. Lapointe R, Letourneau R, Steward W, et al. Phase 2 study of troxacitabine in chemotherapy naive patients with advanced cancer of the pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 20: (abstr 565)
168. Smith DB, Gallagher N, Garnett S, et al. A phase II/III trial of efficacy and tolerability of ZD9331 vs gemcitabine in pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 574)
169. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865
170. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48: 1705
171. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2563
172. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751
173. Jessup JM, Steele G, Mayer RJ, et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 559
174. White R, Lee C, Ancher M, et al. Preoperative chemoradiation for locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 38
175. Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly Gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2208
176. Safran H, King T, Choy H, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 901-907
177. Safran H, Akerman P, Cioffi W, et al. Paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced adenocarcinomas of pancreas, stomach, and gastroesophageal junction. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 53-57
178. Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, et al. ECOG phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 3384-3389
179. Kornek GV, Potter R, Selzer E, et al. Combined radiochemotherapy of locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma with mitomycin-C plus 24-hour continuous infusional

- Gemcitabine. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 49(3): 665-671
180. Link KH, Gansauge F, Gorich J, et al. Palliative and adjuvant regional chemotherapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(5): 409-414
181. Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, et al. Regional chemotherapy with hemofiltration: a rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(8): 346-355
182. Maurer CA, Borner MM, Lauffer J, et al. Celiac axis infusion chemotherapy in advanced non-resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1998; 23(3): 181-186
183. Furuse J, Maru Y, Yoshino M, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for liver metastases from pancreatic carcinoma: results from a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(37): 208-211
184. Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G, et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(5): 569-573
185. Ohigashi H, Ishikawa O, Imaoka S, et al. A new method of intra-arterial regional chemotherapy with more selective drug delivery for locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(8): 338-345
186. Weissmann A and Ludwig H. Intraarterial gemcitabine for treatment of inoperable pancreatic and cholangiocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 305a (abstr 1170)
187. Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S. Regional versus systematic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(22): 1125-1129
188. Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, et al. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer: is it relevant? *Eur J Cancer* 2000; 36(8): 957-965
189. Fujishiro M, Okada S, Ueno H, et al. Predictive factors for tumor response to chemotherapy in patients with pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(36): 1744-1746
190. Ueno H, Okada S, Okusaka T, Ikeda M. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000; 59(4): 296-301
191. Ridwelski K, Meyer F, Ebert M, et al. Prognostic parameters determining survival in pancreatic carcinoma and, in particular, after palliative treatment. *Digestive Diseases* 2001; 19: 1: 85-92
192. Sweet RW, Yokoyama S, Kamata T, et al. The product of ras is a GTPase and the T24 oncogenic mutant is deficient in this activity. *Nature* 1984; 311(5983): 273-275
193. Wang T, Danielson PD, Li BY, et al. The p21(RAS) farnesyltransferase alpha subunit in TGF-beta and activin signaling. *Science* 1996; 271(5252): 1120-1122
194. Boguski MS, McCormick F. Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature* 1993; 366(6456): 643-654
195. Chiu VK, Bivona T, Hach A, et al. Ras signaling on the endoplasmic reticulum and the Golgi. *Nat Cell Biol* 2002; 4(5): 343-350
196. Choy E, Chiu VK, Silletti J, et al. Endomembrane trafficking of ras: the CAAX motif targets proteins to the ER and Golgi. *Cell* 1999; 98(1): 69-80
197. Philips MR, Pillinger MH, Staud R, et al. Carboxyl methylation of Ras-related proteins during signal transduction in neutrophils. *Science* 1993; 259(5097): 977-980
198. Eskens FA, Stoter G, Verweij J. Farnesyl transferase inhibitors: current developments and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(5): 319-332
199. Lowy DR, Willumsen BM. Function and regulation of ras. *Ann Rev Biochem* 1993; 62: 851-891
200. Nguyen DN, Stump CA, Walsh ES, et al. Potent inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12(9): 1269-1273
201. Zhang B, Prendergast GC, Fenton RG. Farnesyltransferase inhibitors reverse Ras-mediated inhibition of Fas gene expression. *Cancer Res* 2002; 62(2): 450-458
202. Zujewski J, Horak ID, Bol CJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 927-941
203. Eskens FA, Awada A, Cutler DL, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the oral farnesyl transferase inhibitor SCH 66336 given twice daily to patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1167-1175
204. Cox AD, Der CJ. Farnesyltransferase inhibitors and cancer treatment: targeting simply Ras? *Biochim Biophys Acta* 1997; 1333(1): F51-F71
205. Karp JE, Lancet JE, Kaufmann SH, et al. Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase 1 clinical-laboratory correlative trial. *Blood* 2001; 97(11): 3361-3369
206. Cox AD. Farnesyltransferase inhibitors: poten-

- tial role in the treatment of cancer. *Drugs* 2001; 61(6): 723-732
207. Crespo NC, Ohkanda J, Yen TJ, et al. The farnesyltransferase inhibitor, FTI-2153, blocks bipolar spindle formation and chromosome alignment and causes prometaphase accumulation during mitosis of human lung cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276(19): 16161-16167
208. Mizukami Y, Ura H, Obara T, et al. Requirement of c-jun N-terminal kinase for apoptotic cell death induced by farnesyltransferase inhibitor, farnesylamine, in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288(1): 198-204
209. Crespo NC, Ohkanda J, Yen TJ, et al. The farnesyltransferase inhibitor, FTI-2153, blocks bipolar spindle formation and chromosome alignment and causes prometaphase accumulation during mitosis of human lung cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276(19): 16161-16167
210. McKenna WG, Muschel RJ, Gupta AK, et al. Farnesyltransferase inhibitors as radiation sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12(3 Suppl 2): 27-32
211. Moasser MM, Sepp-Lorenzino L, Kohl NE, et al. Farnesyl transferase inhibitors cause enhanced mitotic sensitivity to taxol and epothilones. *PNAS* 1998; 95(4): 1369-1374
212. Adjei AA, Davis JN, Bruzek LM, et al. Synergy of the protein farnesyltransferase inhibitor SCH66336 and cisplatin in human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2001; 7(5): 1438-1445
213. Russo P, Malacarne D, Falugi C, et al. RPR-115135, a farnesyltransferase inhibitor, increases 5-FU-cytotoxicity in ten human colon cancer cell lines: role of p53. *Int J Cancer* 2002; 100(3): 266-275
214. Delmas C, Heliez C, Cohen-Jonathan E, et al. Farnesyltransferase inhibitor, R115777, reverses the resistance of human glioma cell lines to ionizing radiation. *Int J Cancer* 2002; 100(1): 43-48
215. Sohn TA, Su GH, Ryu B, et al. High-throughput drug screening of the DPC4 tumor-suppressor pathway in human pancreatic cancer cells. *Ann Surg* 2001; 233(5): 696-703
216. Lewis R, Bagnall A, Forbes C, et al. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002; 6(13): 1-71
217. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 719-726
218. Buchler P, Reber HA, Buchler MC, et al. Therapy for pancreatic cancer with a recombinant humanized anti-HER2 antibody (herceptin). *J Gastrointest Surg* 2001; 5(2): 139-146
219. Safran H, Ramanathan RK, Schwartz J, et al. Herceptin and Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancers That Overexpress HER-2/*neu*. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: abstract 507
220. Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5): 1936-1948
221. Bruns CJ, Solorzano CC, Harbison MT, et al. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2000; 60(11): 2926-2935
222. Raderer M, Pangerl T, Leimer M, et al. Expression of human somatostatin receptor subtype 3 in pancreatic cancer in vitro and in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21): 1666-1668
223. Benali N, Cordelier P, Calise D, et al. Inhibition of growth and metastatic progression of pancreatic carcinoma in hamster after somatostatin receptor subtype 2 (sst2) gene expression and administration of cytotoxic somatostatin analog AN-238. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(16): 9180-9185
224. Wenger FA, Kilian M, Jacobi CA, et al. Effects of octreotide on liver metastasis and intrametastatic lipid peroxidation in experimental pancreatic cancer. *Oncology* 2001; 60(3): 282-288
225. Sulkowski U, Buchler M, Pederzoli P, et al. A phase II study of high-dose octreotide in patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer* 1999; 35(13): 1805-1808
226. Burch PA, Block M, Schroeder G, et al. Phase III evaluation of octreotide versus chemotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced exocrine pancreatic cancer: a North Central Cancer Treatment Group study. *Clin Cancer Res* 2000; 6(9): 3486-3492
227. Radulovic S, Nagy A, Szoke B, Schally AV. Cytotoxic analog of somatostatin containing methotrexate inhibits growth of MIA PaCa-2 human pancreatic cancer xenografts in nude mice. *Cancer Lett* 1992; 62(3): 263-271
228. Stolz B, Weckbecker G, Smith-Jones PM, et al. The somatostatin receptor-targeted radiother-

- apeutic [90Y-DOTA-DPhe1, Tyr3]octreotide (90Y-SMT 487) eradicates experimental rat pancreatic CA 20948 tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(7): 668-674
229. Smith-Jones PM, Stolz B, Albert R, et al. Synthesis and characterisation of [90Y]-Bz-DTPA-oct: a yttrium-90- labelled octreotide analogue for radiotherapy of somatostatin receptor-positive tumours. *Nucl Med Biol* 1998; 25(3): 181-188
230. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3- Octreotide: preliminary report in cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14(6): 477-483
231. Ellenrieder V, Hendler SF, Ruhland C, et al. TGF-beta-induced invasiveness of pancreatic cancer cells is mediated by matrix metalloproteinase-2 and the urokinase plasminogen activator system. *Int J Cancer* 2001; 93(2): 204-211
232. Bruns CJ, Harbison MT, Kuniyasu H, et al. In vivo selection and characterization of metastatic variants from human pancreatic adenocarcinoma by using orthotopic implantation in nude mice. *Neoplasia* 1999; 1(1): 50-62
233. Steward WP. Marimastat (BB2516): current status of development. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 Suppl: S56-S60
234. Anonymous. Marimastat. BB 2516, TA 2516. *Drugs R D* 1999; 1(2): 146-149
235. Evans JD, Stark A, Johnson CD, et al. A phase II trial of marimastat in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(12): 1865-1870
236. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;87(2): 161-7
237. Pearson AS, Bouvet M, Evans DB, Roth JA. Gene therapy and pancreatic cancer. *Front Biosci* 1998; 3: E230-E237
238. Mercade E, Cascallo M, Carrio M, et al. Treatment based on a combination of the CYP2B1/cyclophosphamide system and p53 delivery enhances tumour regression in human pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(3): 379-388
239. Hecht JR, Abbuzzese JL, Lahoti S, et al. Feasibility of multiple direct injections of Onyx-015 adenovirus into pancreatic carcinomas under endoscopic ultrasound guidance. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Onc* 1999;18: abstr 715
240. Mulvihill SJ, Warren RS, Fell S, et al. A phase I trial of intratumoral injection with an E1B-attenuated adenovirus, ONYX-015, into unresectable carcinomas of the exocrine pancreas. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Onc* 1998; 19: abstr 815
241. Mukhopadhyay T, Tainsky M, Cavender AC, Roth JA. Specific inhibition of K-ras expression and tumorigenicity of lung cancer cells by antisense RNA. *Cancer Res* 1991; 51(6): 1744-1748
242. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(9): 1344-1348
243. Higashi T, Tamaki N, Honda T, et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. *J Nucl Med* 1997; 38(9): 1337-1344
244. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002; 43(2): 173-180
245. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987; 235(4795): 1492-1495
246. Pohl J, Bertram B, Hilgard P, et al. D-19575—a sugar-linked isophosphoramidate mustard derivative exploiting transmembrane glucose transport. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35(5): 364-370
247. Briasoulis E, Judson I, Pavlidis N, et al. Phase I trial of 6-hour infusion of glufosfamide, a new alkylating agent with potentially enhanced selectivity for tumors that overexpress transmembrane glucose transporters: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2000 ;18(20): 3535-3544
248. Briasoulis E, Pavlidis N, Terret C, et al (2003) Glufosfamide administered using a 1-hour infusion given as first-line treatment for advanced pancreatic cancer. A phase II trial of the EORTC-new drug development group. *Eur J Cancer* 2003 39;2334-2340.

Μοριακό και ανοσοβιολογικό υπόστρωμα της λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr και η σημασία του στην καρκινογένεση του ρινοφάρυγγα

Χ. Καρανικιώτης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιός Epstein – Barr (EBV) ανήκει στην οικογένεια των γ-ερπητοϊών και αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της λοιμώδους μονοκυρήνωσης. Πρόκειται για ευρύτατα διαδεδομένο ιό, με περισσότερο από το 80% των ενηλίκων να παρουσιάζουν ορολογικά τεκμηριωμένη προηγούμενη λοίμωξη από αυτόν. Το 1970 διαπιστώθηκε η παρουσία του DNA του ιού (EBV-DNA), σε ιστούς προερχόμενους από καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Έκτοτε ο ιός έχει ανιχνευθεί και έχει συσχετισθεί παθογενετικά με μια ομάδα νεοπλασμάτων λεμφοειδούς και επιθηλιακής προέλευσης, όπως το λέμφωμα Hodgkin, τα περιφερικά και ρινικά T/NK μη-Hodgkin λεμφώματα, τη λεμφοϋπερπλαστική νόσο, τα λεμφοεπιθηλιακά καρκινώματα του στομάχου, των πνευμόνων και των σιελογόνων αδένων, αλλά και σε μικρότερο ποσοστό των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων. Στις σχετιζόμενες με τον EBV νεοπλασίες, τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παρουσία του ιικού γονιδιώματος με τη μορφή του κυκλικού εξωχρωμοσωμικού DNA (επίσωμα) και την έκφραση μικρού αριθμού γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή των πρωτεϊνών της λαθροβίωσης. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται το μοριακό και ανοσοβιολογικό υπόστρωμα της λοίμωξης από τον ιό Epstein – Barr και ιδιαίτερα ο ρόλος του ιού στη διαδικασία της καρκινογένεσης. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):227-234.**

Ο EBV ανήκει στο γένος των λεμφοκρυπτοϊών, της οικογένειας των γ-ερπητοϊών. Τα μέλη της οικογένειας, πολλά από τα οποία έχουν ανιχνευθεί και σε περισσότερους πρωτόγονους εξελικτικά οργανισμούς, μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά όσον αφορά την αλληλουχία των βάσεων που συνθέτουν τα γονιδιά τους, αλλά και τη γενικότερη δομή και οργάνωση του γονιδιώματος.

Το γονιδίωμα του ιού αποτελείται από ένα

γραμμικό δίκλωνο DNA μήκους περίπου 172 kb και περιλαμβάνει τα γονίδια που κωδικοποιούν περισσότερες από 100 ιικές πρωτεΐνες. Κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού του ιού, οι πρωτεΐνες αυτές ελέγχουν την έκφραση των ιικών γονιδίων και τον πολλαπλασιασμό του DNA, συγκροτούν τα δομικά συστατικά του ιοσώματος (virion) και τροποποιούν την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή. Το DNA του ιού εγκλείεται σε νουκλεοκαψίδιο διαμέτρου 100nm και περιβάλλεται από τον ιικό φάκελο. Ο ιός μεταδίδεται με τη στοματική οδό και ανιχνεύεται σε οροφαρυγγικές εκκρίσεις ασθενών που πάσχουν από λοιμώδη μονοκυρήνωση, ανοσοκαταστολή, αλλά και υγιών

¹Ογκολογικό Τμήμα, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο. Αλληλογραφία: Χαρίσιος Καρανικιώτης. Εγνατία 63, 54631 Θεσσαλονίκη. Τηλ/Fax: 2310 253193. e-mail: karanik@med.auth.gr

οροθετικών ατόμων. Η λοίμωξη από τον EBV αφορά δύο κυτταρικά διαμερίσματα: 1) τα επιθηλιακά κύτταρα του οροφάρυγγα, στα οποία η λοίμωξη είναι κατεξοχήν παραγωγική, έχοντας ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό του ιού και τη λύση των κυττάρων (λυτικός κύκλος, lytic cycle)¹ και 2) τα Β-λεμφοκύτταρα, στα οποία η λοίμωξη είναι λανθάνουσα και οδηγεί στον αυξητικό μετασχηματισμό και την αθανатоποίηση (immortalization) των κυττάρων (λαθροβίωση, latency). Αν και ο βαθμός της συμμετοχής των επιθηλιακών κυττάρων και των Β-λεμφοκυττάρων στη διαδικασία της πρωταρχικής και της εμμένουσας λοίμωξης από τον ιό, δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος, φαίνεται ότι τα Β-κύτταρα αποτελούν τον κύριο διαμεσολαβητή.²

Για την είσοδο του EBV στα Β-λεμφοκύτταρα, είναι απαραίτητη η αλληλεπίδραση της ιικής γλυκοπρωτεΐνης gp350/220 με τον υποδοχέα CR2/CD21 (ή υποδοχέα για το συστατικό C3d του συμπληρώματος) του Β-λεμφοκυττάρου. Στη διαδικασία εμπλέκεται επίσης το σύμπλεγμα των ιικών γλυκοπρωτεϊνών gp25, gp42/38 και gp85, που παρεμβαίνουν στη σύζευξη του EBV με τα αντιγόνα τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Τα τελευταία δρουν ως συμπαραγοντες στην είσοδο του ιού στα Β-λεμφοκύτταρα.³ Τα επιθηλιακά κύτταρα δεν εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα CD21 και η είσοδος του ιού σε αυτά πραγματοποιείται μέσω διαφορετικών επιφανειακών υποδοχέων. Η παρουσία τους επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε μεταλλαγμένα στελέχη του EBV, που στερούνται την gp350/220 και τα οποία διατηρούν την ικανότητα να μολύνουν τόσο τα επιθηλιακά κύτταρα, όσο και τα Β-λεμφοκύτταρα.

Η σύνδεση του ιού στον υποδοχέα CD21 ενεργοποιεί τα Β-λεμφοκύτταρα από την κατάσταση ηρεμίας και οδηγεί σε μια αλυσίδα γεγονότων, που περιλαμβάνουν την κινητοποίηση του ασβεστίου, την αυξημένη παραγωγή mRNA, την ανάπτυξη ομοιοτυπικών δεσμών με τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, τη βλαστική μεταμόρφωση των κυττάρων με αύξηση του μεγέθους του πυρήνα και του όγκου του κυτταροπλάσματος, την επιπλέον έκφραση του επιφανειακού μορίου CD21 και την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Την είσοδο του ιικού σωματίου στο κύτταρο ακολουθεί η αποκάλυψη του γονιδιώματός του, το οποίο εισέρχεται στον πυρήνα και παραμένει με τη μορφή του κυκλικού εξωχρωμοσωμικού DNA (επίσωμα, episome). Με τη δράση των ιικών πυρηνικών αντιγόνων (Epstein-Barr Nuclear Antigens, EBNA)

EBNA-LP και EBNA-2, τα Β-λεμφοκύτταρα εισέρχονται από τη φάση ηρεμίας (φάση G0 του κυτταρικού κύκλου), στην πρώιμη φάση (φάση G1). Τα προσβεβλημένα από τον ιό κύτταρα (EBV+) αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται, κάτω από την επίδραση της αυξημένης τοπικά κυτταρικής πυκνότητας και την αυτοκρινή παραγωγή κυτταροκινών. Αργότερα, τα EBV+ κύτταρα εξελίσσονται σε κύτταρα που είναι λιγότερο εξαρτημένα από αυτοκρινείς αυξητικούς μηχανισμούς και αναπτύσσονται ταχύτερα. Έτσι ο ιός μεταπίπτει στην κατάσταση της λαθροβίωσης (λυσιογονία, latency), παραμένοντας δια βίου στα μνημονικά Β-λεμφοκύτταρα.⁴

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, που καταδεικνύουν τα Β-λεμφοκύτταρα, ως τη κύρια εστία παραμονής του EBV στον ανθρώπινο οργανισμό. Η μακροχρόνια χορήγηση ακυκλοβίρης, είχε ως αποτέλεσμα την εξαφάνιση του ιού από οροφαρυγγικές εκκρίσεις υγιών φορέων του ιού, χωρίς όμως να επηρεάσει τον αριθμό των EBV+ περιφερικών Β-κυττάρων. Αμέσως μετά τη διακοπή της χορήγησης, ο ιός επανεμφανίστηκε στις εκκρίσεις, στα προ της θεραπείας επίπεδα.⁵ Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεγαθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών, έπαψε να ανιχνεύεται το στέλεχος του ιού που είχε απομονωθεί στις οροφαρυγγικές εκκρίσεις προ της θεραπείας και αντικαταστάθηκε από στέλεχος του δότη, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα Β-κύτταρα του μυελού, ενδεχόμενα αποτελούν τη δεξαμενή του EBV.⁶ Στους υγιείς ενήλικες, περίπου 1 έως 50 ανά 10⁶ Β-λεμφοκύτταρα έχουν μολυνθεί από τον ιό και ο αριθμός αυτός παραμένει σταθερός στη διάρκεια του χρόνου.⁷

Στη φάση της λαθροβίωσης, ο ιός εκφράζει μόνο 11 από τις 100 και πλέον πρωτεΐνες που εκφράζονται κατά τη διάρκεια του λυτικού κύκλου. Πρόκειται για έξι πυρηνικές πρωτεΐνες (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP), δύο μεμβρανικές (Latent Membrane Proteins, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B) και δύο μικρά μη μεταφρασμένα και μη πολυαδενυλιωμένα RNA (EBER-1, EBER-2).

Η EBNA-1 δεσμεύεται στο ιικό DNA ως διμερές και συντηρεί το γονιδίωμα του EBV ως επίσωμα στα Β-λεμφοκύτταρα. Έχει καταδειχθεί ότι η δυνατότητα αποδόμησης της πρωτεΐνης EBNA-1 από τα πρωτεοσώματα σε μικρότερα πεπτιδία είναι περιορισμένη, εξαιτίας της εκτεταμένης αλληλουχίας γλυκίνης – αλανίνης που περιλαμβάνει στο μόριό της, εμποδίζοντας τη δημιουργία συμπλεγμάτων με τα μόρια τάξης I του μείζονος

συστήματος ιστοσυμβατότητας. Έτσι λοιπόν, κύτταρα που εκφράζουν αυτή την πρωτεΐνη, είναι δυνατό να διαφύγουν της κυτταροτοξικής δράσης των Τ-λεμφοκυττάρων.⁸ Η EBNA-2, με την παράλληλη δράση της EBNA-LP, υπερρυθμίζει την έκφραση των πρωτεϊνών LMP-1, LMP-2, καθώς και πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη και εξαλλαγή των Β-λεμφοκυττάρων.⁹ Οι πρωτεΐνες EBNA-3A –B –C ρυθμίζουν επίσης την έκφραση κυτταρικών γονιδίων.

Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες LMP-1, -2A και -2C εκφράζονται στα προσβεβλημένα από τον ιό κύτταρα, σε συνδυασμό με το αντιγόνο CD23, το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης 1 (Intra-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) και άλλα λεμφοκυτταρικά λειτουργικά αντιγόνα. Τουλάχιστον τέσσερις διαφορετικές οδοί επαγωγής του σήματος στον πυρήνα (NF-κΒ, JNK/AP-1, p38/MARK και JAK/STAT), σχετίζονται με τη δράση της πρωτεΐνης LMP-1, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ και του c-jun, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης, την παραγωγή κυτταροκινών και τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων.^{10,11} Η LMP-1 δρα ως ογκογονίδιο και η έκφρασή της σε επίμυες, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη λεμφωμάτων Β-κυτταρικής αρχής, με υπερέκφραση των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 και A20.¹² Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την παραγωγή της πρωτεΐνης αυτής (deLLMP), σχετίζονται με αυξημένη καρκινογένεση, όσον αφορά τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα, το λέμφωμα Hodgkin και τα Τ-κυτταρικής αρχής μη Hodgkin λεμφώματα.¹³ Η πρωτεΐνη LMP-2 παρεμποδίζει την αναζωπύρωση του EBV στα Β-λεμφοκύτταρα, αναστέλλοντας τη φωσφορύλιωση της τυροσινικής κινάσης.¹⁴

Τέλος, τα μη μεταφρασμένα RNA (EBER-1, -2) δεν κωδικοποιούν την παραγωγή πρωτεϊνών, αλλά φαίνεται να συμμετέχουν στη διαδικασία της καρκινογένεσης μέσω αντιαποπτωτικών μηχανισμών.¹⁵

Εκφράζοντας ο ιός κατά τη φάση της λαθροβίωσης μόνο το 10% του γενετικού του κώδικα, καταφέρνει να διαφύγει από την ανοσιακή επιτήρηση, μειώνοντας τον αριθμό των πρωτεϊνών που θα μπορούσαν να αναγνωρισθούν και να καταστραφούν από τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα. Ανάλογα με την έκφραση των γονιδίων του EBV, διακρίνονται τρεις τύποι λαθροβίωσης:

Ο τύπος I παρατηρείται στο λέμφωμα Burkitt και στον καρκίνο του στομάχου και χαρακτηρίζεται από την έκφραση αποκλειστικά της EBNA-1 και των EBER. Θεωρείται ότι αποτελεί το ελάχι-

στο της έκφρασης ικών γονιδίων, που θα μπορούσε να συντηρήσει το ιικό γονιδίωμα σε ένα κύτταρο. Στη μορφή αυτή ο ιός διαφεύγει της ανοσιακής επιτήρησης in vivo, κατάσταση που επιβαρύνεται από την πολύ ασθενή αντιγονικότητα της EBNA-1.

Ο τύπος II παρατηρείται στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα, το λέμφωμα Hodgkin και το περιφερικό Τ/NK-λέμφωμα/λευχαιμία.

Ο τύπος III παρατηρείται στα φυσιολογικά (μη καρκινικά) κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό, όπως στη λοιμώδη μονοπυρήνωση, στις λεμφοβλαστοειδείς μορφές των Β-λεμφοκυττάρων, στην Β-κυτταρικής αρχής λεμφοϋπερπλαστική νόσο και στο Χ-φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο.

Ο πολλαπλασιασμός του ιού in vivo συμβαίνει κύρια στα επιθηλιακά κύτταρα και συνοδεύεται από λύση των προσβεβλημένων κυττάρων και απελευθέρωση του ιού στις σιελικές εκκρίσεις. Παράλληλα όμως, είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί αυτόματα και σε ένα μικρό ποσοστό Β-λεμφοκυττάρων, που έχουν ήδη μολυνθεί από τον EBV και έχουν ενσωματώσει το γονιδίωμά του. Ο ιός που παράγεται, μολύνει τα παρακείμενα επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωσή του στις σιελικές εκκρίσεις.¹⁶ Τα σήματα που είναι υπεύθυνα για την αναζωπύρωση του ιού δεν είναι γνωστά, αν και κάτι τέτοιο έχει επιτευχθεί in vitro με τη χρήση του εστέρα της φορβόλης (phorbol ester), που είναι ενεργοποιητής της πρωτεϊνικής κινάσης C. Στη διαδικασία μεσολαβεί ο παράγοντας μεταγραφής AP-1, ο οποίος προάγει την έκφραση του γονιδίου BZLF-1, που κωδικοποιεί την παραγωγή της πρωτεΐνης Zta (ZEBRA).¹⁷ Η τελευταία οριοθετεί τη μετάβαση από τη λαθροβίωση στον παραγωγικό (λυτικό) κύκλο.

Κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού του ιού, εκφράζονται γονίδια που εμπλέκονται στη σύνθεση του ιικού DNA, όπως η DNA πολυμεράση και η θυμιδική κινάση. Παράλληλα όμως εκφράζονται και γονίδια (άμεσα εκφραζόμενα γονίδια), που κωδικοποιούν την παραγωγή πρωτεϊνών, λειτουργικά ομόλογων με τις φυσιολογικές κυτταρικές πρωτεΐνες, που είναι απαραίτητες για την επιβίωση των μολυσμένων από τον ιό Β-λεμφοκυττάρων. Η πρωτεΐνη BCRF-1 είναι δομικά και λειτουργικά ομόλογη με την ιντερλευκίνη-10.¹⁸ Η παραγωγή της από τα μολυσμένα Β-λεμφοκύτταρα, αναστέλλει την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) από τα μονοπύρηνα και της ιντερλευκίνης-12 (IL-12) από τα μακροφάγα

του περιφερικού αίματος. Εφόσον η IFN- γ αναστέλλει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των μολυσμένων Β-λεμφοκυττάρων, η έκφραση της πρωτεΐνης BCRF-1 κατά τη διάρκεια του λυτικού κύκλου, ασκεί προστατευτικό ρόλο στον πληθυσμό των λεμφοκυττάρων, που έχει ενσωματώσει το γονιδίωμα του ιού. Η πρωτεΐνη BARRF-1 αναστέλλει την έκκριση IFN- α από τα μονοκύτταρα, προάγοντας, όπως και η BCRF-1, την επιβίωση των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων.¹⁹ Τέλος, η πρωτεΐνη BHRF-1 είναι ομόλογη της Bcl-2 και προστατεύει τα κύτταρα που φέρουν τον ιό από τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.²⁰

Η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα

Η πρώτη συσχέτιση του ιού Epstein-Barr με τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα ανάγεται στο 1966, όταν διαπιστώθηκε αυξημένος τίτλος αντισωμάτων στον ορό των ασθενών. Στις μελέτες που ακολούθησαν τη δεκαετία του 1980, αναφέρονταν ότι 80-92% των πασχόντων παρουσίαζαν τίτλους αντισωμάτων της τάξης του 1/160 – 1/3200, με μέσο όρο το 1/240, ενώ οι υγιείς παρουσίαζαν τίτλους της τάξης του 1/35 – 1/80.²¹ Μάλιστα είχε διατυπωθεί η άποψη ότι, οι ασθενείς με καρκίνο του ρινοφάρυγγα σταδίου I παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων σε ποσοστό 45%, ενώ στους ασθενείς σταδίου IV το ποσοστό ανέρχεται στο 100%.²² Διαπιστώθηκε επίσης ότι, η βελτίωση της κλινικής εικόνας των αρρώστων μετά τη θεραπεία συμβαδίζει με πτώση του τίτλου των αντισωμάτων και αντίστροφα, η αύξηση του τίτλου εκ νέου αντιστοιχεί σε υποτροπή ή επιδείνωση της νόσου. Υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων IgA και IgG έναντι του καψικού αντιγόνου (VCA-IgA και VCA-IgG) και έναντι του διάχυτου τμήματος του πρώιμου αντιγόνου (EA-IgG) ανευρίσκονταν σταθερά σε ασθενείς με μη κερατινοποιημένο και αδιαφοροποίητο νεόπλασμα του ρινοφάρυγγα, σε αντίθεση με αυτούς που έπασχαν από καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο.²³ Σήμερα θεωρείται ότι ο τίτλος των αντισωμάτων IgG αποτελεί ορολογικό δείκτη παλαιάς λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr, χωρίς όμως ειδικότητα για τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Αντίθετα, τα IgA αντισώματα έναντι του καψικού αντιγόνου που εκφράζονται κατά τη φάση του πολλαπλασιασμού του ιού, είναι περισσότερο αξιόπιστοι δείκτες στην παρακολούθηση της πορείας των ασθενών αυτών.

Αν και ο ιός μολύνει αποτελεσματικά τα Β-

λεμφοκύτταρα *in vitro*, προκαλώντας το μετασχηματισμό τους σε βλαστικές μορφές, δεν συμβαίνει το ίδιο και στα επιθηλιακά κύτταρα. Η δυνατότητα όμως πολλαπλασιασμού του ιού μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα είναι εφικτή *in vivo* και έχει τεκμηριωθεί. Έτσι, οι λυτικές μορφές του ιικού DNA έχουν ανιχνευθεί στα επιθηλιακά κύτταρα ασθενών που πάσχουν από τριχωτή λευκοπλακία και λοιμώδη μονοκυρήνωση, όπως επίσης στη σίελο, τα στοματικά εκπλύματα και τα επιχρίσματα από τη γλώσσα υγιών ατόμων.^{24,25} Λανθάνουσα λοίμωξη και ενσωμάτωση του γονιδιώματος του EBV σε φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του στοματοφάρυγγα, δεν έχει καταδειχθεί μέχρι σήμερα. Αντίθετα, ο σχετιζόμενος με τον EBV καρκίνος του ρινοφάρυγγα, αποτελεί τη μοναδική περίπτωση ενσωμάτωσης γενετικού κώδικα του ιού σε επιθηλιακά κύτταρα. Στα νεοπλασματικά κύτταρα του ρινοφάρυγγα, έχει διαπιστωθεί η έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες EBNA-1, LMP-1, LMP-2 και των EBEBs (τύπος II της λαθροβίωσης). Το EBV-DNA, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες σχετιζόμενες με τον ιό νεοπλασίες, ανευρίσκεται στο σύνολο των δειγμάτων, είτε αυτά προέρχονται από ενδημικές για τη νόσο περιοχές, είτε όχι, τουλάχιστον όσον αφορά τον αδιαφοροποίητο ιστολογικά τύπο.²⁶ Στο καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, που αντιπροσωπεύει μόλις το 1% των νεοπλασμάτων του ρινοφάρυγγα στις ενδημικές περιοχές, η συσχέτιση με τον EBV είναι λιγότερο ισχυρή.²⁷

Με την τεχνική του Southern blot υβριδισμού σε αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, διαπιστώθηκε η μονοκλωνικότητα του ιικού γονιδιώματος σε όλα τα κύτταρα του όγκου. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα, είναι απόγονοι ενός μοναδικού κυττάρου, που μολύνθηκε από τον EBV πριν την κλωνική επέκτασή.²⁸ Η μονοκλωνικότητα του EBV διαπιστώθηκε επίσης σε προκαρκινωματώδεις καταστάσεις του ρινοφάρυγγα, όπως η άτυπη επιθηλιακή υπερπλασία, η δυσπλασία και το *in situ* καρκίνωμα. Η σπανιότητα αυτών των καταστάσεων, σε συνδυασμό με την περισσότερο συχνή ταυτόχρονη συνύπαρξη *in situ* και διηθητικού καρκινώματος, υποδηλώνει ότι η λοίμωξη από τον EBV είναι ένα πρώιμο γεγονός στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Παράλληλα όμως, η παρουσία του ιού δεν έχει καταδειχθεί στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του ρινοφάρυγγα σε υγιείς κατοίκους περιοχών υψηλής επίπτωσης της νόσου, ούτε όμως και σε φυσιολογικούς ιστούς που βρίσκονται κοντά σε εστίες σχετιζόμενου με τον EBV καρκινώματος

του ρινοφάρυγγα.²⁹

Φαίνεται λοιπόν ότι η λοίμωξη από τον EBV δεν αποτελεί το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Στο συμπέρασμα αυτό οδηγεί και η διαπίστωση απωλειών του χρωμοσώματος 3p στο 80-100% των περιπτώσεων καρκίνου του ρινοφάρυγγα. Οι απώλειες αυτές παρατηρούνται με την ίδια συχνότητα στις περιοχές υψηλής επίπτωσης της νόσου, σε δυσπλαστικές αλλοιώσεις του ρινοφάρυγγα που σχετίζονται με τον EBV, αλλά και σε βλεννογόνους υγιών ατόμων στους οποίους δεν έχουν ανιχνευθεί πρωτεΐνες του ιού.³⁰ Άρα, στην παθογένεση του καρκίνου του ρινοφάρυγγα, οι χρωμοσωμικές απώλειες προηγούνται χρονικά της λοίμωξης από τον ιό.

Διαπιστώθηκε επίσης ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ο ιός αναζωπυρώνεται μέσα στα νεοπλασματικά κύτταρα, μεταπίπτοντας από τη λαθροβίωση στο λυτικό κύκλο. Σε αυτό συνηγορεί η ανεύρεση λυτικών πρωτεϊνών του ιού στα νεοπλασματικά κύτταρα, η παρουσία της γραμμικής και όχι της κυκλικής μορφής του ιικού DNA και η ανίχνευση ελεύθερου EBV-DNA στο πλάσμα και τον ορό των περισσότερων ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Ο πολλαπλασιασμός του ιού φαίνεται να αποτελεί το αντιγονικό ερέθισμα για την παραγωγή των αντισωμάτων έναντι των ιικών αντιγόνων, που είναι ενδεικτικά επιδείνωσης ή υποτροπής της νόσου.

Εκτός όμως από την ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι του καψικού και του πρώιμου αντιγόνου που προαναφέρθηκαν, έχουν αναπτυχθεί σύγχρονες ορολογικές μέθοδοι με τη χρήση διαφόρων ανασυνδυασμένων αντιγόνων του ιού. Τέτοια αντιγόνα είναι η κωδικοποιημένη από τον EBV αλκαλική Dnase, η DNA πολυμεράση, η θυμιδική κινάση, η ριβονουκλεοτιδική ρεδοουκτάση, το μεμβρανικό αντιγόνο, ο παράγοντας μεταγραφής Zta (ZEBRA), η πρωτεΐνη Rta που κωδικοποιείται από το άμεσα εκφραζόμενο γονίδιο BRLF1 και το πυρηνικό αντιγόνο EBNA-1. Παράλληλα, με τις σύγχρονες τεχνικές της μοριακής βιολογίας, έχει γίνει δυνατή η ανίχνευση κυκλοφορούντος DNA του ιού στο περιφερικό αίμα ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του ρινοφάρυγγα και άλλες σχετιζόμενες με τον ιό νεοπλασίες. Μάλιστα, με τις τεχνικές ποσοτικού προσδιορισμού του EBV-DNA έχει διαπιστωθεί η συσχέτιση των επιπέδων του ιικού γονιδιώματος με το κλινικό στάδιο της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Το HLA σύστημα και ο ιός Epstein-Barr

Η σχέση του ιού Epstein-Barr με τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα και άλλες νεοπλασίες επιθηλιακής και λεμφοειδούς προέλευσης, έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες. Το γεγονός όμως ότι πρόκειται για έναν ευρύτατα διαδεδομένο ιό, από τον οποίο έχει μολυνθεί η πλειονότητα των ατόμων σε κάποια χρονική περίοδο, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό αυτών έχει αναπτύξει καρκίνο, οδηγεί στο συμπέρασμα της παράλληλης επίδρασης και άλλων παραγόντων στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Με δεδομένο τον ουσιαστικό ρόλο που διαδραματίζει το HLA σύστημα στην παρουσίαση των ιικών αντιγόνων στα T λεμφοκύτταρα του ανοσιακού συστήματος, είναι πολύ πιθανή η συμβολή του και στην παθογένεση των EBV σχετιζόμενων νεοπλασιών. Άτομα που διαθέτουν HLA αλληλία που είναι ικανά να προάγουν έντονη ανοσιακή απόκριση σε ιικά αντιγόνα, είναι πιθανό ότι παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών, σε αντίθεση με άτομα που φέρουν αλληλία που προκαλούν λιγότερο έντονη ανοσιακή απόκριση στα ίδια ιικά αντιγόνα.

Η μετασχηματισμός (transformation) των φυσιολογικών κυττάρων σε νεοπλασματικά συχνά συνοδεύεται από μειωμένη έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή των μορίων TAP και LMP. Τα μόρια αυτά συμμετέχουν στην ενδοκυττάρια επεξεργασία του αντιγόνου και τη μεταφορά του στο ενδοπλασματικό δίκτυο προκειμένου να συνδεθεί με το HLA μόριο τάξης I. Η μειωμένη έκφρασή τους έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη έκφραση αυτών HLA μορίων στην επιφάνεια των κυττάρων. Η διαδικασία είναι δυνατό να αναστραφεί και η έκφραση των HLA μορίων στην κυτταρική επιφάνεια μπορεί να αποκατασταθεί με την δράση εξωγενώς χορηγούμενης IFN- γ .³¹ Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι ιοί χρησιμοποιούν τις οδούς παρουσίασης των αντιγόνων, προκειμένου να διαφύγουν από την ανοσοεπιτήρηση. Έτσι, ο μετασχηματισμός των B-κυττάρων σαν αποτέλεσμα της λοίμωξης από τον EBV εξαρτάται από την έκφραση της ιικής πρωτεΐνης BCRF1, που αποτελεί ανάλογο της ιντερλευκίνης-10 (vIL-10), η οποία μειώνει την έκφραση των γονιδίων TAP-1 και LMP-2 (αλλά όχι των TAP-2 και LMP-7) στα B-λεμφοκύτταρα και επομένως των HLA μορίων τάξης I στην κυτταρική επιφάνεια.³²

Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων γονιδιακών θέσεων και αλληλίων, διαπιστώ-

θηκε ότι περισσότερα από 50% των κυττάρων σε ένα δεδομένο όγκο, παρουσιάζουν απώλεια ή μείωση της έκφρασης των HLA τάξης I μορίων στην επιφάνειά τους. Η απώλεια αυτή οφείλεται σε πολλαπλούς μηχανισμούς όπως μείωση του ρυθμού σύνθεσης της β2-μικροσφαιρίνης, ανωμαλίες στην έκφραση των TAP και μεταλλάξεις που οδηγούν σε δομικές μεταβολές των γονιδίων της HLA περιοχής.³³ Η απώλεια της έκφρασης των HLA τάξης I μορίων, αποτελεί πρώιμο γεγονός στη διαδικασία της καρκινογένεσης και οδηγεί στην επιλογή συγκεκριμένου φαινότυπου ώστε να αποφεύγεται η κυτταροτοξική ανοσοαπόκριση.³⁴ Εντούτοις στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα, η μειωμένη έκφραση των HLA μορίων τάξης I δεν φαίνεται να αποτελεί κύριο μηχανισμό διαφυγής του EBV από την κυτταροτοξική ανοσιακή απόκριση.³⁵

Παράλληλα έχει τεκμηριωθεί η παρουσία ποικίλων επίτοπων στις μεμβρανικές πρωτεΐνες LMP-1 και LMP-2 του ιού Epstein-Barr, που αναγνωρίζονται αποτελεσματικά από τα αλληλία HLA-A*0201 και HLA-A*1101, όχι όμως και από το HLA-A*0207. Το φαινόμενο του συγκεκριμένου HLA περιορισμού ερμηνεύει την προστασία ή την επιδεκτικότητα που φάνηκε στις πληθυσμιακές μελέτες να προσφέρει η παρουσία των παραπάνω αντιγόνων.

Η είσοδος του ιού Epstein-Barr στα Β-λεμφοκύτταρα επισυμβαίνει ως αποτέλεσμα μια αλληλουχίας γεγονότων, στην οποία συμβάλλουν τόσο κυτταρικοί όσο και ιικοί παράγοντες. Πρωταρχικό γεγονός αποτελεί η αλληλεπίδραση της ιικής γλυκοπρωτεΐνης gp350/220, με τον υποδοχέα CD21 του Β-λεμφοκυττάρου. Στη διαδικασία εμπλέκεται επίσης το σύμπλεγμα των ιικών γλυκοπρωτεϊνών gp25, gp42/38 και gp85, που παρεμβαίνει στη σύζευξη του ισοωματίου με τα HLA αντιγόνα τάξης II. Κυτταρικές σειρές που στερούνται στην επιφάνειά τους τα HLA μόρια τάξης II, είναι ανθεκτικές στην λοίμωξη από τον ιό.³⁶ Έχει διαπιστωθεί ότι και οι τρεις ισότυποι των HLA μορίων τάξης II μπορούν να δράσουν ως συμπαραγοντες (co-factors) στην είσοδο του EBV στα κύτταρα. Εξαιτίας του μεγάλου πολυμορφισμού που παρουσιάζουν οι μεταβλητές περιοχές των HLA-DR, -DQ και -DP μορίων, είναι πιθανόν ορισμένα μόνο αλληλία ή συγκεκριμένοι απλότυποι να αναγνωρίζουν επίτοπους των ιικών γλυκοπρωτεϊνών, διευκολύνοντας την λοίμωξη από τον ιό και την αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στην καρκινογένεση.³⁷

Τα αντιγόνα HLA τάξης II εκφράζονται κύρια στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Εντούτοις όμως η έκφρασή τους αυξάνει και σε κύτταρα που έχουν υποστεί κακοήγη μετασχηματισμό, όπως φάνηκε σε ιστούς από καρκίνο του παχέος εντέρου, του νεφρού, του μαστού και του θυρεοειδούς.³⁸ Αυξημένη έκφραση των HLA τάξης II μορίων προκαλείται επίσης κάτω από την επίδραση της IFN-γ, IFN-α, IL-2 και TNF-α. Ο μετασχηματισμός των επιθηλιακών κυττάρων του ρινοφάρυγγα που προκαλείται από τον EBV, οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των HLA-DR αντιγόνων στα νεοπλασματικά κύτταρα, όχι όμως και στα παρακείμενα υγιή κύτταρα, όπως διαπιστώθηκε σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες. Η λειτουργική σημασία της έκφρασης αυτής είναι πολύπλοκη και δεν έχει κατανοηθεί πλήρως.³⁹

Εκτός όμως από τον κύριο ρόλο τους στην παρουσίαση των αντιγόνων, τα HLA μόρια τάξης II συμμετέχουν και στη διαδικασία της μεταγωγής σημάτων (intracellular signal transduction) από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση κυτταρικών λειτουργιών που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεοπλασίας. Έχει διαπιστωθεί ότι η HLA-DR εξαρτημένη διέγερση των Β-λεμφοκυττάρων οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, σε φωσφορλίωση της τυροσινικής κινάσης και σε προαγωγή της ενδοκυττάριας ροής του ασβεστίου. Έχει καταδειχθεί επίσης ότι τα HLA αντιγόνα τάξης II συνδέονται με το μόριο CD40 και άλλα μόρια της κυτταρικής επιφάνειας, που είναι ικανά να παράγουν ενδοκυττάρια σήματα. Το CD40 ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF και παρουσιάζει λειτουργική ομοιότητα με την πρωτεΐνη LMP-1 του ιού Epstein-Barr. Με δεδομένο ότι η LMP-1 προάγει την έκφραση τόσο των HLA μορίων τάξης II, όσο και του CD40, είναι πιθανό η ική πρωτεΐνη και το HLA σύστημα να συνεργάζονται στην παραγωγή και μεταγωγή σημάτων, που είναι απαραίτητα στον μετασχηματισμό των κυττάρων από τον EBV.⁴⁰

Από όσα αναφέρθηκαν, γίνεται φανερό πως ο ιός Epstein-Barr και η σχέση του με την καρκινογένεση αποτελούν ιδιαίτερο πεδίο εντατικής έρευνας. Η εφαρμογή των σύγχρονων εργαστηριακών τεχνικών, έχει επιτρέψει την κατανόηση του μοριακού και ανοσοβιολογικού υποστρώματος της λοίμωξης από τον ιό Epstein-Barr και σε μεγάλο βαθμό, των μηχανισμών που οδηγούν στην προαγωγή και εξέλιξη της νεοπλασίας.

ABSTRACT

H. KARANIKIOTIS: Molecular immunological basis of EBV infection in nasopharyngeal carcinoma

Epstein-Barr virus is member of the lymphocryptovirus genus of gammaherpesviruses and the causative factor of infectious mononucleosis. EBV is found throughout all human populations, with a prevalence of over 80% in adults. EBV-DNA was first detected in nasopharyngeal carcinoma tissues in 1970. Since then, EBV was found to be associated with various neoplasms of lymphoid and epithelial origin such as Hodgkin's disease, peripheral and nasal Non-Hodgkin's lymphomas, lymphoproliferative disease and lymphoepithelial carcinomas of the stomach, lung and saliva and also in a small proportion of gastric adenocarcinomas. EBV related tumours are characterised by the presence of the viral genome in the form of multiple copies of circular extrachromosomal DNA in the tumour cells and the expression of EBV-encoded latent genes. This review summarizes the molecular immunological basis of EBV infection and its role in the development of neoplasia. **Forum of Clinical Oncology 2 (3/4):227-234, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sixbey J, Nedrud J, Raab-Traub N et al. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N Engl J Med* 1984;310: 1225-1230.
2. Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J Pathol* 1997;182: 151-159.
3. Li Q, Spriggs M, Kovats S et al. Epstein-Barr virus uses HLA class II as cofactor for infection of B lymphocytes. *J Virol* 1997;71: 4657-4662.
4. Young L. Epstein-Barr-virus infection and persistence: a B-cell marriage in sickness and in health. *Lancet* 1999;354: 1141-1142.
5. Yao Q, Ogan P, Rowe M et al. Epstein-Barr virus infected B cells persist in the circulation of acyclovir treated virus carriers. *Int J Cancer* 1989;43: 67-71.
6. Gratama J et al. Serological and molecular studies of Epstein-Barr virus infection in allogeneic marrow graft recipients. *Transplantation* 1990;49: 725-730.
7. Babcock G, Decker L, Volk M et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity* 1998;9: 395-404.
8. Levitskaya J, Shapiro A, Leochiks A et al. Inhibition of ubiquitin/proteasome-dependent protein degradation by the Gly-Ala repeat domain of the Epstein-Barr virus nuclear antigen 1. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94: 12616-12621.
9. Johannsen E, Koh E, Mosialos G et al. Epstein-Barr virus nuclear protein 2 transactivation of the latent membrane protein 1 promoter is mediated by J kappa and PU.1. *J Virol* 1995;69: 253-262.
10. Uchida J, Yasui T, Takaoka Y et al. Mimicry of CD40 signals by Epstein-Barr virus LMP1 in B lymphocyte responses. *Science* 1999;286: 300-303.
11. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signalling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998;338: 1413-1421.
12. Kulwichit W, Edwards R, Davenport E et al. Expression of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces B cell lymphoma in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95: 11963-11968.
13. Li S, Chang Y, Liu S. Effect of a 10-amino acid deletion on the oncogenic activity of latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus. *Oncogene* 1996;12: 2129-2135.
14. Miller C, Burkhardt A, Lee J et al. Integral membrane protein 2 of Epstein-Bar virus regulates reactivation from latency through dominant negative effects on protein-tyrosine kinases. *Immunity* 1995;2: 1413-1421.
15. Komano J, Maruo S, Kurozumi K et al. Oncogenic role of Epstein-Bar virus-encoded RNAs in Burkitt's lymphoma cell clone Akata. *J Virol* 1999;73: 9827-9831.
16. Karajannis M, Hummel M, Anagnostopoulos I et al. Strict lymphotropism of Epstein-Barr virus during acute infectious mononucleosis in nonimmunocompromised individuals. *Blood* 1997;89: 2856-2862.
17. Joab I, Nicolas JC, Schwaab G. Detection of anti-Epstein-Barr-virus transactivator (ZEBRA) antibodies in sera from patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1991;48: 647-649.
18. Moore K, Vieira P, Fiorentino D et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to

- the Epstein-Barr virus gene BCRF-1. *Science* 1990;248: 1230-1234.
19. Cohen J, Lekstrom K. Epstein-Barr virus BARF1 protein is dispensable for B-cell transformation and inhibits alpha interferon secretion from mononuclear cells. *J Virol* 1999;74: 7627-7632.
 20. Henderson S, Huen D, Rowe M et al. Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homolog of Bcl-2, protects human B cells from programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90: 8479-8483.
 21. Miller D. The etiology of nasopharyngeal cancer and its management. *The O.R.L. Clinics of North America* 1980;13: 467-475.
 22. Neel H, Pearson G, Weiland L et al. Application of EBV serology to the diagnosis and staging of North American patients with nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngl Head and Neck Surg* 1983;91: 255-262.
 23. Krueger G, Kottaridis S, Wolf H et al. Histological types of nasopharyngeal carcinoma as compared to EBV serology. *Anticancer Res* 1981;1: 187-194.
 24. Greenspan J, Greenspan D, Lennette E et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral hairy leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *New Engl J Med* 1985;313: 1564-1571.
 25. Walling D, Nichols C, Hudnall S et al. Persistent productive Epstein-Barr virus replication in normal epithelial cells in vivo. *J Infect Dis* 2001;184: 1499-1507.
 26. Niedobitek G, Hansmann M, Herbst H et al. Epstein-Barr virus and carcinomas: undifferentiated carcinomas but not squamous cell carcinomas of the nasopharynx are regularly associated with the virus. *J Pathol* 1991;165: 17-24.
 27. Raab-Traub N, Flynn K, Pearson G et al. The differentiated form of nasopharyngeal carcinoma contains Epstein-Barr virus DNA. *Int J Cancer* 1987;39: 25-29.
 28. Raab-Traub N, Flynn K. The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell* 1986;47: 883-889.
 29. Sam C, Brooks L, Niedobitek G et al. Analysis of Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal biopsies from a group at high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer* 1993;53: 957-962.
 30. Chan A, To K, Lo K et al. High frequency of chromosome 3p deletion in histologically normal nasopharyngeal epithelia from Southern Chinese. *Cancer Res* 2000;60: 5365-5370.
 31. Restifo N, Esquivel F, Kawakami Y et al. Identification of human cancers deficient in antigen processing. *J Exp Med* 1993;177: 265-272.
 32. Zeidler R, Eissner G, Meissner P et al. Down-regulation of TAP1 in B lymphocytes by cellular and Epstein-Barr virus-encoded interleukin-10. *Blood* 1997;90: 2390-2397.
 33. Rees R, Mian S. Selective MHC expression in tumours modulates adaptive and innate antitumour responses. *Cancer Immunol Immunother* 1999;48: 374-381.
 34. Bontkes H, Walboomers J, Meijer C et al. Specific HLA class I down-regulation is an early event in cervical dysplasia associated with clinical progression (letter). *Lancet* 1998;351: 187.
 35. Kouvidou C, Rontogianni D, Tzardi M et al. Beta 2-microglobulin and HLA-DR expression in relation to the presence of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinomas. *Pathobiology* 1995;63: 320-327.
 36. Li Q, Spriggs S, Kovats S et al. Epstein-Barr virus uses HLA class II as a cofactor for infection of B lymphocytes. *J Virol* 1997;71: 4657-4662.
 37. Haan K, Kwok W, Longnecker R et al. Epstein-Barr virus entry utilizing HLA-DP or HLA-DQ as a coreceptor. *J Virol* 2000;74: 2451-2454.
 38. Altomonte M, Pucillo C, Maio M. The overlooked "Nonclassical" functions of major histocompatibility complex (MHC) class II antigens in immune and nonimmune cells. *J Cell Physiol* 1999;179: 251-256.
 39. Schroder W, Kienzle N, Bushell G et al. Antiserum raised against the Epstein-Barr virus BARF0 protein reacts to HLA-DR β chain. *Arch Virol* 2002;147: 723-729.
 40. Leveille C, Chandal F, Al-Daccak R et al. CD40 associates with the MHC class II molecules on human B cells. *Eur J Immunol* 1999;29: 3516-3526.

Συνέντευξη με τον Δ.Β Ραζή



Εγκαινιάζοντας μια σειρά συνεντεύξεων με μέλη της ογκολογικής οικογένειας “ιστορικό δικαίωματι”, παρουσιάζουμε έναν από τους πρωτοπόρους της σύγχρονης ογκολογίας στη χώρα μας. Διονύσης Β. Ραζής λοιπόν, (και όχι Διονύσιος που δεν το προτιμά) αλλά Dennis για τους ξένους, με μια τρομερή ζωντάνια που συνεχίζει για πάνω από 50 χρόνια να υπηρετεί την τέχνη και την επιστήμη της ογκολογίας. Είναι χαρακτηριστικό ότι η συνέντευξη άρχισε στις 7.30 πμ στο γραφείο του ένα βροχερό πρωινό του Νοεμβρίου 2003.

Επιτρέψτε μου να πω ότι εργάζομαι στην κλινική που ίδρυσε στο νοσοκομείο Μεταξά και να αναφέρω ότι είχαμε μια κοινή πορεία, παράξενη και βραχύβια, όσο διαρκεί η κίνηση του ασανσέρ από τον 3^ο όροφο στο ισόγειο. Συνταξιδέψαμε μαζί την ημέρα που άρχιζα την θητεία μου στο ΕΣΥ και ο συνάδελφος κος Δ. Ραζής αποχωρούσε. Πραγματικό γεγονός στις αρχές του Ιανουαρίου 1986.

Νικόλαος Καρθούνης

ΔΙΟΝΥΣΗΣ Β. ΡΑΖΗΣ

-Γεννήθηκα το 1923. Ασκώ την Ιατρική για 54 χρόνια και ογκολογία για πενήντα χρόνια περίπου. Εκτός από την ογκολογία τα ενδιαφέροντα μου αφορούν στη οργάνωση - στην κυριολεξία στη έλλειψη οργάνωσης της ιατρικής στην Ελλάδα -και στη φιλοσοφία. Είμαι πρόεδρος της Δελφικής εταιρείας από την ίδρυση της μέχρι σήμερα. Έχω οργανώσει ελληνικά και διεθνή ιατρικά και φιλοσοφικά συνέδρια, έχω δημοσιεύσει περισσότερες από 500 εργασίες σε ελληνικά, ευρωπαϊκά και αμερικανικά περιοδικά και έχω εκδώσει βιβλία με θέματα ιατρικά και φιλοσοφικά, στο οδοιπορικό μου στην ογκολογία ο πιο καθοριστικός σταθμός ήταν η οργάνωση και η λειτουργία του Αντικαρκινικού Πειραιώς “Μεταξά”.

Ερώτηση: Πως βλέπετε την μέχρι τώρα πορεία και το μέλλον της ογκολογίας στη χώρα μας;

Απάντηση: Η εξέλιξη της κλινικής ογκολογίας στη Ελλάδα είναι ένα εντυπωσιακό παράδειγμα εκσυγχρονισμού από την ιδιωτική πρωτοβουλία. Γιατροί με λαμπρές σπουδές και εξαιρετες οργανωτικές ικανότητες προώθησαν την κλινική ογκολογία στην Ελλάδα στα τελευταία 30 χρόνια σε όλους τους τομείς, έτσι που σήμερα είναι εφάμιλλη και μπορεί επιτυχώς να συγκριθεί με αντίστοιχες ειδικότητες στη Ευρώπη. Είναι ένα από τα ευχάριστα παράξενα της ελληνικής πραγματικότητας. Όμως το μέλλον της ογκολογίας όπως και των άλλων ειδικοτήτων θα εξαρτηθεί κυρίως από την αντιμετώπιση των μεγάλων προβλημάτων της ελληνικής ιατρικής όπως, τον μεγάλο αριθμό ιατρών (είμαστε οι πρώτοι στον κόσμο), την απαρχαιωμένη οργάνωση και διοίκηση των

ελληνικών νοσοκομείων και την έλλειψη εκουγ-
χρονισμού των ιατρικών σχολών.

Ερώτηση: Ζήσατε αρκετά χρόνια στο νοσοκομείο Μεταξά, από την ίδρυση του μέχρι την έναρξη του Ε.Σ.Υ. Τι αναμνήσεις έχετε; Πιστεύετε ότι αφήσατε "σχολή"; Αληθεύει ότι είσθε αυστηρός δάσκαλος;

Απάντηση: Ίσως ο πιο σημαντικός σταθμός στο ογκολογικό οδοιπορικό μου είναι το Αντικαρκινικό Πειραιώς "Μεταξά". Μια ομάδα ιατρών που πρόσφατα είχαμε επιστρέψει από τις ΗΠΑ με την αμέριστη υποστήριξη και τον ενθουσιασμό του προέδρου του διοικητικού συμβουλίου, Γ. Κατσαφάδου, χτίσαμε, οργανώσαμε και λειτουργήσαμε ένα σύγχρονο αντικαρκινικό νοσοκομείο. Εκεί λειτουργήσαμε το πρώτο ογκολογικό συμβούλιο στη Ελλάδα (και ένα από τα πρώτα στο κόσμο), εκεί οργανώσαμε την πρώτη παθολογική-ογκολογική κλινική στη Ελλάδα, εκεί δημιουργήθηκε "η σχολή" που αναφέρατε. Εκεί οργανώσαμε σύγχρονες κλινικές μονάδες και σύγχρονες κλινικές μελέτες και μελέτες με καινούργια φάρμακα όπως π.χ. την Cis-Platin που ήταν ακόμη σε φάση II. Το αντικαρκινικό Πειραιώς ήταν κατά κάποιο τρόπο μια απόδειξη ότι στην Ελλάδα μπορεί να οργανώσουμε και να λειτουργήσουμε σύγχρονα νοσοκομεία. Βέβαια "γιορτή και η πασχαλιά κράτησαν τόσο λίγο". Η εισβολή του Ελληνικού κράτους διέλυσε δομές και λειτουργίες και επέβαλε με αναξιοκρατικά κριτήρια διοικητικά και ιατρικά στελέχη. Έφυγα από το Μεταξά το 1986 με την εφαρμογή του ΕΣΥ. Πριν φύγω δημοσίευσα ένα μεγάλο (δισέλιδο) άρθρο στο "ΒΗΜΑ" υποστηρίζοντας ότι δεν υπάρχουν στη χώρα μας οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή του ΕΣΥ ή οποιουδήποτε άλλου συστήματος υγείας. Όσο για το αυστηρός δάσκαλος, μπορεί να ήμουν αυστηρός. Θα προτιμούσα το τίτλο σωστός.

Ερώτηση: Είσθε στο χώρο της ιδιωτικής ιατρικής μετά από μακρά πορεία στο χώρο της δημόσιας υγείας, δεδομένου ότι το Μεταξά προ της ένταξης του στο Ε.Σ.Υ. λειτούργησε ως μη κερδοσκοπικό ίδρυμα. Ποια είναι η γνώμη σας, πρέπει και μπορούν να συνυπάρξουν αλληλοσυμπληρωμένες;

Απάντηση: Η ιδιωτική και δημόσια ιατρική συνυπάρχουν και αλληλοσυμπληρώνονται. Έτσι προβλέπεται και από την Π.Ο.Υ. Η ιδιωτική και η δημόσια ιατρική είναι ανταγωνιστικές και αυτό

φυσιολογικά πρέπει να οδηγεί σε βελτίωση και του ιδιωτικού και του δημόσιου τομέα. Η βελτίωση βέβαια θα εξαρτηθεί από την σωστή οργάνωση και λειτουργία της ιδιωτικής και της δημόσιας υγείας. Σε ανθρώπινο δυναμικό είμαστε πλούσιοι.

Ερώτηση: Ας κάνουμε μια μικρή αναδρομή. Αλήθεια, πως γίνετε ιατρός; Πώς φθάσατε μέχρι εδώ; Κρατηθήκατε έξω από την ακαδημαϊκή ιατρική, συνειδητή επιλογή ή τυχαίο γεγονός;

Απάντηση: Το ιατρικό επάγγελμα με γοήτευε από νέο. Πώς έφθασα μέχρι εδώ; Το οδοιπορικό μου στην ογκολογία ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 50 στο Memorial Sloan - Kettering Cancer Centre στην Ν. Υόρκη. Τότε οι κλινικοί ογκολόγοι ήταν πολύ λίγοι και η ειδικότητα εθεωρείτο κάπως παράξενη και αμφισβητήσιμη. Δουλεύαμε με λίγα φάρμακα (Thiotepa, Methotrexate, αζωθουπερίτη) και σε μερικές περιπτώσεις χορηγούσαμε ολόσωμη ακτινοβολία μ' ένα μηχάνημα 250KV. Στο Memorial Sloan - Kettering Cancer Centre δούλεψα και στην πρώτη κλινική λεμφωμάτων στον κόσμο και απ' αυτή την κλινική δημοσίευσα εργασίες για την νόσο του Hodgkin με τον μεγαλύτερο αριθμό αρρώστων στο κόσμο. Η θητεία μου στο Memorial ήταν καθοριστική για την πορεία μου στην ογκολογία. Δούλεψα και σε άλλα αντικαρκινικά νοσοκομεία στις ΗΠΑ όπως στο Roswell Park Memorial Institute στο Buffalo της Ν. Υόρκης και σαν υπότροφος του National Institute of Health για την μελέτη νέων φαρμάκων. Στις ΗΠΑ έζησα την αλλαγή της πατερναλιστικής ιατρικής. Η πατερναλιστική ιατρική ήταν η καθιερωμένη πρακτική για περισσότερο από δύο χιλιάδες χρόνια. Στο Αντικαρκινικό Πειραιώς εφαρμόσαμε και επεκτείναμε την αντι-πατερναλιστική ιατρική με μελέτη που ονομάσαμε "αντιεπίσκεψη" (κατά το αντιμάθημα του Γ. Ξενάκη). Ο άρρωστος συμμετείχε σ' όλη την διαδικασία της ιατρικής επίσκεψης, ενημερωνόταν για τα αποτελέσματα των εξετάσεων και συμμετείχε στις θεραπευτικές αποφάσεις. Στις ΗΠΑ έζησα επίσης την αλλαγή από το να αποκρύπτουμε την αλήθεια από τον άρρωστο στο να λέμε σχεδόν όλη την αλήθεια. Και τα δύο, αντι-πατερναλιστική ιατρική και ενημέρωση του αρρώστου για την νόσο του, αποτελούν σημαντικούς σταθμούς στην ιστορία της ιατρικής. Ο σεβασμός στην αξιοπρέπεια και στην ατομικότητα του αρρώστου συνέβαλαν στην πολιτιστική αναβάθμιση της ιατρικής.

Στις αρχές της δεκαετίας του 60 επιστρέψαμε στην Ελλάδα δύο γιατροί με μια παράξενη

τότε ειδικότητα – την κλινική ογκολογία – ο Νίκος Πριμικήριος και εγώ. Η ακαδημαϊκή ιατρική όταν έχει δημιουργήσει το κατάλληλο περιβάλλον όπως σε πανεπιστήμια των ΗΠΑ, μπορεί να σε συναρπάσει και να σε απορροφήσει. Στην Ιατρική Σχολή της Αθήνας έχει δημιουργηθεί ένα περιβάλλον που σε απωθεί – είναι ίσως η αναξιοκρατία και ο νεποτισμός όπου δημιούργησαν αυτό το περιβάλλον. έπειτα είναι η έλλειψη αντίδρασης των ιατρικών σχολών στην προοδευτική καταστροφή της Ελληνικής Ιατρικής. Ο μεγάλος αριθμός των γιατρών (είμαστε οι πρώτοι στον κόσμο!), η απαρχαιωμένη οργάνωση και διοίκηση των ελληνικών νοσοκομείων, έλλειψη συγχρονισμού των ιατρικών σχολών, θέματα για τα οποία εμείς δημοσιογραφούμε τις τελευταίες δεκαετίες, δεν φαίνεται να απασχόλησαν ιδιαίτερα τις ιατρικές σχολές. Είναι ένδειξη μειωμένου αισθήματος κοινωνικής ευθύνης ή έλλειψη οραμάτων ;

Ερώτηση: Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις, κατευθυντήριες γραμμές και η γνώμη των ειδικών πολύ χαμηλότερα για να μην πω ανυπόληπτη σε σχέση με τις μετά-αναλύσεις. Πως κρίνετε την σύγχρονη άσκηση της ογκολογίας;

Απάντηση: Σε πρόσφατο άρθρο μου στο Journal of Medicine των ΗΠΑ με τίτλο “Mathematical vs Biological Thinking in Clinical Cancer Research” [1] υποστηρίζεται ότι η κλινική έρευνα στον καρκίνο έχει εγκλωβισθεί στην μαθηματική και στατιστική σκέψη. Η μαθηματική και η στατιστική σκέψη είναι απαραίτητη στην κλινική έρευνα, αλλά πρέπει να συνειδητοποιήσουμε τους περιορισμούς των Μαθηματικών και της Στατιστικής. Όπως έγραψε ο Berkson το 1958, “Αν οι βιολόγοι επιτρέψουν στους στατιστικολόγους να γίνουν οι διαιτητές, οι κριτές των βιολογικών προβλημάτων, κάποια επιστημονική καταστροφή είναι αναπόφευκτη”.

Ερώτηση: Πόσο αισιόδοξος είσθε; Βλέπετε να γεφυρώνεται το χάσμα ανάμεσα στις κατακτήσεις της μοριακής βιολογίας και της κλινικής πράξης;

Απάντηση : Ζούμε σε μια νέα επιστημονική επανάσταση, την επανάσταση στη μοριακή βιολογία και τη γενετική. Έχουμε εισέλθει σ’ ένα νέο κόσμο, με νέες ιδέες, νέους επιστημονικούς κλάδους, καινούργιους όρους και ορισμούς και πολλά νέα γονίδια. Η αποκρυπτογράφηση του γονιδιώματος και η πρόοδος στη μοριακή βιολογία αλλάζουν την ιατρική, αλλάζουν τη βιολογία και ίσως

αλλάξουν το ίδιο το ανθρώπινο είδος. Στον καρκίνο, νόσο κυρίως του ανθρώπινου γονιδιώματος, μπορούμε εύκολα να προβλέψουμε τις μελλοντικές εξελίξεις. Ίσως στην επόμενη δεκαετία θα μπορούμε να προβλέψουμε ποιος θα αναπτύξει καρκίνο, ποια θα είναι η βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου, ποιοι άρρωστοι χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία και ποιοι άρρωστοι θα ανταποκριθούν στη θεραπεία. Μπορεί ακόμα να προβλέψουμε ότι στον καρκίνο, αφού περάσαμε την φάση της “διάγνωσης και κατά το δυνατόν καταστροφής της νόσου” και τώρα προχωράμε στην “στοχευόμενη” θεραπεία και τον έλεγχο της νόσου (μετάβαση από μια οξεία και θανατηφόρο νόσο σε χρόνια “υπό έλεγχο” νόσο), μετά προβλέπουμε ότι θα προχωρήσουμε στη φάση ελέγχου και ίασης της νόσου και τελικά στη φάση ίασης και εξάλειψης της νόσου. Μπορεί ακόμα να προλαμβάνουμε την εμφάνιση του καρκίνου.

Ερώτηση: Με την έναρξη της ειδικότητας της ογκολογίας-παθολογίας οι ευθύνες μας ως εκπαιδευτών μεγαλώνουν. Τι έχετε να προτείνετε;

Απάντηση: Μερικοί υποστηρίζουν ότι κανένας δεν εκπαιδεύει κανένα. Το χρέος μας είναι να δημιουργήσουμε το κατάλληλο πνευματικό περιβάλλον μέσα σε σύγχρονα νοσοκομεία και ιατρικές σχολές και οι μελλοντικοί ογκολόγοι θα εκπαιδευτούν μέσα σ’ αυτό το περιβάλλον, κυρίως μόνοι τους.

Ερώτηση: Πώς εννοείτε αυτό το “μόνοι τους”; Θυμίζει το αλληλοδιδασκτικό σχολείο χωρίς την παρέμβαση δασκάλων.

Απάντηση : Απλώς εξ’ ανάγκης όλοι εκπαιδευτές και εκπαιδευόμενοι θα κάνουν ό,τι μπορούν μέχρι να δημιουργηθούν οι κατάλληλες συνθήκες. Το κίνητρο για μάθηση το έχουν βέβαια οι εκπαιδευόμενοι.

Ερώτηση: Είσθε ικανοποιημένος από το επίπεδο της έρευνας στην ογκολογία στη χώρα μας; Δεδομένου ότι είμαστε χρήστες (ιατροί) και καταναλωτές (ασθενείς) πρωτογενών προϊόντων έρευνας άλλων χωρών, πιστεύετε ότι υπάρχουν περιθώρια ανάπτυξης και σε αυτόν τον τομέα πχ μικρές μονάδες βιοτεχνολογίας;

Απάντηση: Είμαστε πλούσιοι σε ανθρώπινο δυναμικό σε όλους τους τομείς, εδώ και στο εξωτερικό. Αν οργανωθούμε σωστά θα μπορούμε να

υλοποιήσουμε στην Ελλάδα εντελώς σύγχρονα ερευνητικά προγράμματα σε όλους τους τομείς του καρκίνου.

Ερώτηση: Κλείνετε περισσότερα από πενήντα χρόνια άσκησης της ιατρικής. Πόσο σας κούρασε; Τι σας ξεκουράζει;

Απάντηση: Όχι, δεν έχω κουραστεί. Είναι ο μόνος τρόπος ζωής που ξέρω και θα μου είναι πολύ δύσκολο να προσαρμοσθώ όταν κάποτε εγκαταλείψω την άσκηση της Ιατρικής. Με ξεκουράζει η φιλοσοφία, η λογοτεχνία, η ποίηση, η φυσική άσκηση.

Ερώτηση: Τι παρακαταθήκες θα αφήνατε σε νέους συναδέλφους;

Απάντηση: Οι δυνατότητες για τους νέους ογκολόγους είναι σχεδόν απεριόριστες. και τα επιστημονικά ενδιαφέροντα περισσότερο συναρπαστικά από ποτέ. Ο νέος ογκολόγος πρέπει να εξοικειωθεί με τις εξελίξεις στη μοριακή βιολογία και τη γενετική, να κατανοεί τα *microchips*, τις μικροσυτοιχίες, τη λειτουργική και δομική γενο-

μική και τις σχετικές επιστήμες. Ο νέος ογκολόγος πρέπει να είναι τώρα ως ένα βαθμό μοριακός και γενετικός επιστήμονας. Ίσως όμως και αυτό δεν είναι αρκετό. Ο ογκολόγος αναλαμβάνει την ευθύνη αρρώστων σε βαριά κατάσταση με νόσο πολλές φορές χρόνια και βασανιστική. Για να είναι αποδοτικός στο λειτούργημά του ο νέος ογκολόγος πρέπει να έχει ευρύτερη κατανόηση της ανθρώπινης φύσης. Η ανάγκη για ευρύτερη μόρφωση, πέρα από την ιατρική, καθορίζεται από την ίδια τη φύση της ιατρικής. Η λογοτεχνία, η ποίηση, η μουσική και οι καλές τέχνες και βεβαίως όχι λιγότερο η φιλοσοφία, έχουν κοινό αντικείμενο με την ιατρική, τον άνθρωπο. Στην Πάντοβα της Ιταλίας τα τέλη του 18^{ου} αιώνα οι ανθρωπιστικές επιστήμες αποτελούσαν ένα σημαντικό μέρος της ιατρικής εκπαίδευσης - ήταν η νεοπλατωνική επίδραση Ελλήνων εξορίστων μετά την άλωση της Κωνσταντινούπολης από τους Τούρκους. Σήμερα οι ανθρωπιστικοί επιστήμονες απουσιάζουν απ' το *curriculum*, τη διδακτέα ύλη των περισσότερων ιατρικών σχολών, συμπεριλαμβανομένων και των ελληνικών. Όμως κατά τον Γαληνό "ότι άριστος Ιατρός και Φιλόσοφος".

Αποακετυλάσες: Ελεγκτές της γονιδιακής έκφρασης στον καρκίνο

Νικόλαος Α. Παπανικολάου

Εισαγωγή

Ο ανεξέλεγκτος και μη ρυθμιζόμενος πολλαπλασιασμός, η αναστολή της αποπτωσης και οι μεταστατικές ικανότητες αποτελούν τρία βασικά χαρακτηριστικά των νεοπλασματικών κυττάρων¹. Σε μοριακό επίπεδο, νεοπλασματικές μεταλλάξεις που διέπονται από μόνιμη σωματικά κληρονομούμενη μεταβολή ορισμένων προγραμμάτων έκφρασης γονιδίων που ρυθμίζουν κόμβους ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, συνεισφέρουν στην κλινική συμπεριφορά των νεοπλασμάτων. Η αυξομείωση του επιπέδου έκφρασης των γονιδίων ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο στο στάδιο μεταγραφής του DNA σε mRNA. Οι ακετυλάσες (HAT) και οι αποακετυλάσες (HDAC) είναι ένζυμα τα οποία με τη συμμετοχή τους στα πολυπρωτεϊνικά συμπλέγματα μεταγραφής του DNA σε RNA ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ρύθμισης της αναδιάταξης της χρωματίνης σε “ανοικτή”, δηλ. αποσυμπυκνωμένη περιέχουσα ακετυλιωμένες ιστόνες, και σε “κλειστή”, δηλ. πυκνά διατεταγμένη ή συμπυκνωμένη, περιέχουσα αποακετυλιωμένες ιστόνες. Η εναλλαγή ανάμεσα στην πυκνά διαμορφωμένη χρωματίνη και στην ανοικτή (τα μικροσκοπικώς ορατά κατά την μίτωση χρωματοσώματα και η κατάσταση κατά τη διάφραση μεγέθους 10 nm περίπου αποτελούν τις δυο ακραίες μορφές της) ρυθμίζει δραστικά τη λειτουργία προγραμμάτων γονιδιακής έκφρασης.

Απορρύθμιση των μηχανισμών αναδιάταξης της χρωματίνης, δηλ. της συμπύκνωσης και της αποσυμπύκνωσης οδηγεί σε διαφοροποίηση της έκφρασης γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο με επακόλουθο την προαγωγή της ογκογένεσης.

Η χρωματίνη είναι οργανωμένη σε μορφή πυρηνοσωματίων (nucleosomes) στα οποία επισυμβαίνουν όλες σχεδόν οι μεταβολές διαμόρφωσης². Η γονιδιακή απορρύθμιση, το κεντρικό βιολογικό γνώρισμα του καρκίνου εκπορεύεται σε μεγάλο βαθμό από διαταραχές αναδιάταξης της χρωματίνης.

Πολλά ογκογονίδια και αντιογκογονίδια αποτελούν μέλη νεότευκτων συμπλεγμάτων στον πυρήνα ή στο κυτταρόπλασμα. Τα νέα αυτά παθολογικά συμπλέγματα πρωτεϊνών που διαφέρουν μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων χαρακτηρίζονται, μεταξύ άλλων, και από την παρουσία ενζυμικών συστημάτων ακετυλασών -/ αποακετυλασών τα οποία προσθέτουν ή αφαιρούν ακετυλική ομάδα επί της αμινικής ομάδας ε των λυσινών στις ιστόνες των πυρηνοσωματίων ή σε μεταγραφικές πρωτεΐνες.

Η συστηματική ανάλυση των μηχανισμών της μεταγραφής των γονιδίων σε mRNA και κατόπιν σε πρωτεΐνη έχει αποκαλύψει ότι οι ακετυλάσες και οι αποακετυλάσες ελέγχουν την αναδιάταξη της χρωματίνης, κυρίως στις αλληλουχίες των **επαγωγέων** (promoters) των γονιδίων όπου αλληλεπιδρούν με αλλά **πολυπρωτεϊνικά μεταγραφικά συμπλέγματα** (transcription factor complexes) που περιέχουν την πολυμεράση του RNA απ' όπου μεταγράφουν τα γονίδια σε mRNA³. Οι αποακετυλάσες απαντώνται σε πολυπρωτεϊνικά συ-

Nikolaos A. Papanikolaou, Ph.D. Research Associate Scientist. Section of Immunobiology & Dept. of Pathology. Columbia University, 630 West 168th Street, New York, NY 10032. email: np267@columbia.edu

μπλέγματα που ρυθμίζουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και της αποπτωσης συμμετέχοντας στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την διαίρεση του κυττάρου αλλά και σε συγκεκριμένα προγράμματα. Π.χ. πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι αποακετυλάσες HDAC4 και HDAC5 αναστέλλουν την μυογένεση σε συνεργασία με την πρωτεΐνη MEF αν και ο συγκεκριμένος ρόλος τους στη ρύθμιση των μυογενετικών γονιδίων είναι πλήρως προς το παρόν μη κατανοητός⁴. Η πρωτεΐνη pRb, που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο ογκογονίδιο *RB*, αλληλεπιδρά με το άκρως σημαντικό σύμπλεγμα SIN3-HDAC1. Το σύμπλεγμα Rb-SIN3-HDAC1 ελέγχει γονίδια τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν την διάβαση G1-S στον κυτταρικό κύκλο μέσω των πρωτεϊνών μεταγραφής E2F⁵. Οι πρωτεΐνες E2F αναστέλλουν τα προαναφερθέντα γονίδια της διάβασης G1-S σχηματίζοντας σύμπλεγμα που περιέχει τις Rb, SIN3-HDAC1 και SWI-SNF. Αναστολή της λειτουργίας της HDAC1 στο σύμπλεγμα, αναστέλει σχεδόν τελείως την μεταγραφική δράση και προκαλεί ολική ανασχεση του κυτταρικού κύκλου. Άλλο παράδειγμα αποτελούν οι υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών, οι πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA HUS1/RAD9 και η μεθυλοτρανσφεράση DNMT1 που απαντούν σε συμπλέγματα τα οποία ρυθμίζουν πολλαπλές λειτουργίες στην αποπτωση και τον κυτταρικό κύκλο μέσω αποακετυλάσων. Οι αποακετυλάσες συμμετέχουν στην ρύθμιση συμπύκνωσης των χρωματοσωμάτων κατά την διάρκεια της μίτωσης και έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή έκφρασης πολλών γονιδίων. Σημειωτέον ότι κατά την μίτωση η δραστηριότητα της συντριπτικής πλειοψηφίας των γονιδίων ελαττώνεται δραστικά και μόνο μετά την τελόφαση επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα.

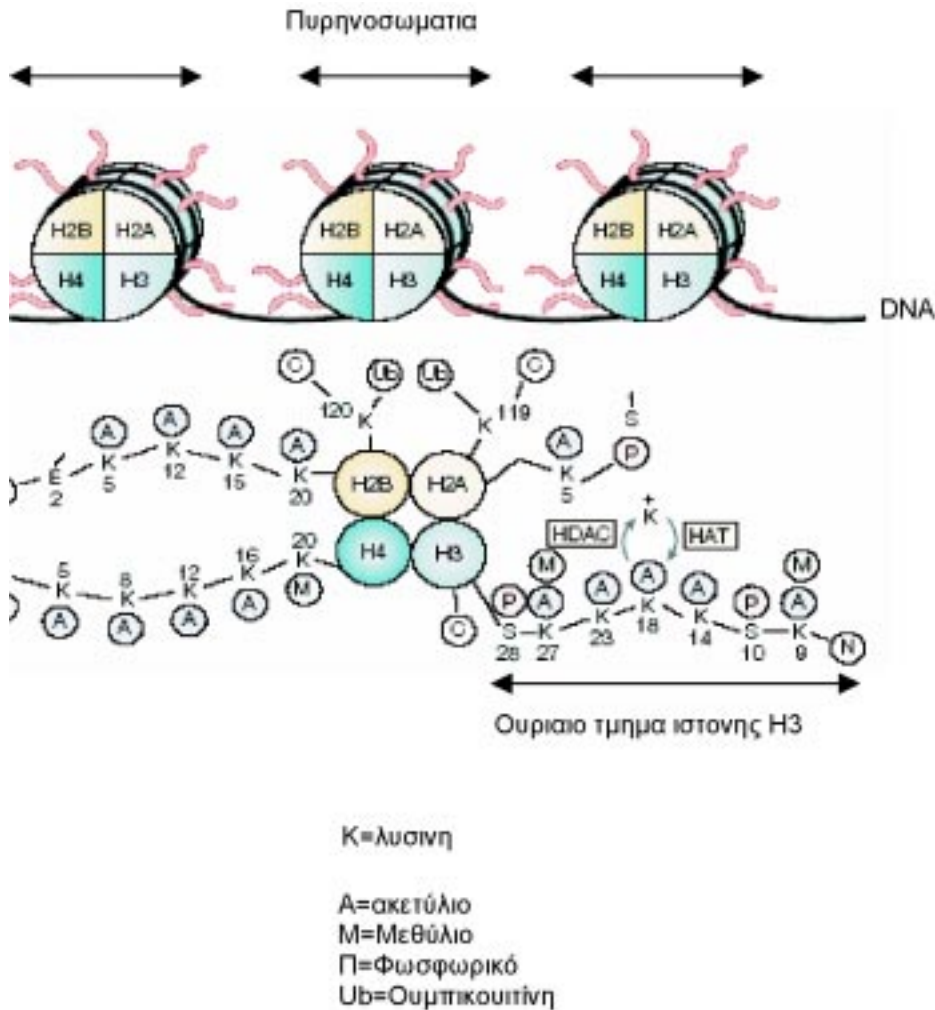
Δομή χρωματίνης και ιστονικός κώδικας

Η χρωματίνη των ευκαρυωτικών κυττάρων είναι οργανωμένη σε **πυρηνοσωμάτια** τα οποία αποτελούνται από 146 ελικοειδώς περιτυλιγμένα αποριβονουκλεοτίδια DNA περίξ οκταμερούς των ιστονών H2A, H2B, H3 και H4 (Σχήμα 1). Η αμινοτελική ουρά και των τεσσάρων ιστονών είναι **εξελικτικά διατηρημένη** (evolutionarily conserved) και πλούσια σε υπολλείματα λυσινών στη θέση ε οι οποίες υφίστανται την πλειονότητα των **μεταμεταφραστικών μεταβολών** (posttranslational protein modifications) όπως ακετυλίωσεις, αποακετυλίωσεις, φωσφορυλιώσεις και μεθυλίωσεις κλπ. (Σχήμα 1). Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη

παράγραφο, οι λειτουργίες των μετατροπών αυτών είναι προς το παρόν σχετικά άγνωστες, εν τούτοις η εναλλαγή τους και οι διαφορετικοί συνδυασμοί φαίνεται να συμπίπτουν με τη ενεργοποίηση η αδρανοποίηση της μεταγραφής του γονιδιώματος. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις η ομάδα του C.D Allis υπέθεσε ότι οι συνδυασμοί αυτοί λειτουργούν ως **κώδικας ιστονών** (histone code) κατά τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης⁶. Συνοπτικά, τον κώδικα αποτελούν οι συγκεκριμένοι συνδυασμοί των ακετυλιωμένων η αποακετυλιωμένων, φωσφορυλιωμένων και μεθυλιωμένων ιστονικών ουρών ο οποίος "διαβάζεται" τρόπον τινα από μη ιστονικές πρωτεΐνες όπως, π.χ., από τα προαναφερθέντα ενεργοποιητικά η κατασταλτικά πολυπρωτεϊνικά συμπλέγματα. Η ακετυλίωση και η αποακετυλίωση είναι οι πλέον μελετημένες μετατροπές και η σημασία τους στη διατήρηση της νεοπλασματικής συμπεριφοράς είναι σημαντική όπως αποκαλύπτεται σε πρόσφατα πειράματα.

Η προσθαφαίρεση ακετυλικής ομάδας¹ επι των ουριαίων τμημάτων των ιστονών του γενωμικού DNA στα ευκαρυωτικά κύτταρα είναι επικουρικός μεν αλλά σημαντικός μηχανισμός ελέγχου έκφρασης των γονιδιακών προγραμμάτων κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Η αφαίρεση ακετυλικής ομάδας, και ειδικότερα η υποακετυλίωση, από τις ουρές των ιστονών συσχετίζεται με την καταστολή έκφρασης των γονιδίων ενώ η υπερακετυλίωση σχετίζεται με την ενεργοποίηση. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ακετυλιωμένες και αποακετυλιωμένες ουρές των ιστονών, σε συνδυασμό με τις παράπλευρες μεθυλιωμένες λειτουργούν ως δομικά βάθρα τα οποία αναγνωρίζονται από επικουρικά πρωτεϊνικά συμπλέγματα μεταγραφής των γονιδίων (chromatin remodeling protein complexes) και τα οποία, μεταξύ άλλων, αναδιατάσσουν τη χρωματίνη επαυξάνοντας την παραγωγή mRNA. Αντίθετα, αρκετές **πρωτεΐνες καταστολής** (transcriptional repressors) της μεταγραφής και αναδιάταξης της χρωματίνης, όπως π.χ. οι SSN6/TUP1, επιδεικνύουν υψηλότερη συγγένεια για τις αποακετυλιωμένες ουρές των ιστονών σε σχέση με τις ακετυλιωμένες και επιταχύνουν τον σχηματισμό χρωματινικών δομών υψηλότερου βαθμού (δηλ. επιταχύνουν τη συμπύκνωση). Τουναντίον, άλλες πρωτεΐνες που περιέχουν





Σχημα 1. Σχηματική παράσταση της δομής των πυρηνοσωματιών. Κάθε ιστόνη είναι παρούσα σε δύο αντίτυπα και το DNA περιτυλίσσεται περίξ οκταμερούς των τεσσάρων ιστονών. Τα υπολλείματα λυσινών (K) ακετυλιώνονται από τις HATs και αποακετυλιώνονται από τις HDACs. Η ακετυλίωση εξουδετερώνει το θετικό φορτίο των λυσινών. Η εικόνα είναι προσαρμοσμένη από τη δημοσίευση των Marks et al., Nature Reviews, December 2001, pp. 194-202. A = ακετύλιο, M = μεθύλιο, Ub = Ουμπικουϊνή, P = φωσφορική ομάδα, K = ΛΥΣΙΝΗ

στην αμινοξική αλληλουχία τους τις λεγόμενες *βρομοπεριοχές^a* (bromodomains), συνδέονται δια υψηλής συγγένειας, δηλ. με χαμηλό K_d , με τις ακετυλιωμένες ιστονικές ουρές μέσω των περιοχών αυτών και υποβηθούν την ενεργοποίηση της πολυμεράσης του RNA και επομένως της έκφρασης των γονιδίων. Αμφότερα τα είδη των συμπλεγμάτων αυτών περιέχουν τις αποακετυλάσες HDAC1 και HDAC2 οι οποίες είναι και οι πλέον μελετημένες.

Οι γνώσεις μας για τη λειτουργία των ακετυλασών και αποακετυλασών στους μηχανισμούς-καρκινογένεσης προέρχονται από επισταμένη έρευνα δυο κυρίως ομάδων πρωτεϊνών οι οποίες

ενέχονται κυρίως σε αιματολογικές νεοπλασίες.

1. Τις πρωτεΐνες-ογκογονίδια MLL-CBP, PML-RAR, PLZF-RAR και MOZ-TIFL. Όλες είναι προϊόντα συγχώνευσης παθολογικής αναδιάταξης χρωματοσωμάτων και συνήθως εμποδίζουν την διαφοροποίηση⁷.
2. Τις πρωτεΐνες-αντιογκογονίδια p53 pRb κλπ. οι οποίες ως μεταγραφικοί παράγοντες προσλαμβάνουν ακετυλάσες ή αποακετυλάσες κατά την πρόσδεση τους επι των γονιδιακών επαγωγών⁸.

Προέρχονται επίσης από μεταβολές στο πλέγμα μεθυλίωσης του DNA (επιγενετικές μεταβολές) από μεθυλοτρασφεράσες τις οποίες δεν θα ανα-

λύσουμε στο παρόν άρθρο.

Οι ακετυλάσες και οι αποακετυλάσες ρυθμίζουν κατα κύριο λόγο την πρόσβαση των μεταγραφικών πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων στο DNA μέσω των μεταβολών της διαμόρφωσης της χρωματίνης στο επίπεδο των πυρηνοσωματίων¹¹

Ακετυλίωση ιστονών και ενεργοποίηση γονιδίων

Η σχέση ακετυλίωσης των ιστονών και μεταγραφικής δραστηριότητας των γονιδίων είχε παρατηρηθεί πριν από τριάντα και πλέον χρόνια από τον Αλφρεϋ⁹. Εντούτοις τα ένζυμα ακετυλίωσης και αποακετυλίωσης (HAT/HDAC) ανακαλύφθηκαν μόλις πριν από λίγα χρόνια και ανήκουν σε διαφορετικές οικογένειες οι οποίες περιέχουν εξελικτικά διατηρημένα δομικά χαρακτηριστικά. Η ακετυλίωση προσθέτει αρνητικά φορτία στις ιστόνες που συντελούν στο "άνοιγμα", δηλ. την αποδιάταξη της χρωματίνης επιτρέποντας, τοιούτοτρόπως, την πρόσβαση των προαναφερθέντων πολυπρωτεϊνικών μεταγραφικών συμπλεγμάτων με την πολυμεράση του RNA στους επαγωγείς των γονιδίων και τελικά στην μεταγραφική ενεργοποίησή τους (Σχήμα 3B).

Εν περιλήψει, ορισμένες από τις μέχρι τώρα γνωστές οικογένειες ακετυλασών περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τις λεπτομερώς μελετημένες πρωτεΐνες MYST (monocytic leukemia zinc finger protein MOZ), p300/CBP, και GNAT (Gcn5-related N-acetyltransferase). Οι πρωτεΐνες των ανωτέρω ομάδων προσλαμβάνονται στις αλληλουχίες επαγωγέων των γονιδίων μέσω αλληλεπιδράσεων με μεταγραφικές πρωτεΐνες οι οποίες προσδένονται με το DNA και ως εκ τούτου αποτελούν μέλη πολυπρωτεϊνικών συμπλεγμάτων που περιλαμβάνουν πολυπεπτίδια ενεργοποιητές ή καταστολείς. Επίσης, η οικογένεια p300/CBP ακετυλιώνει και μεταγραφικές πρωτεΐνες όπως τις p53, E2F και GATA1. Η ακετυλίωση των μεταγραφικών πρωτεϊνών αυξάνει την προσδετική τους συγγένεια επί του DNA και οδηγεί σε μεταβολές έκφρασης των γονιδίων-στόχων προσθέτοντας έτσι άλλο ένα επίπεδο πολυπλοκότητας στους μηχανισμούς έκφρασης των γονιδίων¹⁰.

Αποακετυλίωση και καταστολή της μεταγραφής

Η παρουσία ομάδας ακετυλίου επί των ιστονικών ουρών αντανάκλα την δυναμική λειτουργική ισορροπία ακετυλασών/αποακετυλασών κατα την

διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και στις νεοπλασίες τις αλλαγές των γονιδίων-στόχων των πολυπρωτεϊνικών συμπλεγμάτων που περιέχουν τα ένζυμα αυτά. Όπως προαναφέρθηκε, οι αποακετυλάσες συσχετίζονται, αν και όχι αποκλειστικά, με την καταστολή έκφρασης των γονιδίων. Η απομάκρυνση του ακετυλίου αφαιρεί το αρνητικό φορτίο που προσδίνει η ομάδα αυτή στις ιστόνες με αποτέλεσμα να ευνοείται η συμπύκνωση και συνεπώς η μεταγραφική αποσιώπηση των γονιδίων-στόχων στην χρωματίνη της διάφρασης (Σχήμα 3A).

Οι αποακετυλάσες ταξινομούνται σε τρεις ομάδες. Η πρώτη περιλαμβάνει τα ένζυμα HDAC1, HDAC2, HDAC3 και HDAC8 και είναι ομόλογες του ένζυμου Rpd3 του ζαχαρομύκητα. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τις HDAC4, 5, 6, και HDAC9 που είναι ομόλογες της αποακετυλάσης Hda1 του ζαχαρομύκητα. Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει μέλη ομόλογα του ένζυμου Sir2 του ζαχαρομύκητα και χαρακτηρίζονται από την απόλυτη λειτουργική εξάρτησή τους από μόρια NAD⁺ συνδέοντας έτσι τον μεταβολισμό με την χρωματίνη, πεδία που μάλλον μας επιφυλάσσουν μελλοντικές εκπλήξεις.

Οι αποακετυλάσες επίσης αφαιρούν ομάδα ακετυλίου από αρκετές πρωτεΐνες μεταγραφής όπως π.χ. από την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53, και από τις E2F, TFIIIE και TFIIIF οι οποίες είναι μέλη βασικών μεταγραφικών συμπλεγμάτων που περιέχουν την πολυμεράση του RNA και αλληλεπιδρούν με επαγωγείς γονιδίων στο γενωμικό DNA. Η προσθήκη ακετυλίου επί των πρωτεϊνών αυτών προσδίδει στα ένζυμα αυτά πρόσθετους ρυθμιστικούς ρόλους μέσω μηχανισμών που επηρεάζουν τη χρωματίνη σε επίπεδο τοπικό στα υπό ρύθμιση γονίδια και πιθανόν σε συγκεκριμένα στάδια του κυτταρικού κύκλου. Σε συνδυασμό δε με τις ακετυλάσες αυξάνουν την πολυπλοκότητα ρύθμισης των γονιδίων στόχων καθιστώντας την φαρμακευτική αντιμετώπιση δύσκολη.

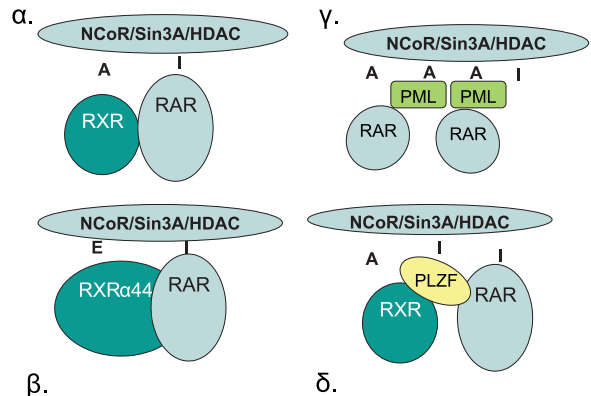
Αποακετυλάσες και καρκίνος

Η παθολογική έκφραση των ακετυλασών σχετίζεται ευθέως με τον καρκίνο. Πολλά γονίδια τα οποία κωδικοποιούν ακετυλάσες ανευρίσκονται άλλοτε **μετατοπισμένα** (translocated), **ενισχυμένα** (amplified), η **υπερεκφρασμένα** (overexpressed) και άλλοτε **μεταλλαγμένα** σε πολλές νεοπλασίες. Από την άλλη πλευρά γνωρίζουμε περισσότερα για τις μοριακές λεπτομέρειες των μηχανισμών με τους οποίους οι αποακετυλάσες επηρεάζουν την καρκινογένεση ιδίως στις λευχαιμίες και στα

λεμφώματα. Π.χ. στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία το συγχωνευμένο γονίδιο *PML-RARα* που κωδικοποιεί την αντίστοιχη **συντηκτή πρωτεΐνη** (fusion protein) καταστέλλει την μεταγραφή μέσω πρωτεϊνικού συμπλέγματος το οποίο περιέχει την HDAC1¹². Αντίστοιχα, η οξεία μυελοειδής λευχαιμία M2 περιέχει την χρωμοσωμική διαμετατόπιση t(8;21) η οποία κωδικοποιεί και εκφράζει την συντηκτή πρωτεΐνη AML1-ETO η οποία είναι ισχυρά κατασταλτική της γονιδιακής έκφρασης μέσω πρόσληψης ενεργού HDAC. Επομένως, η ικανότητα των αναστολέων της HDAC να οδηγούν τα μεταμορφωμένα κύτταρα είτε σε αναστολή πολλαπλασιασμού είτε σε απόπτωση πιστοποιεί την σημασία της δράσης τους στις μηχανιστικές διαδικασίες διατήρησης του καρκινικού φαινότυπου και προβάλλει επιτακτικά την αναγκαιότητα της φαρμακολογικής εξειδίκευσης στην αντιμετώπισή τους. Συμπερασματικά, η ακετυλίωση και η αποακετυλίωση της χρωματίνης είναι σημαντικοί παράγοντες στην νεοπλασματική συμπεριφορά.

A. Φυσιολογική ρύθμιση μεταγραφής απο υποδοχείς ρετινοϊδών μέσω HAT/HDAC

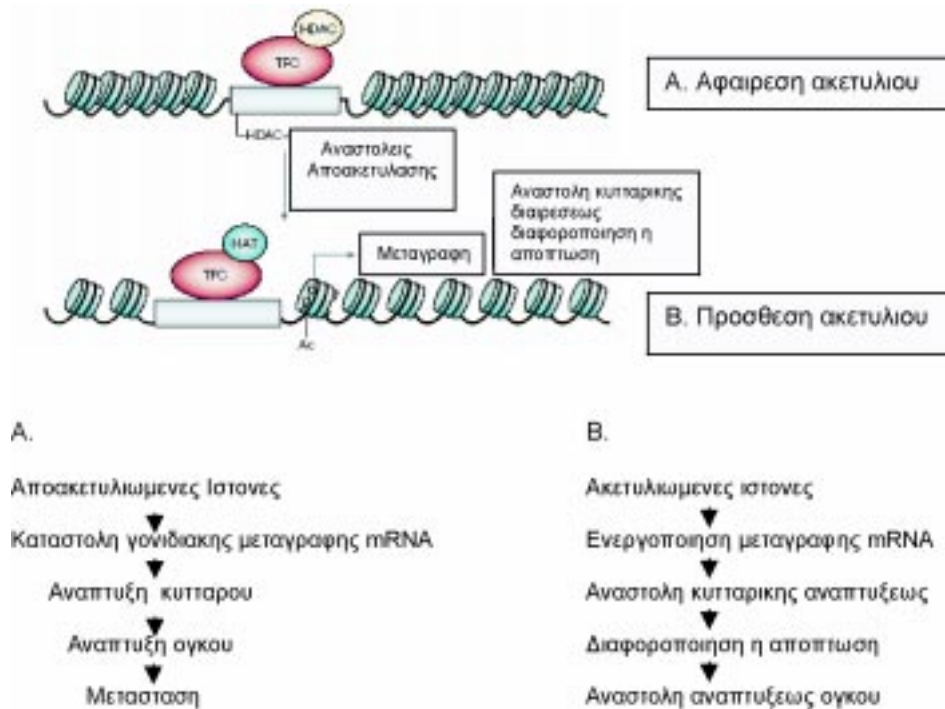
Εκτεταμένη πειραματική ανάλυση των υποδοχών RAR έχει φωτίσει λεπτομερώς την μηχανιστική σχέση χρωματίνης και καρκίνου ιδιαίτερα στο φαινοτυπικό κλινικό επίπεδο. Η πρωτεΐνη RAR η οποία ρυθμίζει την μεταγραφή κατά την διαφοροποίηση των κυττάρων στον μυελό υπο την επήρεια των ρετινοϊδών, συνδέεται με την πρωτεΐνη RXR και το ετεροδιμερές σύμπλεγμα επικάθεται επί της **αλληλουχίας ανταποκρίσεως ρετινοϊκού οξέως** (retinoic acid response element, RARE) στο DNA των επαγωγέων των γονιδίων στόχων και, αναλόγως συνθηκών, είτε ενεργοποιεί είτε καταστέλλει την έκφρασή τους¹³. Έτσι, απουσία ρετινοϊδών το σύμπλεγμα των RAR-RXR παραμένει συνεχώς επί των επαγωγέων που περιέχουν RARE μέσω ενδιάμεσων συγκολλητικών πρωτεϊνών όπως π.χ. της πρωτεΐνης N-CoR/SMRT η οποία συνδέει σαν γέφυρα το ετεροδιμερές με το σύμπλεγμα SIN3-HDAC το οποίο επιφέρει τοπική συμπύκνωση της χρωματίνης καταστέλλοντας έτσι την παραγωγή mRNA από τα αντίστοιχα γονίδια (Σχήμα 2α). Παρεπιπτώτως τα συστατικά του συμπλέγματος SIN3-HDAC είναι εξελικτικά διατηρημένα από τον ζαχαρομούκητα έως τον άνθρωπο και είναι κυρίως αρχιτεκτονικές πρωτεΐνες των οποίων οι λειτουργίες είναι παρόμοιες στα ευκαρυωτικά κύτταρα στην καταστολή έκφρασης των γονιδίων. Απεναντίας, η αυξημένη



Σημείωση. Τα γεωμετρικά σχήματα αντιπροσωπεύουν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες

Σχήμα 2. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις η οι συγχωνευμένες πρωτεΐνες μεταβάλουν την συγγένεια των αλληλεπιδράσεων των συμπλεγμάτων που περιέχουν αποακετυλάσες (HDACs). Η απουσία ρετινοϊκού οξέως ευνοεί την φυσιολογική σύνδεση των υποδοχών RXR-RAR. Ο σχηματισμός του διμερούς RXR-RAR ακολουθείται από την πρόσδεση του με το σύμπλεγμα Sin3A-HDAC μέσω της πρωτεΐνης NcoR/SMRT. Το απλοποιημένο διάγραμμα δείχνει είτε τις φυσιολογικές σε μη καρκινικά κύτταρα είτε τις ογκογόνες αλληλεπιδράσεις α. Φυσιολογική σύνδεση RXR-RAR όπου η HDAC απελευθερώνεται. β. Ενδιάμεσου συγγένειας σύνδεση με την μεταλλάγμενη ογκογόνο πρωτεΐνη RXR α443 απελευθερώνει την HDAC μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις ρετινοϊκού οξέως. γ. Ασθενής σύνδεση ογκογόνου πρωτεΐνης PML με την RAR. δ. Ισχυρή σύνδεση συγχωνευμένης πρωτεΐνης PLZF-RAR με την RXR μέσω της Sin3A ανεξαρτήτως της παρουσίας ρετινοϊκού οξέως συγκρατεί την HDAC και την προσκομίζει σε επαγωγείς γονιδίων κατευθύνοντας έτσι την ογκογένεση. Η ισχύς συνδέσεως αναπαριστάται ως ισχυρή (I), ενδιάμεση (E) ή ως ασθενής (A) ανάμεσα στις επιφάνειες με τις οποίες οι πρωτεΐνες αλληλοαγγίζονται.

συγκέντρωση ρετινοϊδών προκαλεί αποδέσμευση του συμπλέγματος N-CoR/SMRT/ SIN3-HDAC από το RAR-RXR με ταυτόχρονη πρόσληψη του τριμερούς πρωτεϊνικού συμπλέγματος TIF2-CBP-HAT επί της αμινοξικής περιοχής του RAR με την οποία αλληλεπιδρούν τα ρετινοειδή. Συνεπώς, η παρουσία ρετινοειδών αποκλείει την πρόσληψη του τριμερούς και αντιστρόφως. Συμπερασματικά, στην περίπτωση αυτή η ενεργοποίηση γονιδίων με αλληλουχίες RARE ενέχει την ανταλλαγή συμπλεγμάτων HDAC με συμπλέγματα HAT στον υποδοχέα RAR, υπογραμμίζοντας τη σημασία της συμπύκνωσης και αποσυμπύκνωσης της χρωματίνης στο επίπεδο αλληλουχιών επαγωγέων στα εναρκτήρια σημεία των γονιδίων.



Σχημα 3. Πιθανός γενικός μηχανισμός δράσεως αναστολέων αποακετυλασών(HDI). Αναστολή της δράσεως των αποακετυλασών επιτρέπει την υπερακετυλίωση των ιστονών με συνέπεια την χαλάρωση της δομής της χρωματίνης. Έτσι, ομάδες γονιδίων που λειτουργούν ως αναστολείς του κυτταρικού κύκλου εκφράζονται και προκαλούν αναλόγως συνθηκών διαφοροποίηση ή απόπτωση. Η εικόνα προσαρμόστηκε απο την δημοσίευση των Marks et al. J National Cancer Institute, 2000, vol 92, pp.1210-1216.



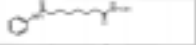
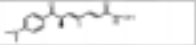
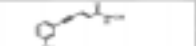




B. Παθολογική καταστολή γονιδίων μέσω χρόνιας πρόσληψης συμπλεγμάτων HDAC επι των γονιδιακών επαγωγών.

Η παθολογική καταστολή των γονιδίων στόχων του ετεροδιμερούς RAR-RXR συνεισφέρει στις λευχαιμίες εξαιτίας της χρόνιας σύνδεσης του RAR-RXR με το σύμπλεγμα SIN3-HDAC (Σχημα 2). Εκτεταμένες μελέτες έχουν αποκαλύψει δυο ειδών μεταλλάξεις του RAR που λειτουργούν στον λευχαιμικό φαινότυπο. Η πρώτη αποτελείται απο αλλαγές σε συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων σε ορισμένη περιοχή του RAR (Σχημα 2β) και η δεύτερη, και πλέον ενδιαφέρουσα, αποτελείται από συγχώνευση του γονιδίου του RAR –μέσω χρωμοσωμικών μετατοπίσεων- με τα γονίδια PML (promyelocytic leukemia) και PLZF¹⁴ (promyelocytic leukemia zinc finger) (Σχηματα 2β-γ). Η φυσιολογική RXR συνδέεται απευθείας με την N-CoR/SMRT. Αντίθετα, η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη RXRa443 συνδέεται με την N-CoR/SMRT (Σχήμα 2β) με ακόμη μεγαλύτερη συγγένεια (χαμηλότερο kd) έχοντας ως αποτέλεσμα την συνεχή κατα-

στολή γονιδίων που λειτουργούν στη διαφοροποίηση των κυττάρων. Η απουσία ρετινοϊκού οξέως ευνοεί την φυσιολογική σύνδεση των υποδοχέων RXR-RAR. Ο σχηματισμός του διμερούς RXR-RXR ακολουθείται απο την πρόσδεση του με το σύμπλεγμα Sin3A-HDAC μέσω της πρωτεΐνης NcoR/SMRT. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις και οι συντηκτές ογκογόνες πρωτεΐνες μεταβάλουν την ισχύ των συνδέσεων αυτών και προκαλούν ακατάλληλη καταστολή γονιδίων τα οποία είναι κρίσιμα στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα την απεμπλοκή του διαιρετικού δυναμικού των κυττάρων απο τους ελεγκτικούς μηχανισμούς του κυτταρικού κύκλου (Σχημα 2). Τα πειράματα με τους αναστολείς δείχνουν οτι η παρουσία αποακετυλασών είναι ουσιαστικός παράγων στην ογκογένεση.

Γ. Αναστολείς αποακετυλασών

Οι αναστολείς αποακετυλασών (Εικόνα 4) περιλαμβάνουν διάφορα μόρια με χαρακτηριστικά λιπαρών οξέων (π.χ. υδροξυαμικό οξύ), κυκλικά

Δομή	Όνομα ²
	Βουτυρικό οξύ
	MS-27-275
	Σουμπεροανιλίδικο υδροξαμικό οξύ
	Τριχοστατίνη
	Οξεμιφαιτίνη
	Απισιδίνη
	Δεσποπεπτιδίων
	Δεπουδεονή
	Τραποξίνη

Σχημα 4. Αναστολείς αποακετυλασών. SAHA =Σουμπεροανιλίδικο υδροξαμικό οξύ

τετραπεπτιδία (π.χ. τραποξίνη, απισιδίνη και δι-σπεποπεπτιδίο) και βενζολαμίδια (π.χ MS-27-275). Οι αναστολείς που περιέχουν υδροξαμικά οξέα συνδέονται με την ενεργό περιοχή των αποακετυλασών και δρουν ως ανταγωνιστικοί αναστολείς του υποστρώματος. Η ενεργός συγκέντρωση τους κυμαίνεται από mM (π.χ. βουτυρικό οξύ) σε nM (π.χ. τριχοστατίνη). Αρκετά είδη νεοπλασιών ανταποκρίνονται στις χημειοθεραπευτικές αγωγές είτε με απόπτωση είτε με αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης κυρίως στο στάδιο G₀/G₁ του κυτταρικού κύκλου, είτε πολλές φορές –ιδίως στις λευχαιμίες– με διαφοροποίηση και ομαλοποίηση της κυτταρικής συμπεριφοράς, και κατά συνέπεια με απώλεια του νεοπλασματικού φαινοτύπου¹⁵. Η ανταπόκριση όμως μειώνεται όταν η ασθένεια έχει εξελιχθεί σε προχωρημένα στάδια τα οποία χαρακτηρίζονται από μεταστατική συμπεριφορά. Τελευταία, **μόρια-αναστολείς** (inhibitors) των αποακετυλασών έχουν επιδείξει δραστηριότητα στη αντιμετώπιση προχωρημένων μεταστατικών νεοπλασιών ανθεκτικών στη συμβατική χημειοθεραπεία. Οι αναστολείς αυτοί χαρακτηρίζονται από σχετικώς μικρή τοξικότητα και επιλεκτικότητα καθώς, όπως έχει δείχθει, επηρεάζουν μόνο το 2% περίπου των στις νεοπλασίες εκφραζόμενων γονιδίων¹⁶. Η αλλαγή προς το φυσιολογικότερο των καρκινικών κυττάρων που υφίστανται την δράση των αναστολέων αυτών δείχνει ότι η λειτουργία των αποακετυλασών συμβάλλει τα μέγιστα στην ρύθμιση γονιδίων που ελέγχουν την ανεξέλεγκτη

κυτταρική διαίρεση.

Δ. Η in vitro δράση των αναστολέων αποακετυλασών

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι αναστολείς αποακετυλασών επηρεάζουν την κυτταρική τύχη είναι ως επί το πλείστον άγνωστοι. Στις κυτταρικές καλλιέργειες ορισμένοι αναστολείς προκαλούν ανάρρωση ανάπτυξης κυρίως κατά τα στάδια G₁ και G₂. Άλλοι πάλι προκαλούν διαφοροποίηση ή απόπτωση. Έτσι, ο αναστολέας TSA προκαλεί διαφοροποίηση κυττάρων PC12 και το βουτυρικό οξύ προκαλεί επιβράδυνση ανάπτυξης καρκίνου του ορθού σε ποντίκια. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η αύξηση έκφρασης αναστολέων του κυτταρικού κύκλου όπως η πρωτεΐνη p21 κατά την φάση G₁. Κατά τη φάση G₂/M η δράση των αποακετυλασών μπορεί να οφείλεται στο ότι συνεισφέρουν στη εναπόθεση αποακετυλιωμένων ιστονών στο νεοδιπλασιασμένο DNA. Πάντως ανεξαρτήτως μηχανισμού, η σύνθεση αναστολέων οι οποίοι θα αναγνωρίζουν συγκεκριμένες αποακετυλάσες θα βοηθήσει στη μελέτη τους και θα επιτρέψει φαρμακευτικές παρεμβάσεις με λιγότερες παρενέργειες.

Συμπέρασμα

Το επίτευγμα της ανάγνωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος έφερε στο φως το ζήτημα της επαρκούς ανάλυσής του μέσω όχι μόνο της γενετικής αλλά και της επιγενετικής του υποστάσεως. Η ικανότητα μας να αξιοποιήσουμε τις πληροφορίες αυτές απαιτεί την πλήρη ανάγνωση του ιστονικού κώδικα στο οποίο την δημιουργία συνεισφέρουν οι αποακετυλάσες και οι ακετυλάσες. Τα νεώτερα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η συμπυκνωτική αναδιοργάνωση (συμπύκνωση και αποσυμπύκνωση) της χρωματίνης οδηγεί σε αποσιώπηση ή ενεργοποίηση των γονιδίων αντίστοιχα. Οι αποακετυλάσες είναι άνζυμα που συμμετέχουν στην αναδιάταξη της χρωματίνης, ιδίως στον καρκίνο, μέσω σχηματισμού παθολογικών πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων. Οι αναστολείς αποακετυλασών προκαλούν αποσυμπύκνωση της χρωματίνης επάγοντας την αύξηση έκφρασης γονιδίων (π.χ. p21) τα οποία προκαλούν ανάρρωση του κυτταρικού κύκλου και επομένως επιβράδυνση ανάπτυξης των νεοπλασιών. Αρκετά νεότευκτα ογκογονίδια, όπως π.χ. οι συντηκτές πρωτεΐνες PML-RXR, PLZF-RXR, σχηματίζουν πολυπρωτεϊνικά συμπλέγματα τα οποία περιέχουν αποακετυλάσες

οι οποίες προσλαμβάνονται στους επαγωγείς των γονιδίων στόχων όπου αποακετυλιώνουν τις ιστόνες στα πυρηνοσωμάτια και προκαλούν αποδιαταξη της χρωματίνης συνεισφέροντας έτσι στην καταστολή των γονιδίων αυτών. Εν τούτοις, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Π.χ. Ποιά είναι η λειτουργική εξειδίκευση των άλλων πρωτεϊνών στα συμπλάγματα αυτά; Είναι σκελετικές, τρόπον τινα, πρωτεΐνες που επικάθονται επι των

επαγωγέων των γονιδίων στόχων, ή καθορίζουν την θέση των συμπλεγμάτων αυτών εντός του κυττάρου; Εν κατακλείδι, θα είναι σημαντικό να ανακαλύψουμε τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που είναι στόχοι των ενζύμων αυτών κατά την διάρκεια του κύκλου του κυττάρου γιατί έτσι θα μας δοθεί η ευκαιρία να αναπτύξουμε πιο επιλεκτικές φαρμακευτικές επεμβάσεις με λιγότερες παρενέργειες.

ABSTRACT

N.A. PAPANIKOLAOU: **Deacetylases: the gene expression regulators**

Cell proliferation, apoptosis and invasiveness in malignant disease is governed by aberrant gene expression and is regulated at the level of transcription. Transcriptional activation and repression are partly controlled by chromatin remodeling and covalent modifications, such as acetylation and deacetylation of histones and of some transcription factors by histone acetyltransferase (HATs) and deacetylase (HDAC) enzymes. Recent work suggests that HDAC inhibitors (HDI) are promising therapeutic agents since they promote growth arrest, apoptosis and/or differentiation and ultimately disease remission and are characterized by relatively low toxicity. Understanding the mechanisms by which HDACs contribute to regulation of gene transcription will undoubtedly facilitate their targeting in cancer. In this review I examine recent findings that support a role for deacetylase enzymes in cancer and the promise of some HDAC inhibitors in treating neoplasias. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):239-247.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Marks P, Rifkin RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer*. 2001 Dec;1(3):194-202.
- Gregory, P. D. et al. Histone acetylation and chromatin remodeling. *Exp. Cell Res*. 265, 195-202 (2001).
- Anders M. Nödr, Bryan D. Lemon, and Robert Tjian. Transcriptional coactivator complexes. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:475-501.
- Neuronal activity-dependent nucleocytoplasmic shuttling of HDAC4 and HDAC5 Sangeeta Chawla, Peter Vanhoutte, Fiona J. L. Arnold, Christopher L.-H. Huang, Hilmar Bading. *Journal of Neurochemistry* 2003 85:1 p. 1515.
- Luo RX, Postigo AA, Dean DC. Rb interacts with histone deacetylase to repress transcription. *Cell*. 1998 Feb 20;92(4):463-73.
- Thomas Jenuwein, C. David Allis, Translating the Histone Code, *Science*. 2001 Aug 10;293(5532):1074-80.
- Kouzarides, T. Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation. *Curr Opin Genet Dev*. 1999 Feb;9(1):40-8. Review.
- Brehm A, Miska EA, McCance DJ, Reid JL, Banister AJ, Kouzarides T. Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription. *Nature*. 1998 Feb 5;391(6667):597-601.
- Pogo BG, Allfrey VG, Mirsky AE. RNA synthesis and histone acetylation during the course of gene activation in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966 Apr; 55(4):805-12.
- Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000 Jun;64(2):435-59.
- Ayer DE. Histone deacetylases: transcriptional repression with SINers and NuRDs. *Trends Cell Biol*. 1999 May;9(5):193-8.
- Lin RJ, Evans RM. Acquisition of oncogenic potential by RAR chimeras in acute promyelocytic leukemia through formation of homodimers. *Mol Cell*. 2000 May; 5(5):821-30.
- Lutz M, Baniahmad A, Renkawitz R. Modulation of thyroid hormone receptor silencing function by co-repressors and a synergizing transcription factor. *Biochem Soc Trans*. 2000; 28(4):386-9.
- Costoya JA, Pandolfi PP. The role of promyelocytic leukemia zinc finger and promyelocytic leukemia in leukemogenesis and development. *Curr Opin Hematol*. 2001 Jul;8(4):212-7.

15. Marks PA, Richon VM, Breslow R, Rifkind RA. Histone deacetylase inhibitors as new cancer drugs. *Curr Opin Oncol.* 2001 Nov;13(6):477-83.
16. Van Lint C, Emiliani S, Verdin E. The expression of a small fraction of cellular genes is changed in response to histone hyperacetylation. *Gene Expr.* 1996;5(4-5):245-53.

Εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών στα πλαίσια της κλινικής έρευνας

Γρηγόρης Β. Οικονόμου, Χαράλαμπος Π. Καλόφωνος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο γίνεται αποδεκτό ότι παράλληλα με την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών μεθόδων, όπως είναι η ανταπόκριση της νόσου, το χρονικό διάστημα μέχρι την επιδείνωση της νόσου και η συνολική επιβίωση, η εκτίμηση της ποιότητας ζωής (ΠΖ) των ασθενών αποτελεί εξίσου σημαντική παράμετρο. Παρά το γεγονός ότι αυτό το αυξημένο ενδιαφέρον έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού εργαλείων που εκτιμούν την ΠΖ, ακόμα υφίστανται εννοιολογικές παρανοήσεις και σημαντικές μεθοδολογικές αδυναμίες που δυσχεραίνουν τη χρήση και αξιοποίηση αυτών των εργαλείων. Η παρούσα ανασκόπηση αρχικά εξηγεί τους λόγους που οδήγησαν στη συνεκτίμηση της ΠΖ των ασθενών στην Κλινική Ογκολογία και παραθέτει τον ορισμό αυτής της πολυπαραγοντικής έννοιας. Στη συνέχεια εξηγεί ποιος είναι κατάλληλος να εκτιμά την ΠΖ, ανασκοπεί τις κυριότερες ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων μέτρησης και παρουσιάζει τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα ερωτηματολόγια. Επίσης, απαντά στο ερώτημα σε ποιες περιπτώσεις πρέπει να εκτιμάται η ΠΖ, ενώ τέλος παραθέτει βασικές μεθοδολογικές και πρακτικές κατευθύνσεις για την ορθότερη εκτίμηση της ΠΖ στα πλαίσια της κλινικής έρευνας. **Λέξεις ευρετηρίου:** Ποιότητα ζωής, Ογκολογικοί ασθενείς, Μέθοδοι εκτίμησης, Ερωτηματολόγια, Κλινική έρευνα. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):248-257.**

Εισαγωγή

Μέχρι πρόσφατα, η συντριπτική πλειοψηφία της ερευνητικής δραστηριότητας στην Κλινική Ογκολογία είχε εστιαστεί στις βιοϊατρικές παραμέτρους της νόσου με κύριο στόχο την αύξηση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών και των ποσοστών ανταπόκρισης της νόσου¹⁻³. Για παράδειγ-

μα, σε πρόσφατη ανασκόπηση 10,896 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν από το 1980 έως το 1997, μόνο το 4.1% από αυτές αξιολόγησαν την παράμετρο ποιότητα ζωής (ΠΖ)⁴. Αξιοσημείωτη, ωστόσο, είναι η προοδευτική αύξηση του ποσοστού των μελετών που συνεκτίμησαν την ΠΖ, από 1.5% το 1980 σε 8.2% το 1997, καταδεικνύοντας τη συνεχώς μεγαλύτερη ευαισθησία του ιατρικού κόσμου στη διερεύνηση των ψυχοκοινωνικών διαστάσεων της νόσου.

Αυτή η αλλαγή στις αντιλήψεις υπαγορεύτηκε από τρεις λόγους: Πρώτον, η διαπίστωση ότι παρά τις εντυπωσιακές προόδους που έχουν συντελεσθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση και στους δείκτες επιβίωσης πολλών νεοπλασματικών πα-

Ογκολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο.
Διεύθυνση: Γρηγόρης Β. Οικονόμου, Ph.D. Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, 265 00 Ρίο, Πάτρα. Τηλ: 2610 – 999535, 999732. Fax: 2610 - 994645, e-mail: giconomou@in.gr

θήσεων, η ίδια η νόσος και οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις συχνά προκαλούν δυσμενείς επιπτώσεις στην ψυχοσωματική και κοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών^{3,5}. Κρίθηκε λοιπόν αναγκαία η απάντηση του ερωτήματος σε ποιο βαθμό αντισταθμίζονται οι δυσμενείς επιπτώσεις από το θεραπευτικό αποτέλεσμα, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που δεν αναμένεται ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία ή αξιόλογη βελτίωση στην επιβίωση, δεδομένου ότι αρκετά συχνά ο στόχος της αντινεοπλασματικής θεραπείας δεν είναι η ίαση, αλλά η βελτίωση της επιβίωσης και η ανακούφιση των συμπτωμάτων^{2,6,7}. Δεύτερον, η διαπίστωση ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλή ΠΖ έχουν πολλές πιθανότητες να αρνηθούν να ολοκληρώσουν τη θεραπεία τους, ακόμη και στις περιπτώσεις όπου οι προοπτικές είναι θετικές⁸. Τρίτον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΠΖ του ασθενούς, ιδιαίτερα πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, συσχετίζεται ή / και αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της επιβίωσης σε ασθενείς με νεοπλάσματα μαστού⁹, πνεύμονα¹⁰, γαστρεντερικού¹¹, μελάνωμα¹² και σε ασθενείς με διάφορα νεοπλάσματα προχωρημένου σταδίου¹³. Ο στόχος σήμερα δεν είναι η παράταση με κάθε κόστος της επιβίωσης, αλλά η ολιστική φροντίδα του ασθενούς σε όλες τις φάσεις της νόσου, η διατήρηση ικανοποιητικού επιπέδου ΠΖ και η ενεργοποίηση των βιολογικών και των ψυχοκοινωνικών του δυναμικών, τα οποία παράλληλα με τις σύγχρονες θεραπείες μπορούν να αποτελέσουν ισχυρά όπλα στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

Όμως, παρά το αυξημένο ενδιαφέρον που αποδίδεται σήμερα στην ΠΖ ασθενών με κακοήθεις νεοπλασματικές παθήσεις και στην ύπαρξη πολλών αξιόπιστων εργαλείων μέτρησης, υπάρχουν σημαντικά προβλήματα που δυσχεραίνουν

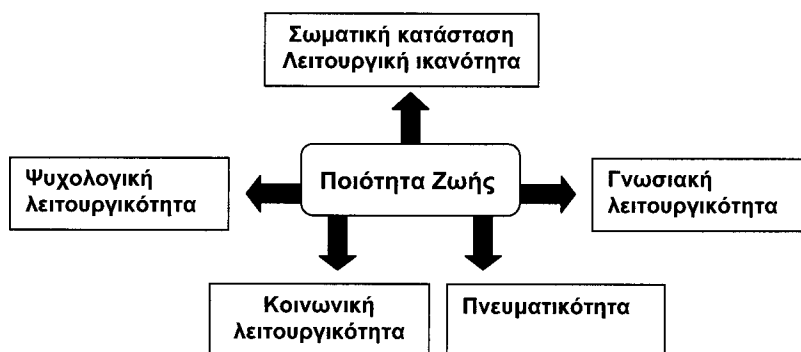
την αξιοποίηση αυτών των εργαλείων. Αυτές οι δυσκολίες αποτέλεσαν το αντικείμενο προβληματισμού σε διεθνές συνέδριο που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα και αφορούν στην έλλειψη επαρκούς εξοικείωσης αρκετών ογκολόγων με τα εργαλεία μέτρησης της ΠΖ¹⁴. Βασικές αδυναμίες σε εννοιολογικό και μεθοδολογικό επίπεδο καθώς επίσης η υπερεκτίμηση των διαγνωστικών τους ικανοτήτων οδηγούν συχνά σε αποφυγή ή πλημμελή χορήγηση των ερωτηματολογίων και σε ανακριβή ερμηνεία και αξιοποίηση των αποτελεσμάτων. Η ανακριβής αξιολόγηση της ΠΖ δυσχεραίνει την τη διάγνωση της ψυχιατρικής νοσηρότητας και την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, συσχετίζεται δε αρνητικά με τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία¹⁵.

Ορισμός της έννοιας ΠΖ

Ένα από τα ζητήματα που ήγειραν και συνεχίζουν να εγείρουν διχογνωμία στους θεωρητικούς της υγείας αφορούν στον ορισμό της ΠΖ. Η έννοια είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική περιλαμβάνει δε, κοινωνικές, πολιτισμικές και θρησκευτικές συνιστώσες που δυσχεραίνουν την ομόφωνη αποδοχή ενός κοινού ορισμού^{4,6,16-19}. Παρόλα αυτά, ένας γενικός ορισμός που συνάγεται από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας είναι ο εξής^{1,6,7,19-25}:

Η ποιότητα ζωής αναφέρεται στο βαθμό ευεξίας και ικανοποίησης που βιώνει ο ασθενής μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, σε τομείς της ζωής του που θεωρεί σημαντικούς και που επηρεάζονται από την ασθένεια ή τη θεραπεία της.

Ο ορισμός τονίζει την υποκειμενικότητα και μεταβλητότητα της έννοιας η οποία πρέπει ιδανικά να καλύπτει πέντε ευρείς παραμέτρους (Σχήμα 1):



Σχήμα 1. Παράμετροι που συνθέτουν την ποιότητα ζωής

1. *Φυσική κατάσταση - λειτουργική ικανότητα (physical functioning – functional ability)* αποδεικνυόμενη από την παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων, κινητικότητας, καθημερινών δραστηριοτήτων, εργασιακής ικανότητας και αυτοφροντίδας.
2. *Ψυχολογική λειτουργικότητα (psychological functioning)* αποδεικνυόμενη από την παρουσία ή απουσία άγχους, κατάθλιψης, θυμού, απελπισίας, προσωπικού ελέγχου, αυτοεκτίμησης και ικανοποίησης με τη ζωή.
3. *Γνωσιακή λειτουργικότητα (cognitive functioning)* αποδεικνυόμενη από την παρουσία ή απουσία αντιληπτικής ικανότητας, έκπτωσης της μνήμης και ικανότητας εστίασης ή διατήρησης της προσοχής.
4. *Κοινωνική λειτουργικότητα (social functioning)* αποδεικνυόμενη από την παρουσία ή απουσία κοινωνικής υποστήριξης, οικογενειακής ζωής, σεξουαλικής δραστηριότητας, κοινωνικών ή διαπροσωπικών σχέσεων και οικονομικών επιπτώσεων από τη νόσο και τη θεραπεία.
5. *Πνευματικότητα (spirituality)* αποδεικνυόμενη από την αίσθηση ψυχικής ειρήνης, προσωπικής ανάπτυξης και θρησκευτικότητας. Η πνευματικότητα αποτελεί παράμετρο της ΠΖ που σπάνια λαμβάνεται υπόψη. Φαίνεται όμως να έχει ιδιαίτερη σημασία, γιατί σύμφωνα με τους Donovan και συνεργάτες¹, όσο η σωματική κατάσταση χειροτερεύει, τόσο η πνευματικότητα κερδίζει έδαφος και επηρεάζει τη συνολική ΠΖ. Για παράδειγμα, ορισμένοι ασθενείς δηλώνουν ότι απολαμβάνουν κάθε ημέρα που περνά περισσότερο από ότι στο παρελθόν, ενώ άλλοι αναφέρουν βελτίωση στις διαπροσωπικές τους σχέσεις και μεγαλύτερη προσωπική ολοκλήρωση μετά την εμφάνιση της νόσου.

Εκτίμηση της ΠΖ

Ποιός εκτιμά την ΠΖ;

Το πρώτο ερώτημα που τίθεται κατά την εκτίμηση της ΠΖ είναι *ποιος* είναι κατάλληλος να την αξιολογεί, ο ίδιος ο ασθενής ή ο ιατρός / ερευνητής²⁶; Το ερώτημα προκάλεσε αντικρουόμενες απόψεις και διχογνωμίες, εν όψει όμως των νεώτερων ερευνητικών δεδομένων η απάντηση είναι πλέον σαφής: Η ΠΖ πρέπει να αξιολογείται *από τον ίδιο τον ασθενή*, τον πλέον αρμόδιο να περιγράψει την υποκειμενική του εμπειρία, ελπίδες και προσδοκίες και άμεσο αποδέκτη κάθε θερα-

πευτικής παρέμβασης με ό,τι αυτή μπορεί να επιφέρει σε εμφανείς ή αφανείς πτυχές της ζωής του^{1,19,27}. Για παράδειγμα, ενώ είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι εκτιμήσεις τρίτων (ιατρών και συγγενών) συμπίπτουν ικανοποιητικά με τις εκτιμήσεις των ασθενών για εμφανή συμπτώματα όπως η αύπνια και ο έμετος^{28,29}, αξιοσημείωτη διάσταση απόψεων προκύπτει κατά την αξιολόγηση του πόνου, της κόπωσης, του άγχους, της κατάθλιψης, της ανάγκης για ψυχοκοινωνική υποστήριξη και της συνολικής ποιότητας ζωής³⁰⁻³⁴.

Πώς εκτιμάται η ΠΖ;

Η συνηθέστερη μέθοδος για την αξιολόγηση της ΠΖ είναι η χρήση ερωτηματολογίων που συμπληρώνονται από τον ασθενή, παράλληλα με άλλες αποδεκτές τεχνικές, όπως η προσωπική και τηλεφωνική συνέντευξη ή αυτοματοποιημένα μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή^{7,35}. Τα ερωτηματολόγια περιέχουν συνήθως κλειστές ερωτήσεις σε κλίμακες κατάταξης τύπου Likert 4, 5 ή 7 διαβαθμίσεων^{36,37} (Σχήμα 2). Επίσης, χρησιμοποιούνται και οι γραμμικές ή οπτικές αναλογικές κλίμακες 10 εκατοστών (10 cm Linear or Visual Analogue Scales)^{18,36} (Σχήμα 3).

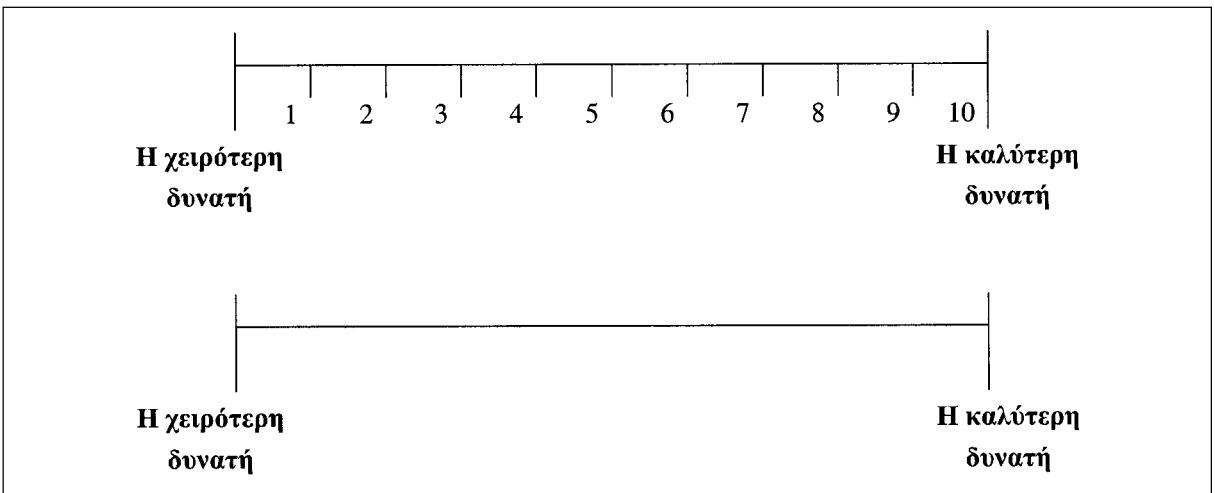
Τρεις επιλογές έχει ένας ερευνητής που σκοπεύει να εκτιμήσει την ΠΖ³⁸. Η πρώτη αφορά στην κατασκευή ερωτηματολογίου *ex novo*. Όμως, μια τέτοια επιλογή δεν είναι απλή, γιατί κάθε νέο εργαλείο πρέπει να σταθμιστεί, διαδικασία που είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα, δηλαδή μπορεί να διαρκέσει από τέσσερα μέχρι έξι χρόνια. Επιπλέον, αν το ερωτηματολόγιο δεν σταθμιστεί, υπάρχουν δυσκολίες με την αποδοχή των αποτελεσμάτων, γιατί εκτός των άλλων πρέπει να αποδειχτούν τα σημεία εκείνα στα οποία το νέο εργαλείο υπερέρχει έναντι των υπαρχόντων.

Η δεύτερη επιλογή είναι η μετάφραση ενός συγκεκριμένου εργαλείου, συνήθως από τα Αγγλικά, με την εφαρμογή της διπλής μετάφρασης (double-back translation method) η οποία είναι επίσης χρονοβόρα. Η ερευνητική ομάδα που έχει αναλάβει τη μετάφραση πρέπει επίσης να λάβει υπόψη τις πιθανές διαπολιτισμικές διαφορές και να μεριμνήσει για τη σωστή προσαρμογή του εργαλείου στο συγκεκριμένο πολιτισμικό πλαίσιο^{17,39}.

Η τρίτη και ίσως προτιμότερη επιλογή αφορά στη χρήση ήδη μεταφρασμένων και έγκυρων ερωτηματολογίων που είναι διεθνώς αποδεκτά. Οι κυριότερες ψυχομετρικές ιδιότητες που πρέπει να πληροί ένα ερωτηματολόγιο ΠΖ είναι οι

Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ					
1	2	3	4					
Καθόλου	Λίγο	Κάπως	Πολύ	Πάρα πολύ				
1	2	3	4	5				
Πολύ κακή	1	2	3	4	5	6	7	Εξαιρετική

Σχήμα 2. Κλίμακες κατάταξης τύπου Likert 4, 5 και 7 διαβαθμίσεων:



Σχήμα 3. Γραμμική και οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκατοστών:

εξής^{1,36,37}:

1. *Θεωρητικό υπόβαθρο*, δηλαδή οι ερωτήσεις να καλύπτουν επαρκώς τους πέντε κύριους τομείς που συνθέτουν την ποιότητα ζωής: σωματική, ψυχολογική, γνωσιακή και κοινωνική λειτουργικότητα και πνευματικότητα.
2. *Αξιοπιστία (reliability)*, δηλαδή σε τι βαθμό δίνει τα ίδια αποτελέσματα κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγησή του κάτω από όμοιες συνθήκες στους ίδιους ασθενείς.
3. *Εγκυρότητα (validity)*, δηλαδή σε τι βαθμό μετρά επαρκώς αυτό που υποτίθεται ότι σχεδιάστηκε να μετρά.
4. *Ευαισθησία (sensitivity)* να εντοπίζει κλινικές αλλαγές σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με τη διάθεση στον

ασθενή εύρους εναλλακτικών απαντήσεων, π.χ. η διαβάθμιση “Καθόλου, Λίγο, Μέτρια, Αρκετά, Πολύ” παρέχει σαφώς μεγαλύτερη ευαισθησία από τη διαβάθμιση “Ναι, Όχι, Δεν είμαι σίγουρος / η”.

5. *Αποδοχή (acceptability)* τόσο από την πλευρά του ασθενούς όσο και την πλευρά του ιατρικού / ερευνητικού προσωπικού, με σύντομο χρόνο συμπλήρωσης (10 – 15 λεπτά). Η επιβάρυνση του ασθενούς πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή.

Αν και το ενδιαφέρον είναι στραμμένο στην υποκειμενική εμπειρία του ασθενούς, θα αποτελούσε παράλειψη να μην τονιστεί η σημασία των δεικτών μέτρησης που συμπληρώνονται από το ιατρικό προσωπικό (proxy measures). Τα κλασικά

αυτά εργαλεία προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες, ιδίως όταν υπάρχει έλλειψη χρόνου ή ο ασθενής αδυνατεί να απαντήσει π.χ. εξαιτίας γνωσιακής έκπτωσης από εγκεφαλικές μεταστάσεις²⁸. Οι δημοφιλέστερες από αυτές είναι οι κλίμακες λειτουργικής κατάστασης (performance status - PS) κατά Karnofsky⁴⁰ και ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)⁴¹ και τοξικότητας κατά NCI (National Cancer Institute)⁴² και WHO (World Health Organization)⁴³.

Τα τελευταία είκοσι χρόνια έχουν εμφανιστεί στη διεθνή βιβλιογραφία περισσότερα από 600 ερωτηματολόγια που εκτιμούν την ΠΖ σε ογκολογικούς ασθενείς⁴⁴. Χρήσιμος είναι ο διαχωρισμός τους σε (α) γενικά (*generic*) με εφαρμογή σε πλήθος ασθενειών συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου και (β) σε ειδικά για ασθενείς με καρκίνο (*cancer specific*)^{7,27,38}. Στην ενότητα που ακολουθεί παρατίθενται τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα και αξιόπιστα ερωτηματολόγια των δύο κατηγοριών.

A. Γενικά ερωτηματολόγια

1. *MOS Short Form Health Survey (MOS SF-36)*⁴⁵: 36 ερωτήσεις. Έχει μεταφραστεί στα ελληνικά χωρίς να έχει σταθμιστεί⁴⁶. Πληροφορίες: www.sf36.com
2. *Nottingham Health Profile (NHP)*^{18,47}: 38 ερωτήσεις. Δεν έχει μεταφραστεί στα ελληνικά. Πληροφορίες: www.atsqol.org/nott.asp
3. *Sickness Impact Profile (SIP)*^{18,48}: 136 ερωτήσεις. Δεν έχει μεταφραστεί στα ελληνικά. Πληροφορίες: www.atsqol.org/sick.asp
4. *EuroQol (EQ-5D)*⁴⁹: 5 ερωτήσεις. Σύντομο στη χορήγηση εργαλείο. Έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στα ελληνικά. Πληροφορίες: www.euroqol.org

B. Ειδικά ερωτηματολόγια για ασθενείς με καρκίνο

1. *Cancer Rehabilitation Evaluation System Short Form (CARES-SF)*⁵⁰: 59 ερωτήσεις. Δεν έχει μεταφραστεί στα ελληνικά. Πληροφορίες: www.atsqol.org/cares.asp
2. *European Organization of Research on Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30)*⁵¹: 30 ερωτήσεις. Ιδιαίτερα δημοφιλές εργαλείο, το οποίο έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί σε 38 γλώσσες συμπεριλαμβανομένης και της ελληνικής, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί σε περισσότερες από 1,500 μελέτες παγκοσμίως. Επίσης, κυκλοφο-

ρούν ειδικές εκδόσεις του ερωτηματολογίου για συγκεκριμένους τύπους νεοπλασμάτων, όπως μαστού και πνεύμονα (είναι διαθέσιμα στα ελληνικά), κεφαλής-τραχήλου, κλπ. Πληροφορίες: www.eortc.be/home/qol/

3. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An)*^{52,53}: 47 συνολικά ερωτήσεις. Ειδικότερα, 27 ερωτήσεις απαρτίζουν το γενικό FACT-General⁵⁴ και 20 συμπληρωματικές το πρόσφατο FACT-Fatigue που εκτιμά την κόπωση. Προς το παρόν έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί σε 30 γλώσσες συμπεριλαμβανομένης και της ελληνικής. Πληροφορίες: www.facit.org
4. *Functional Living Index – Cancer (FLIC)*⁵⁵: 22 ερωτήσεις. Έχει μεταφραστεί σε 20 γλώσσες συμπεριλαμβανομένης και της ελληνικής. Πληροφορίες: www.atsqol.org/flic.asp
5. *Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)*⁵⁶: 39 ερωτήσεις. Δεν έχει μεταφραστεί στα ελληνικά. Πληροφορίες: www.atsqol.org/rsc.asp
6. *Symptom Distress Scale (SDS)*⁵⁷: 13 ερωτήσεις. Δεν έχει μεταφραστεί στα ελληνικά. Πληροφορίες: www.atsqol.org/sds.asp

Πότε εκτιμάται η ΠΖ;

Η εκτίμηση της ΠΖ δεν είναι απαραίτητη κατά την αρχική φάση ανάπτυξης ενός νέου χημειοθεραπευτικού παράγοντα στις μελέτες φάσης I, όπου σκοπός είναι να καθοριστεί η ανώτερη ανεκτή δόση και η βιολογική δράση του φαρμάκου^{6,36,58}. Επίσης, δεν είναι απαραίτητη η εκτίμησή της – αν και αυτό είναι υπό συζήτηση – στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία και σε κλινικές δοκιμές νέων παραγόντων όπου αναμένεται σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς είναι συνήθως πρόθυμοι να υποστούν προσωρινά μείωση της ΠΖ με στόχο τη ριζική αντιμετώπιση της νόσου ή τη βελτίωση της επιβίωσης.

Η ΠΖ πρέπει κατά κανόνα να αξιολογείται: (1) Σε τυχαίοποιημένες φάσης II και III μελέτες όπου η σύγκριση δύο θεραπειών δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την ανταπόκριση της νόσου ή τη συνολική επιβίωση, αλλά κυρίως να βελτιώσει τα συμπτώματα της προχωρημένης νόσου. Για παράδειγμα, ο FDA (the United States Food and Drug Administration) ρητά πλέον απαιτεί ότι για να εγκριθούν νέοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού πρέπει να βελτιώνουν την επιβίωση ή/και την ΠΖ σε σχέση με τους υπάρχο-

ντες⁸. (2) Σε μελέτες φάσης II που αξιολογούν τη δράση νέων παραγόντων σε καρκινώματα με σχετικά μικρά ποσοστά ανταπόκρισης και κακή πρόγνωση της νόσου (καρκίνος νεφρού, μελάνωμα, ανθεκτικό καρκίνωμα παχέος, κ.ά.). (3) Τέλος, σε κλινικές μελέτες φάσης II και III που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα υποστηρικτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων συμπτωμάτων, όπως του πόνου⁵⁹, της ναυτίας και εμέτων⁶⁰ και της αναιμίας^{61,62}.

Κατευθύνσεις για την ορθή αξιολόγηση της ΠΖ στο πλαίσιο κλινικών μελετών

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένη συμμετοχή των Ελληνικών Ογκολογικών Κέντρων σε διεθνή και ελληνικά πολυκεντρικά πρωτόκολλα με αντίστοιχη παρουσία στη διεθνή βιβλιογραφία. Η σύσταση και δραστηριοποίηση συνεργαζόμενων ογκολογικών ομάδων και η αξιοσημείωτη ερευνητική δραστηριότητα από ανεξάρτητα ογκολογικά κέντρα δημιουργεί αισιόδοξες προοπτικές για το μέλλον. Η ΠΖ αποτελεί πλέον σημαντική παράμετρο τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη όσο και στα πλαίσια της κλινικής έρευνας. Θεωρήσαμε λοιπόν χρήσιμο να παραθέσουμε βασικές κατευθύνσεις για την ορθή αξιολόγησή της στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών. Ο σκοπός είναι συμβουλευτικός και το περιεχόμενο κατ' ουδέναν τρόπο δεν εξαντλεί το θέμα. Για αυτό το λόγο αναφέρουμε τη σχετική βιβλιογραφία για πληρέστερη ενημέρωση^{44,58,63-68}.

Οι βασικότερες κατευθύνσεις για την εκτίμηση της ΠΖ στην κλινική έρευνα είναι οι παρακάτω:

1. Χρήση αξιόπιστου και έγκυρου ερωτηματολογίου.
2. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται τόσο για το σκοπό της μελέτης όσο και για τον τρόπο συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Η συγκατάθεση του ασθενούς είναι πλέον επιβεβλημένη.
3. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από τον ασθενή. Βοήθεια από τον ερευνητή παρέχεται μόνο στην περίπτωση που χρειαστεί (π.χ. προβλήματα όρασης).
4. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται χωρίς την παρουσία άλλων, ιδίως συνοδών που μπορούν να επηρεάσουν τις απαντήσεις του ασθενούς.
5. Ο υπεύθυνος ιατρός / ερευνητής για τη χορήγηση του ερωτηματολογίου σε τυχαίοποιημένες μελέτες δεν θα πρέπει να γνωρίζει σε

ποια ομάδα έχει ενταχθεί ο ασθενής (blinding) και οφείλει να είναι εξοικειωμένος με το συγκεκριμένο εργαλείο.

6. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται πριν από κάθε άλλο προκαθορισμένο γεγονός, π.χ. φυσική ή διαγνωστική εξέταση, θεραπεία και συνάντηση με το γιατρό, ώστε οι ασθενείς να μην επηρεάζονται από τις νεότερες πληροφορίες για την κατάστασή τους.
7. Επιλογή των κρίσιμων χρονικών περιόδων (critical time points), δηλαδή το *πότε* και *πόσες φορές* θα εκτιμηθεί η ποιότητα ζωής, παράμετροι που καθορίζονται ανάλογα με τους στόχους της μελέτης (π.χ. εκτίμηση αναλγητικής θεραπείας για οξύ ή χρόνιο πόνο). Κατά κανόνα χρειάζεται μια αξιολόγηση πριν την έναρξη της μελέτης (baseline), μια κατά τη διάρκεια και άλλη μια στο τέλος της θεραπείας (ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν μια επιπλέον αξιολόγηση σε χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας).
8. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται περισσότερα του ενός εργαλεία ΠΖ, απαραίτητο είναι να καθοριστεί *a priori* ποιο είναι το πρωταρχικό για τη μελέτη (primary QOL outcome).
9. Καθορισμός *a priori* των ελάχιστα από κλινικής πλευράς σημαντικών αλλαγών (least meaningful clinical changes). Στο ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 για παράδειγμα, η μέση αλλαγή τιμών (mean change in scores) από 5 έως 10 θεωρείται μικρή, ενώ από 10 έως 20 μέτρια. Επομένως, αλλαγές μεγαλύτερες ή ίσες του 10 εκλαμβάνονται ως κλινικά σημαντικές.
10. Υπολογισμός *a priori* κατάλληλου μεγέθους δείγματος (sample size) για να επιτευχθεί η ισχύς (power) της στατιστικής δοκιμασίας. Γενικά θα λέγαμε ότι 50 – 75 ασθενείς σε κάθε ομάδα επαρκούν για να δείξουν μέγεθος επίδρασης (effect size) ίσο με 0.5 TA (SD) που εκλαμβάνεται ως σημαντική διαφορά.
11. Προσπάθεια για την αποφυγή κατά το δυνατόν αδικαιολόγητης απώλειας δεδομένων (missing values) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ο υπεύθυνος ερευνητής ελέγχει για τυχόν αναπάντητες ερωτήσεις πριν την αποχώρηση του ασθενούς και τις καταγράφει αναλυτικά. Η καλή διαπροσωπική επαφή του ερευνητή με τον ασθενή μειώνει την απώλεια δεδομένων ΠΖ.
12. Αν και η πρόωρη διακοπή από τη μελέτη ασθε-

νών λόγω επιδείνωσης της νόσου ή θανάτου είναι συχνά αναπόφευκτη, μέθοδοι όπως η *last observation carried forward (LOCF)* συμβάλλουν μερικώς στην αντιμετώπιση των απωλειών.

Επίλογος

Το έντονο ενδιαφέρον που αποδίδεται σήμερα στην ΠΖ του ασθενούς με νεοπλασματική νόσο αντιπροσωπεύει την ενεργό προσπάθεια της σύγχρονης Ογκολογίας να κάνει πράξη την Ιπποκράτειο ρήση, *ασκέειν, περί τα νοσήματα, δύο, ωφέλειειν, ή μη βλάπτειν*⁶⁹. Στον καρκίνο, ίσως περισσότερο από κάθε άλλο νόσημα, η αποτελεσματική αντιμετώπιση του ασθενούς πρέπει να σκοπεύει στη μεγιστοποίηση του οφέλους και στην ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου δεν επιφέρει στις περισσότερες περιπτώσεις την ίαση, επομένως είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η πιθανότητα παράτασης μιας ζωής ιδιαίτερα επηρεασμένης από την ασθένεια και τη θεραπεία. Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν σημειωθεί τα τελευταία χρόνια τόσο σε επίπεδο ερωτηματολογίων ΠΖ όσο και μεθόδων εκτίμησης, υπάρχει σημαντικό περιθώριο βελτίωσης για την πιο αξιόπιστη συλλογή δεδομένων και την καλύτερη αξιοποίησή τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Η εκπαίδευση των μελλοντικών ογκολόγων στις θεμελιώδεις αρχές της ΠΖ και Ψυχοκοινωνικής Ογκολογίας, καθώς επίσης στις βασικές έννοιες ψυχομετρίας, σχεδιασμού κλινικών μελετών και συλλογής δεδομένων αναμένεται να συμβάλει στην επίλυση των παραπάνω προβλημάτων με συνέπεια την πιο ολοκληρωμένη φροντίδα του ογκολογικού ασθενούς. Εν κατακλείδι, η ΠΖ μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ανθρωπιστικό εννοιολογικό κατασκεύασμα με τον ασθενή στο κέντρο του ενδιαφέροντος που οδηγείται από την αρχή ότι η ιατρική οφείλει να θεραπεύει συνολικά τον άνθρωπο και όχι απλά τη νόσο.

ABSTRACT

G. ICONOMOU, H.P. KALOFONOS: **Assessing quality of life of cancer patients in the context of clinical trials**

In recent years, it is becoming increasingly accepted that in addition to traditional factors of therapeutic outcome such as tumor response, time to disease progression and overall survival, quality of life (QOL) assessments are essential in the evaluation of patients undergoing cancer treatment. Although this interest has led to the development of a wide range of instruments to assess QOL, still insufficient understanding of the concept quality of life as well as methodological weaknesses have hampered their use in clinical trials. The present review first outlines the reasons that have led to the inclusion of QOL parameters in cancer research and offers a definition of this multidimensional construct. It then explains who is suitable to assess QOL, it outlines the basic psychometric properties of rating instruments, and presents the most frequently used QOL questionnaires in oncology. The article also explains in what circumstances QOL should be assessed. Finally, it provides useful methodological and practical recommendations that can facilitate the reliable evaluation of QOL in the context of clinical trials. **Key-words:** Quality of life, Cancer patients, Methodology, Rating instruments, Clinical trials. **Forum of Clinical Oncology 2 (3/4):248-257, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S: Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 959-968.
2. Payne S: A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992; 35: 1505-1509.
3. Guex P: An introduction to psycho-oncology. Routledge, London 1994.
4. Sanders C, Egger M, Donovan J, et al: Reporting on quality of life in randomised clinical trials: Bibliographic study. *Br Med J* 1998; 317: 1191-1194.
5. Harper P: Recent progress in improving quality of life in cancer patients. *Int J Pharm Med* 2000; 14: 85-87.
6. Mousas B: Quality of life in oncology trials: A clinical guide. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 235-247.

7. Roila F, Cortesi E: Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 3): S3-S6.
8. Khayat D: The many causes of quality of life deficits in cancer patients. *Int J Pharm Med* 2000; 14: 70-73.
9. Coates A, GebSKI V, Signorini D, et al: Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian-New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10: 1833-1838.
10. Montazeri A, Milroy R, Hole D, et al: Quality of life in lung cancer patients as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001; 31: 233-240.
11. Maisey NR, Norman A, Watson M, et al: Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002 ; 38: 1351-1357.
12. Coates A, Thomson D, McLeod GRM, et al: Prognostic value of quality of life scores in a trial of chemotherapy with and without interferon in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1731-1734.
13. Coates A, Porzsolt F, Osoba D: Quality of life in oncology practice: Prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1025-1030.
14. Khayat D: Quality of life in cancer patients. *Int J Pharm Med* 2000; 14: 69.
15. Fallowfield L: Clinical trials to real life: The relevance of quality of life. *Int J Pharm Med* 2000; 14: 82-84.
16. Fowlie M, Berkeley J, Dingwall-Fordyce I: Quality of life in advanced cancer: The benefits of asking the patient. *Palliat Med* 1989; 3: 55-59.
17. Chaturvedi SK: What's important for quality of life to Indians – in relation to cancer. *Soc Sci Med* 1991; 33: 91-94.
18. Bowling A: Measuring health: A review of quality of life measurement scales. Open University Press, Milton Keynes 1991.
19. Waldron D, O'Boyle CA, Kearney M, et al: Quality-of-life measurement in advanced cancer: Assessing the individual. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3603-3611.
20. Oleson M: Subjectively perceived quality of life. *Image* 1990; 22: 187-190.
21. Bush NE, Haberman M, Donaldson G, et al: Quality of life of 125 adults surviving 6-18 years after bone marrow transplantation. *Soc Sci Med* 1995; 40: 479-490.
22. Wilson IB, Cleary PD: Linking clinical variables with health-related quality of life. *JAMA* 1995; 1995: 55-65.
23. Σπηλιώτης Ι: Καρκίνος - Από την άγνοια στο φόβο. Αχαϊκές Εκδόσεις, Πάτρα 1999.
24. Ρηγάτος Γ: Ψυχοκοινωνική ογκολογία. Ascent, Αθήνα 2000.
25. Ιακωβίδης Β, Ιακωβίδης Α: Αρχές ψυχοογκολογίας. Μαστορίδης, Θεσσαλονίκη 2001.
26. Slevin ML, Plant H, Lynch D, et al: Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer* 1988; 57:109-12.
27. Aaronson NK: Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991; 67: 844-850.
28. Nikolaichuk CL, Maguire TO, Suarez-Almazor M, et al: Assessing the reliability of patient, nurse, and family caregiver symptom ratings in hospitalized advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3621-3630.
29. Anon: Discussion of issues concerning the quality of life in cancer patients. *Int J Pharm Med* 2000; 14: 95-97.
30. Cleeland C: Treating cancer symptoms improves quality of life. Part II: Treatment of pain. *Int J Pharm Med* 2000; 14: 92-94.
31. Bjordal K, Freng A, Thorvik J, et al: Patient self-reported and clinician-rated quality of life in head and neck cancer patients: A cross-sectional study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B: 235-241.
32. Detmar SB, Aaronson NK, Wever LDV, et al: How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality of life issues. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3295-3301.
33. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, et al: Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 1011-1015.
34. Sjøllner W, DeVries A, Steixner E, et al: How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counseling? *Br J Cancer* 2001; 84: 179-185.
35. Wright EP, Selby PJ, Crawford M, et al: Feasibility and compliance of automated measurement of quality of life in oncology practice. *J Clin Oncol* 2003; 21: 374-382.
36. Michael M, Tannock IF: Measuring health-related quality of life in clinical trials that evaluate the role of chemotherapy in cancer treatment. *CMAJ* 1998; 158: 1727-1734.
37. Κοντοπούλου Ε: Ψυχομετρία. Interbooks, Αθήνα 2002.
38. Tamburini M: Health-related quality of life measures in cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 3): S7-S10.
39. Die Trill M, Holland JC: Cross-cultural differenc-

- es in the care of patients with cancer: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 1993; 15: 21-30.
40. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, et al: The use of nitrogen mustards in palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-656.
 41. Okken MM, Creech R, Tormey DC, et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
 42. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria Manual, Version 2.0, June 1, 1999. <http://ctep.nci.nih.gov>
 43. Perrone F, De Maio E, Maione P, et al : Survey of modalities of toxicity assessment and reporting in noncomparative prospective studies of chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 52-57.
 44. Ballatori E: Unsolved problems in evaluating the quality of life of cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 3): S11-S13.
 45. Stewart AL, Hays RD, Ware JE: The MOS Short-form General Health Survey. *Med Care* 1988; 26: 724-735.
 46. Pallis AG, Vlachonikolis IG, Mouzas IA: Quality of life of Greek patients with inflammatory bowel disease. Validation of the Greek translation of the inflammatory bowel disease questionnaire. *Digestion* 2001; 63: 240-246.
 47. Alonso J, Bucquet D, Hunt S, et al: European Guide to the Nottingham Health Profile. European Group for Quality of Life and Health Measurement, Montpellier 1989.
 48. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, et al: The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787-805.
 49. King P: The EuroQol instrument: An index of health-related quality of life. *Quality of life and Pharmacoeconomics in clinical trials*. Second edition, edited by Spiker B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996.
 50. Schag CA, Ganz PA, Heinrich RL: Cancer Rehabilitation Evaluation System-Short Form (CARES-SF): A cancer specific rehabilitation and quality of life instrument. *Cancer* 1991; 6: 1406-1413.
 51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Ntl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376.
 52. Cella D: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997; 34: 13-19.
 53. Chang C, Breshanan B, Gagnon D, et al: Cross-language validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An) questionnaire. *Eur J Cancer* 1999; 35 (Suppl. 4): S359.
 54. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al : The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11: 570-579.
 55. Schipper H, Clinch J, McMurray A, et al: Measuring the quality of life of cancer patients: The Functional Living Index-Cancer: Development and validation. *J Clin Oncol* 1984; 2: 472-483.
 56. de Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP: Measuring psychological and physical distress in cancer patients: Structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist 1990; *Br J Cancer*: 62: 1034-1038.
 57. McCorkle R, Young K: Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs* 1978; 1: 373-378.
 58. The EORTC Quality of Life Study Group & EORTC Quality of Life Unit: Guidelines for Assessing Quality of Life in EORTC Clinical Trials. EORTC Quality of Life Study Group, Brussels 1999.
 59. Iconomou G, Viha A, Vagenakis AG, et al: Transdermal fentanyl in cancer patients with moderate-to-severe pain: A prospective examination. *Anticancer Res* 2000; 20: 4821-4824.
 60. Tsavaris N, Kosmas C, Mylonakis N, et al: Parameters that influence the outcome of nausea and emesis in cisplatin based chemotherapy. *Anticancer Res* 2000; 20: 4777-83.
 61. Bamias A, Aravantinos G, Kalofonos H, et al: Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human Erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2003; 64: 102-110.
 62. Iconomou G, Koutras A, Rigopoulos A, et al: Effect of recombinant human erythropoietin on quality of life in cancer patients receiving chemotherapy: Results of a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 512-518.
 63. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al: Improving the quality of reporting of randomized trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-639.

64. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, et al: Quality of life assessment in clinical trials – guidelines and a checklist for protocol writers: The U.K. Medical Research Council experience. *Eur J Cancer* 1997; 33: 20-28.
65. Patrick DL, Gagnon DD, Zagari MJ, et al: Assessing the clinical significance of health-related quality of life (HrQOL) improvements in anaemic cancer patients receiving epoetin alfa. *Eur J Cancer* 2003; 39: 335-345.
66. Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH, et al: Quality of life in palliative cancer care: Results from a cluster randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3884-3894.
67. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al: Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-1214.
68. Sprangers MA, Moynihan TJ, et al: Assessing meaningful change in quality of life over time: A users' guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 561-571.
69. Ιπποκράτης Άπαντα. Επιδημίες, Τόμος 13, Επιδημιών το Πρώτον. Κάκτος, Αθήνα 1993.

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους των όρχεων κλινικού σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής

Δ. Μουρατίδου, Χ. Ανδρεάδης, Κ. Γεννατάς*, Ι. Σιδηρόπουλος, Ν. Διαμαντόπουλος, Χ. Ζαβός, Α. Μπούττης, Π. Γεωργίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους των όρχεων κλινικού σταδίου I, οι οποίοι έχουν διήθηση αγγείων ή/και λεμφαγγείων, εμβρυϊκό καρκίνωμα και δεν έχουν στοιχεία όγκου λεκθικού ασκού, παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Για την ομάδα αυτή διεθνώς υπάρχουν διαφορές για την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση, η οποία μπορεί να είναι απλή παρακολούθηση, οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή ή χορήγηση δύο κύκλων συνδυασμένης χημειοθεραπείας με βάση την σισπλατίνη. Στη παρούσα μελέτη εκτιμήθηκαν η δραστηριότητα και η τοξικότητα της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε ομάδα των ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. **Υλικό και μέθοδος:** Από τον Ιανουάριο του 1989 έως τον Δεκέμβριο του 2000, ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένο μη-σεμινωματικό όγκο των όρχεων σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής, μετά από ορχεκτομή και κλινική σταδιοποίηση, υποβλήθηκαν σε δύο κύκλους συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Η σταδιοποίηση έγινε κατά το TNM σύστημα και με τον καθορισμό των επιπέδων της AFP, της β-HCG και της LDH πριν και μετά από την ορχεκτομή. Η απόφαση για την χορήγηση της χημειοθεραπείας λαμβανόταν από κοινού με τους ασθενείς μετά από συζήτηση για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε πιθανής θεραπευτικής προσέγγισης. Ο χημειοθεραπευτικός συνδυασμός που χρησιμοποιήθηκε ήταν σισπλατίνη 20 mg/m² μέρες 1-5, ετοποσίδη 120 mg/m², μέρες 1-4 και μπλεομυκίνη 30 mg τις μέρες 1,8,15 (συνδυασμός BEP) σε κύκλους 21 ημερών. **Αποτελέσματα:** Στη μελέτη μπήκαν 103 ασθενείς, διαμέσου ηλικίας 26 ετών (διακύμανση: 18-65 ετών), οι οποίοι συμφώνησαν στην συμπληρωματική χορήγηση δύο κύκλων BEP. Δεν υπήρχε καμιά απειλητική για τη ζωή οξεία ή καθυστερημένη τοξικότητα. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 55 μηνών, όλοι οι ασθενείς είναι ελεύθεροι νόσου. Ένας ασθενής υποτροπίασε μετά από 19 μήνες και αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπεία και οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό και παραμένει σε πλήρη ύφεση 120 μήνες μετά την τελευταία εγχείρηση. Ένας άλλος ασθενής ανέπτυξε δεύτερο μη-σεμινωματικό όγκο στον αντίθετο όρχη, κλινικού σταδίου I, υποβλήθηκε σε ορχεκτομή, μπήκε σε παρακολούθηση και είναι χωρίς νόσο 32 μήνες από την τελευταία

εγχείρηση με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Δεκαπέντε από τους ασθενείς μας τεκνοποίησαν στο διάστημα μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Γεννήθηκαν συνολικώς δεκαεπτά παιδιά απολύτως υγιή. **Συμπεράσματα:** Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία με δύο κύκλους BEP είναι δραστική, ασφαλής και καλά ανεκτή θεραπεία για ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους κλινικού σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής. Με την επιλογή αυτή αποφεύγεται μια μείζων χειρουργική επέμβαση (οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή) και η ψυχολογική επιβάρυνση της συνεχούς και στενής παρακολούθησης των ασθενών. **Λέξεις Κλειδιά:** όγκοι από γεννητικά κύτταρα, όγκοι όρχεων σταδίου I, επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):258-265.**

Εισαγωγή

Οι όγκοι των όρχεων από γεννητικά κύτταρα είναι η πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες ηλικίας 15-34 ετών. Αποτελούν περίπου το 1% όλων των κακοήθων όγκων των ανδρών και στην πλειονότητα τους είναι ιάσιμοι¹. Κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι οι παράγοντες κινδύνου για τους μη σεμινωματικούς όγκους των όρχεων κλινικού σταδίου I είναι η αγγειακή διήθηση, η λεμφαγγειακή διήθηση, η παρουσία αδιαφοροποίητων κυττάρων (εμβρυϊκό καρκίνωμα) και η απουσία στοιχείων λεκιθικού ασκού. Ασθενείς που έχουν τρεις από τους τέσσερις παραπάνω επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες αποδείχτηκε ότι ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου υποτροπής κλινικού σταδίου I δεδομένου ότι αναμένεται να εμφανίσουν υποτροπή σε ποσοστό 50%²⁻⁵.

Στις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς κλινικού σταδίου I με μη-σεμινωματικούς όγκους και υψηλό κίνδυνο υποτροπής περιλαμβάνονται η παρακολούθηση, ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός ακολουθούμενος ή όχι από συμπληρωματική χημειοθεραπεία (αναλόγως της παρουσίας ή όχι μεταστατικών οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων) και η συμπληρωματική χημειοθεραπεία^{6,7}. Όμως, διεθνώς δεν υπάρχει ακόμη συγκεκριμένη συμφωνία (consensus) για την προτιμότερη μέθοδο αντιμετώπισης των ασθενών με μη-σεμινωματικούς όγκους κλινικού σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής. Έτσι, δεδομένης αυτής της διχογνωμίας, στα περισσότερα Ογκολογικά κέντρα, η τελική απόφαση για την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών λαμβάνεται μετά από ενημέρωση των ασθενών για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε επιλογής⁸. Από την δική μας εμπειρία, μετά από συζητήσεις με τους ασθενείς μας για το ποια μέθοδο επιθυμούν, η συντριπτική πλειοψηφία αποδέχεται την χημειοθεραπεία σαν καλύτερη επιλογή, με βασικό σκεπτικό την απαλλαγή

τους από τον συνεχή φόβο της υποτροπής και των κινδύνων των επιπλοκών του οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού.

Αρκετοί συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία των όγκων των όρχεων. Τα περισσότερα Ογκολογικά κέντρα σήμερα χρησιμοποιούν τον συνδυασμό της σισπλατίνης με μπλεομυκίνη και ετοποσίδη (BEP), με τον οποίο παρατηρήθηκαν μείζονες ανταποκρίσεις στο 90%, σε μελέτες με ασθενείς προχωρημένης νόσου⁹.

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη γίνεται η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας με τον συνδυασμό BEP σε ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους κλινικού σταδίου I και υψηλού κινδύνου υποτροπής.

Υλικό και μέθοδος

Κριτήρια εισαγωγής

Από τον Ιανουάριο του 1989 μέχρι το Δεκέμβριο του 2000, ασθενείς με μη σεμινωματικούς όγκους των όρχεων κλινικού σταδίου I ($T_{any}N_0M_0$), υποβλήθηκαν σε 2 κύκλους συνδυασμένης χημειοθεραπείας, μετά από προηγούμενη ορχεκτομή.

Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις αίματος, γενική εξέταση ούρων, ακτινογραφία και αξονική τομογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία κοιλίας, ΗΚΓ και επίπεδα AFP, β-HCG και LDH αίματος πριν και μετά από την ορχεκτομή. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM της American Joint Committee tumor-node-metastasis (TNM) [10]. Κριτήρια ένταξης των ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν: ιστολογικώς τεκμηριωμένη διάγνωση μη-σεμινωματικού καρκίνου του όρχεος κλινικού σταδίου I (ασθενείς με εξωγοναδικούς όγκους από γεννητικά κύτταρα και αμιγές χοριοκαρκίνωμα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη), φυσιολο-

γικά προεγχειρητικά επίπεδα καρκινικών δεικτών AFP, β-HCG και LDH ή φυσιολογικό ρυθμό υποδιπλασιασμού τους (μέχρι πτώσεως σε φυσιολογικά επίπεδα) μετά την ορχεκτομή^{5,7,11}. Επίσης, έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια υψηλού κινδύνου υποτροπής με την παρουσία τριών από τους τέσσερις επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες: διήθηση ορχικών αγγείων, διήθηση λεμφαγγείων, παρουσία εμβρυϊκού καρκινώματος και απουσία στοιχείων λεκιθικού ασκού. Για να αρχίσουν την χημειοθεραπεία έπρεπε να έχουν φυσιολογική μυελική (λευκά >4000/μL, ουδετερόφιλα >1,000/μL, αιμοσφαιρίνη >10g/dL, αιμοπετάλια >100000/μL), ηπατική (τρανσαμινάσες κατώτερες του τετραπλασίου των φυσιολογικών τιμών, χολερυθρίνη <3 mg/dL), νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min, Cockcroft-Gault formula) και καρδιακή λειτουργία. Όσοι ασθενείς αποδεχόταν, υποβαλλόταν πριν από την έναρξη των χημειοθεραπειών σε ακουόγραμμα και σπερμοδιάγραμμα. Εθελοντική κατάθεση σπέρματος γινόταν πριν την εγχείρηση ή πριν την έναρξη των χημειοθεραπειών.

Χημειοθεραπεία και τροποποίηση δόσεων

Μετά από την σταδιοποίηση της νόσου ακολουθούσε με τους ασθενείς εκτεταμένη συζήτηση για τις δυνατές μετεγχειρητικές προσεγγίσεις που είναι δυνατόν να ακολουθηθούν (παρακολούθηση, μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός). Σε περίπτωση κατά την οποία κοινή συναινέσει αποφαιζόταν επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία προχωρούσαμε στην χορήγηση του συνδυασμού: σισπλατίνη 20mg/m² τις ημέρες 1-5 σε ενδοφλέβια χορήγηση 1 ώρα, ετοποσίδη 120mg/m² τις ημέρες 1-4 σε ενδοφλέβια έγχυση 90 λεπτών και μπλεομυκίνη 30mg τις ημέρες 1,8,15 σε ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών (σχήμα BEP). Χρηγούνταν συνολικώς δύο κύκλοι συνδυασμένης χημειοθεραπείας με μεσοδιάστημα 21 ημερών. Ο χρόνος από την ορχεκτομή ως την έναρξη της χημειοθεραπείας ήταν λιγότερος των δέκα ημερών για τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικούς δείκτες προεγχειρητικής. Σε ασθενείς με αυξημένους προεγχειρητικούς δείκτες, η χημειοθεραπεία άρχιζε 10-14 μέρες από την επάνοδο των βιολογικών δεικτών στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η υπολογισμένη δόση χημειοθεραπείας χορηγούνταν εφόσον ο αριθμός των λευκών ήταν μεγαλύτερος των 3000/μL και των αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από 100000/μL. Η χημειοθεραπεία αναβαλλόταν για μια εβδομάδα σε περιπτώσεις

αριθμού λευκών <2000/μL ή/και αιμοπεταλίων <50000/μL. Στις περιπτώσεις με αριθμό λευκών μεταξύ 2000 και 3000/μL και αιμοπεταλίων μεταξύ 50000 και 100000/μL χορηγούνταν το 50% της δόσης της ετοποσίδης.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς μετά το πέρας των χημειοθεραπειών έμπαιναν σε πρόγραμμα παρακολούθησης που περιλάμβανε κλινική εξέταση, αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, μέτρηση επιπέδων νεοπλασματικών δεικτών (AFP, β-HCG και LDH) και απεικονιστικό έλεγχο με ακτινογραφίες θώρακος και αξονική τομογραφία κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου. Αξονική τομογραφία θώρακος γινόταν επί ενδείξεων. Το πρώτο σπερμοδιάγραμμα συστηνόταν 6 μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας. Επίσης, μετά από το τέλος των χημειοθεραπειών συστηνόταν ακουόγραμμα.

Η συχνότητα των επισκέψεων ήταν τον πρώτο χρόνο ανά 2 μήνες, τον δεύτερο ανά 3 μήνες, τον τρίτο ανά 4 και τον τέταρτο και πέμπτο χρόνο ανά 6 μήνες. Οι καρκινικοί δείκτες εκτιμούνταν κάθε δίμηνο για δύο χρόνια και ανά εξαμήνο αργότερα. Αξονική τομογραφία κοιλίας και ακτινογραφία θώρακος γινόταν σε 4, 12 και 24 μήνες από το τέλος της θεραπείας και μετά από το 2^ο έτος της παρακολούθησης επί ενδείξεων.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη μπήκαν 103 ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους. Σε όλους έγινε εκτίμηση του ελεύθερου νόσου διαστήματος, της ολικής επιβίωσης και της τοξικότητας της θεραπείας. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ταξινόμησης της τοξικότητας κατά WHO. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αναφέρονται στον Πίνακα 1. Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 55 μηνών (διακύμανση 27-160 μήνες) όλοι οι ασθενείς είναι ελεύθεροι νόσου. Υποτροπίασε μόνο ένας ασθενής. Ο συγκεκριμένος ασθενής είχε όγκο από στοιχεία εμβρυϊκού καρκινώματος και τερατοκαρκινώματος. Δεκαεννιά μήνες μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας προσήλθε με παθολογικώς αυξημένα επίπεδα των καρκινικών δεικτών (AFP και β-HCG) και η αξονική τομογραφία αποκάλυψε μεταστάσεις στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες μεγίστης διαμέτρου 7,5 εκ. Υποβλήθηκε εκ νέου σε χημειοθεραπείες με δύο κύκλους BEP και δύο κύκλους VIP (ιφωσφαμίδη, θινμπλαστίνη και σισπλατίνη) με κλινική μερική ύφεση της νό-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά Ασθενών

Χαρακτηριστικά	Αριθμός ασθενών (%)
Ασθενείς	103 (100)
Ηλικία	
Διάμεση ηλικία (έτη)	26
Διακύμανση (έτη)	18-65
Ιστολογική ταξινόμηση	
Αμιγές εμβρυϊκό	38 (36,9)
Μικτός	65 (63,1)
Περιεχόμενα νεοπλασματικά στοιχεία των μικτών όγκων	
Εμβρυϊκό καρκίνωμα	57 (55,3)
Όγκος λεκιθικού ασκού	28 (27,2)
Τερατοκαρκίνωμα	23 (22,3)
Χοριοκαρκίνωμα	18 (17,5)
Σεμίνωμα	25 (24,3)
Καρκινικοί δείκτες (προεγχειρητικώς)	
Αρνητικοί	33 (32)
AFP+βHCG	41 (39,8)
AFP	25 (24,3)
βHCG	4 (3,9)

σου (αξονική τομογραφία με εικόνα υπολειμματικής βλάβης στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο). Ακολούθως, υποβλήθηκε σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ιστολογική εξέταση του υπολειπόμενου όγκου έδειξε λεμφαδένες με στοιχεία ώριμου τερατώματος. Ο ασθενής παραμένει σε πλήρη ύφεση από το 1994. Ένας άλλος ασθενής ανέπτυξε μη-σεμινωματικό όγκο στον αντίθετο όρχη, κλινικού σταδίου I, χωρίς παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά καρκίνου υψηλού κινδύνου υποτροπής. Υποβλήθηκε σε ορχεκτομή και μπήκε σε παρακολούθηση. Είναι χωρίς νόσο 32 μήνες από την τελευταία ορχεκτομή και υποβάλλεται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με τεστοστερόνη.

Η τοξικότητα της θεραπείας καταγράφεται στον Πίνακα 2. Δεν παρατηρήθηκε λευκοπενία ή θρομβοπενία απειλητική για τη ζωή των ασθενών. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση πνευμονίτιδας ή νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και βαριάς (grade III/IV) ωτοτοξικότητας ή νευροτοξικότητας.

Έως τώρα, δύο ασθενείς μας απέκτησαν δύο παιδιά και δεκατρείς απέκτησαν ένα παιδί. Όλα τα παιδιά είναι ζώντα και υγιή.

Συζήτηση

Οι ασθενείς με μη σεμινωματικό όγκο κλινι-

Πίνακας 2. Οξεία τοξικότητα μετά από 2 κύκλους Χ/Θ με το συνδυασμό BEP

Τοξικότητα	WHO Grade (N=103)				
	0	1	2	3	4
Αναμία	89	10	2	2	-
Λευκοπενία	-	21	51	31	-
Θρομβοπενία	82	16	5	-	-
Ναυτία/έμετος	72	25	5	1	-
Αλωπεκία	-	-	16	87	-
Νεφροτοξικότητα	98	4	1	-	-
Περιφερική Νευροπάθεια	97	6	-	-	-
Πνευμονίτιδα	103	-	-	-	-
Λοιμώξεις	98	4	1	-	-
Ωτοτοξικότητα	103	-	-	-	-

κού σταδίου I έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Σε πολλά Ογκολογικά κέντρα που ακολουθούν την τακτική της παρακολούθησης αναφέρουν υποτροπές στο 26-33% των ασθενών^{12,13}. Η πρόγνωση των υποτροπών παραμένει πολύ καλή με τα σύγχρονα χημειοθεραπευτικά σχήματα με ανταποκρίσεις σε ποσοστό 95%¹⁰.

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει ώστε να προσδιοριστούν τα επιβαρυντικά χαρακτηριστικά που προσδιορίζει την υποομάδα κλινικού σταδίου I με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Τα αναδρομικά αποτελέσματα της μιας από τις δύο μεγάλες Βρετανικές πολυκεντρικές μελέτες (Medical Research Council-MRC) έδειξαν ότι η διήθηση των ορχικών φλεβών και λεμφαγγείων, η παρουσία αδιαφοροποίητων στοιχείων και η απουσία λεκιθικού ασκού είναι τέσσερις ανεξάρτητοι παράγοντες επιβαρυντικοί για υποτροπή. Ασθενείς με τρεις από τους τέσσερις κακούς προγνωστικούς παράγοντες έχουν πιθανότητα 50% υποτροπής στην 2ετία³. Σε άλλες μελέτες της ομάδος SWENOTECA (Swedish-Norwegian Testicular Cancer) προγνωστικοί της υποτροπής αποδείχτηκαν η αγγειακή διήθηση και τα φυσιολογικά επίπεδα της AFP πριν την ορχεκτομή. Σε ασθενείς με άγνωστα επίπεδα δεικτών σημαντικοί παράγοντες κινδύνου υποτροπής βρέθηκαν να είναι η απουσία τερατώματος και λεκιθικού ασκού¹⁴. Στη μελέτη μας υιοθετήσαμε την Βρετανική άποψη για να προσδιορίσουμε τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής.

Η θεραπεία των ασθενών με μη-σεμινωματικούς όγκους κλινικού σταδίου I μετά την ορχεκτομή περιλαμβάνει την παρακολούθηση, τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό που ακολουθείται από παρακολούθηση ή συμπληρωματική χημειοθεραπεία αναλόγως της παθολογοα-

νατομικής σταδιοποίησης.

Η παρακολούθηση έχει το πλεονέκτημα ότι οι μισοί περίπου ασθενείς αποφεύγουν μια επιπλέον θεραπεία (οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό ή χημειοθεραπεία). Η τακτική "wait and see" επιτρέπεται λόγω της δυνατότητας έγκαιρης διάγνωσης της υποτροπής της νόσου με τις σύγχρονες διαγνωστικές μεθόδους και των πολύ υψηλών ποσοστών ανταποκρίσεων στη χημειοθεραπεία των ασθενών που υποτροπιάζουν^{8,15}. Βασικό μειονέκτημα της επιλογής αυτής είναι οι επιπτώσεις της συνεχούς παρακολούθησης στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα αποτελέσματα μιας ολλανδικής μελέτης καταδεικνύουν, ότι οι ασθενείς προτιμούν πιο συχνά τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές λόγω των ψυχολογικών επιπτώσεων της συνεχούς παρακολούθησης [11]. Εξ άλλου, η ανάληψη της ευθύνης από τα θεραπευτικά κέντρα και οι απαιτήσεις των ασθενών οδηγούν σε συχνές και δαπανηρές εξετάσεις - κυρίως αξονικές τομογραφίες. Οι περισσότεροι μελετητές συστήνουν αξονική τομογραφία ανά 3-4 μήνες το πρώτο έτος, κάθε 6 μήνες για το δεύτερο και ακολούθως ετησίως. Παρ' όλα αυτά, η οδηγία αυτή δεν θεωρείται δεδομένη, πολλές φορές καταστρατηγείται εξ αιτίας της επιβαρυνμένης ψυχολογίας και όπως φαίνεται και από την δεύτερη μεγάλη Βρετανική πολυκεντρική μελέτη (MRC), η όλη έκβαση των ασθενών δεν επηρεάζεται από την συχνότητα των αξονικών τομογραφιών¹⁶. Άλλο πρόβλημα είναι ο χρόνος εμφάνισης των απωτέρων υποτροπών. Ενώ η πλειονότητα των υποτροπών συμβαίνει μέσα στο πρώτο έτος (διάμεσος χρόνος υποτροπής 3-4 μήνες), εν τούτοις υποτροπές μετά την 2ετία δεν είναι σπάνιες. Τέλος, σοβαρό πρόβλημα είναι η συμμόρφωση των νέων στην ηλικία ασθενών στις απαιτήσεις της τακτικής παρακολούθησης. Το μέγεθος του προβλήματος αυτού ποικίλει από χώρα σε χώρα, αναλόγως των κοινωνικών, γεωγραφικών και οικονομικών συνθηκών και το ζήτημα αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην τελική επιλογή της αντιμετώπισης των ασθενών με κλινικό στάδιο I^{8,17}.

Από την άλλη μεριά, ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός είναι μέθοδος εκλογής σε αρκετά ογκολογικά κέντρα κυρίως των ΗΠΑ. Έχει το πλεονέκτημα της σίγουρης παθολογοανατομικής σταδιοποίησης, των υψηλών ποσοστών ίασης από τη νόσο και της απαλλαγής των ασθενών από μετεγχειρητικές χημειοθεραπείες (εφ' όσον δεν διαπιστώνονται λεμφαδενικές μεταστά-

σεις) και τις συχνές παρακολουθήσεις. Όμως, δεν είναι λίγοι αυτοί που επικρίνουν την χειρουργική αντιμετώπιση για πολλούς λόγους¹⁸. Θεωρείται ότι είναι μια μείζων χειρουργική επέμβαση σε νέα άτομα τα οποία είναι δυνητικώς ίασιμα και με άλλες μη αιματηρές μεθόδους. Η βλάβη των νεύρων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου με την πιθανότητα πρόκλησης παλίνδρομης εκσπερμάτωσης και στείρωσης, μπορεί να έχει μικρή συχνότητα, αλλά είναι αναπηρική για τους νεαρούς ασθενείς. Με την μεθοδολογία του μονόπλευρου λεμφαδενικού καθαρισμού των Fossa¹⁹ και Pizzocaro κ.ά.²⁰ που έχει θεσπιστεί και από την SWENOTECA²¹ η συχνότητα της παλίνδρομης εκσπερμάτωσης είναι μικρότερη του 25% και με την μέθοδο του Donohue της διατήρησης των νεύρων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου η συχνότητα είναι μικρότερη του 5%^{22,23}. Γεννάται όμως το ερώτημα, αν τα αποτελέσματα από ένα ή λίγα κέντρα με υψηλές χειρουργικές τεχνικές μπορούν να θεσπίσουν διεθνείς κανόνες. Και επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί ότι με την οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή περίπου το 50% των ασθενών με κλινικό στάδιο I και υψηλού κινδύνου υποτροπής χειρουργείται αδίκως.

Από την έναρξη της παρούσης μελέτης, στο Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας του "Θεαγενείου" Αντικαρκινικού Νοσοκομείου η τελική απόφαση του χειρισμού της ακολουθητέας στάσης μετά από την ορχεκτομή και την κλινική σταδιοποίηση λαμβάνεται από κοινού με τους ασθενείς. Μετά από συζήτηση, κατά την οποία οι ασθενείς πληροφορούνται για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε άποψης, λαμβάνεται η τελική απόφαση. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών επέμεναν στην χορήγηση δύο δόσεων χημειοθεραπείας με τον συνδυασμό BEP. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 55 μηνών τα 99% των ασθενών μας παρέμειναν χωρίς υποτροπή δείχνοντας την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Μόνο ένας ασθενής υποτροπίασε, ο οποίος μετά από χημειοθεραπείες δεύτερης γραμμής είχε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση. Η ομάδα του Medical Research Council (MRC) έχει μελετήσει τη δραστηριότητα δύο κύκλων επικουρικής χημειοθεραπείας με τον συνδυασμό cisplatin 20 mg/m² μέρες 1-5, VP-16 120 mg/m² μέρες 1,3,5 και bleomycin 30 mg μέρες 2,9,16 σε ασθενείς κλινικού σταδίου I, οι οποίοι είχαν τρεις από τους τέσσερις κακούς προγνωστικούς παράγοντες. Μετά από διάμεση παρακολούθηση περίπου 4 ετών παρατηρήθηκε 1 υποτροπή σε 104 ιστολογικώς τεκμηριωμένους ασθενείς που περιλήφθηκαν στη

μελέτη. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε νέους κύκλους χημειοθεραπείας με αποτέλεσμα πλήρη ύφεση της νόσου. Καμιά ουσιαστική πνευμονολογική ή ακουολογική επιπλοκή δεν υπήρξε, ούτε διαταραχές στην γονιμότητα των ασθενών²⁴. Η μελέτη αυτή της MRC έγινε αφορμή να υπερκεραστεί ο φόβος που είχε εκφραστεί από παλαιότερους ερευνητές για δήθεν συχνές υποτροπές τερατώματος και ανάπτυξη χημειοανθεκτικών οπισθοπεριτοναϊκών όγκων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επικουρική χημειοθεραπεία²⁵. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν και στην μελέτη των Pont και συν. με μικρότερο αριθμό ασθενών με μεγάλο κίνδυνο υποτροπής. Σε 42 ασθενείς με διήθηση αγγείων χορηγήθηκαν 2 μετεγχειρητικοί κύκλοι BEP. Σε 29 ασθενείς που συμπλήρωσαν παρακολούθηση άνω των 2 ετών (διάμεση παρακολούθηση 79 μήνες) σημειώθηκαν 2 υποτροπές. Δεν υπήρξαν σοβαρές καρδιολογικές, πνευμονολογικές παρενέργειες, ούτε εμφάνιση δευτέρου νεοπλασματος ή διαταραχές γονιμότητας συγκριτικώς με ομάδα ασθενών χωρίς αγγειακή διήθηση που είχε τεθεί σε παρακολούθηση²⁶. Παρόμοια αναδρομική ελβετική μελέτη με 59 ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία με 2 κύκλους BEP ή PVB (οισπλατίνη, βινμπλαστίνη, μπλεομυκίνη) απέδειξε την αξία της στρατηγικής αυτής στην σημαντικότερη μείωση των υποτροπών²⁷. Είναι, πάντως, γεγονός ότι από την βιβλιογραφία απουσιάζουν μεγάλες και συγκριτικές μελέτες για την αξία της επικουρικής χημειοθεραπείας, παρά τη προφανή ωφέλειά της σε ασθενείς κλινικού σταδίου I υψηλού κινδύνου υποτροπής. Τέτοιες μελέτες είναι δύσκολο να γίνουν, ίσως λόγω της νοοτροπίας της Δυτικής κοινωνίας, όπου η συμμόρφωση των ασθενών στους θεράποντες ιατρούς - και ως εκ τούτου η τακτική παρακολούθηση- είναι πιο εύκολη, εν αντιθέσει με την Ελληνική νοοτροπία, στην οποία η συναισθηματική φόρτιση των ασθενών και των οικογενειών τους προσδίδει ιδιαίτερο βάρος στην επιλογή της τελικής απόφασης, χωρίς βεβαίως να υποβαθμίζεται και το ιδιαίτερο του χαρακτήρος που κάνει την τακτική παρακολούθηση του Έλληνο νέου πιο πλημμελή.

Η γονιμότητα επηρεάζεται συχνά σε ασθενείς με όγκους των όρχεων. Είναι πιθανόν ότι η καταστολή της σπερματογένεσης αποτελεί επίκτητο φαινόμενο που ακολουθεί την ανάπτυξη του

όγκου¹¹. Ο Bohlen και συν. έκανε μια προσπάθεια σύγκρισης της γονιμότητας και σεξουαλικότητας 59 ασθενών κλινικού σταδίου I πριν και μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας με το σχήμα BEP. Παρά τις εγγενείς δυσκολίες της μελέτης, φάνηκε ότι οι δύο κύκλοι της χημειοθεραπείας δεν επηρέασαν την γονιμότητα και την σεξουαλικότητα των ασθενών. Από 27 ασθενείς στους οποίους έγινε σπερμοδιάγραμμα μετά το πέρας των χημειοθεραπειών στους 23 αποδείχτηκε φυσιολογικό, σε 2 παρατηρήθηκε μέτρια ολιγοσπερμία και σε 2 αζωοσπερμία²⁸. Επίσης, και στις προηγούμενες αναφερθείσες κλινικές μελέτες, οι δύο μετεγχειρητικοί κύκλοι BEP δεν επηρέασαν τη γονιμότητα των νέων ασθενών^{24,26}. Έχει τεκμηριωθεί ότι η χημειοθεραπεία με BEP σπανίως προκαλεί μόνιμη στειρότητα. Ο Horwich αναφέρει 34 εγκυμοσύνες από ασθενείς με όγκους των όρχεων οι οποίοι έλαβαν προηγούμενες χημειοθεραπεία⁶. Στη μελέτη μας ο έλεγχος της γονιμότητας ήταν τελικώς πλημμελής και αποσπασματικός, λόγω των συχνών αρνήσεων που συναντήσαμε στη διενέργεια των παραγγελομένων σπερμοδιαγραμμάτων. Τελικώς, δεκαπέντε ασθενείς μας απέκτησαν έως τώρα συνολικώς 17 τέκνα. Οι σοβαρές οξείες και όψιμες παρενέργειες από τους δύο κύκλους χημειοθεραπείας με BEP δεν έχουν ολοκληρωτικώς μελετηθεί, όμως απουσιάζουν από τις μέχρι τώρα γνωστές βιβλιογραφικές πηγές^{6,10,24,26}. Στη δική μας μελέτη δεν διαπιστώθηκε καμία σοβαρή οξεία ή όψιμη τοξικότητα. Η θεραπεία έγινε καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς αποδεικνύοντας και την ασφάλεια της θεραπευτικής μας πρότασης.

Η χορήγηση δύο μετεγχειρητικών κύκλων με τον συνδυασμό BEP αποδεικνύεται εξαιρετικώς χρήσιμες και ασφαλείς για τους ασθενείς με μη-σεμινωματικούς όγκους σταδίου I υψηλού κινδύνου υποτροπής. Ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο υποτροπής, μειώνει την εντατικοποίηση και ψυχολογική επιβάρυνση της παρακολούθησης και απαλλάσσει τους -κατά τεκμήριο- νέους ασθενείς από μια μείζονα χειρουργική επέμβαση, της οποίας την ιδεώδη χειρουργική τεχνική δεν είναι δυνατόν να έχουν όλα τα ουρολογικά Ογκολογικά κέντρα. Ωστόσο, οι ασθενείς με τη βοήθεια του γιατρού τους, έχουν τη δυνατότητα να επιλέξουν μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, αναλόγως με τις προσωπικές τους επιθυμίες και τα διαφορετικά συστήματα υγείας²⁹.

ABSTRACT

D. MOURATIDOU, C. ANDREADI, K. GENNATAS, J. SIDIROPOULOS, N. DIAMANTOPOULOS, C. ZAVOS, A. BOUTIS, P. GEORGIU: Adjuvant chemotherapy in patients with high risk of relapse clinical stage I non-seminomatous testicular tumors

Aim: Patients with clinical stage I non-seminomatous testicular tumors, with histological presentation of invasion of testicular veins and/or lymphatics, embryonal carcinoma and absence of yolk sac elements, have a high relapse rate (50%). Short-course adjuvant chemotherapy, surveillance or retroperitoneal lymphadenectomy are three different therapeutic approaches, but there is not a consensus for the best treatment of this group of patient. In this study, the activity and toxicity of adjuvant chemotherapy were estimated. **Material and methods:** From January 1989 until December 2000, patients with histologically confirmed non-seminomatous testicular tumor, of clinical stage I with high risk of relapse, were treated with two courses of adjuvant chemotherapy. The regimen was used was cisplatin 20 mg/m² days 1-5, etoposide 120 mg/m² days 1-4, and bleomycin 30 mg days 1,8,15 (BEP), every 21 days. **Results:** One hundred and three patients, 18-65 years old (median age: 26 years) entered this study. All agreed for the additional administration of two courses of the BEP regimen. Did not exist any life-threatening acute or delayed toxicity. After a median follow-up interval of 55 months, all the patients are without evidence of disease. One patient relapsed after 19 months, was salvaged with chemotherapy and retroperitoneal lymphadenectomy and remains in complete remission. Fifteen patients fathered in the postchemotherapy interval and seventeen healthy children were born. **Conclusions:** Short-course adjuvant chemotherapy is active, safe and well tolerated treatment for patients with clinical stage I non-seminomatous testicular tumor with high risk of relapse. With this strategy, a major surgical intervention (retroperitoneal lymphadenectomy) and the psychological implication of the meticulous follow-up are avoided. **Key Words:** non-seminomatous tumors, stage I testicular tumors, adjuvant chemotherapy. **Forum of Clinical Oncology 2 (3/4):258-265, 2003.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bosl JG and Motzer JR. Testicular Germ-Cell Cancer. *N Engl J Med* 1997; 24:242-253
2. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:1762-1768
3. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987; ii:294-298
4. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Moul JW. Prognostic Risk Factors in Low Stage Testicular Germ Cell Tumors. *Cancer* 1997; 79(9):1641-1645
5. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 1998; 83(5):1002-1011
6. Horwich A, Mason MD, Hendry WF. Testicular tumours. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. *Oxford Textbook of Oncology*, 2nd edition, Oxford: Oxford Medical Publications 1996; pp1407-1439
7. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20(1):93-109
8. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998; 25(3):405-423
9. Horwich A, Sleijfer D, Fossa S, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional medical research council/European Organization for research and treatment of cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852
10. Bosl GJ, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. Cancer of the Testis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1491-1518
11. Stiggelbout AM, Kiebert GM, de Haes JCJM. et

- al. Surveillance Versus Adjuvant Chemotherapy in Stage I Non-seminomatous Testicular Cancer: a Decision Analysis. *Eur J Cancer* 1996;13:2267-2274
12. Stephenson RA. Surveillance for clinical stage I nonseminomatous testis carcinoma: rationale and results. *Urol Int* 1991;46:290-293
 13. Ondrus D, Hornak M. Orchiectomy alone for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCTT): a minimum follow-up period of 5 years. *Tumori* 1994; 80(5):362-364
 14. Klepp O, Olsson AM, Herikson H, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990; 8:509-518
 15. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J, et al. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). *Neoplasma* 1996;43(3):195-197
 16. Rørth M, Cullen MH, Horwich A, et al. Management of patients with non-seminomatous germ cell tumours stage I, in (ed): EORTC Genitourinary Group Monograph 7: Prostate Cancer and Testicular Cancer, Wiley-Liss Inc, 1990, pp 295-303
 17. Pizzocaro G, Zanoni F, Salvioni R, et al. Difficulties of a surveillance study omitting retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testes. *J Urol* 1987; 138:1393-1395
 18. Keizer HJ. Clinical stage I non-seminomas: Europe versus USA. A draw (editorial). *Eur J Cancer* 2000; 36:440-442
 19. Fosså SD, Klepp O, Ous S, et al. Unilateral retroperitoneal lymph node dissection in patients with nonseminomatous testicular tumor in clinical stage I. *Eur Urol* 1984; 10:17-23
 20. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous germinal testis cancer. *J Urol* 1985; 134:485-489
 21. Rørth M. Therapeutic alternatives in clinical stage I nonseminomatous disease. *Semin Oncol* 1992; 19(2):190-196
 22. Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am* 1998; 25(3):461-468
 23. Donohue JP, Foster RS, Geier G, et al. Preservation of ejaculation following nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy (RPLND). *J Urol* 1988; 139:206A (abstr)
 24. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-Course Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours of the Testis: A Medical research Council Report. *J Clin Oncol* 1996; 14:1106-1113
 25. Pizzocaro G, Salvioni R, Nicolai N. The role of adjuvant treatment in low-stage germ cell testicular tumors. *Eur Urol* 1995; 28:267-272
 26. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant Chemotherapy for high-risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:441-448
 27. Studer UE, Burkhard FC, Sonntag RW. Risk adapted management with adjuvant chemotherapy in patients with high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor. *J Urol* 2000; 163(6):1785-1787
 28. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, et al. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001; 165(2):441-444
 29. Oliver RTD, Raja MA, Ong J et al. Pilot Study to Evaluate Impact of a Policy of Adjuvant Chemotherapy for High Risk Stage 1 Malignant Teratoma on Overall Relapse Rate of Stage 1 Cancer Patients. *J Urol* 1992;148:1453-1456

Εντερική ή Παρεντερική Διατροφή μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις πεπτικού για καρκίνο

B. Αλιβιζάτος, Π. Αθανασόπουλος, Ν. Μακρής, Ν. Καραγεώργος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί αν η χορήγηση εντερικής ανοσοδιατροφής ή ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο μπορεί να έχει επίδραση στη νοσηρότητα και έκβαση δυσθρεπτικών ασθενών που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις για νεόπλασμα του γαστρεντερικού συστήματος. **Υλικό και μέθοδος.** Μελετήθηκαν 29 διαδοχικοί δυσθρεπτικοί ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο στομάχου (8 ασθενείς), παγκρέατος (8), ήπατος (1) και παχέος εντέρου (12), και οι οποίοι έλαβαν από την 1^η μετεγχειρητική ημέρα για τουλάχιστον 5 ημέρες είτε ΟΠΔ, είτε εντερική ανοσοδιατροφή από ρινονησιδικό καθετήρα που τοποθετήθηκε κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Αξιολογήθηκαν οι μετεγχειρητικές επιπλοκές (μειζόνες και ελάσσονες, σηπτικές και μη σηπτικές) και η θνητότητα των 10 πρώτων μετεγχειρητικών ημερών. **Αποτελέσματα.** 15 ασθενείς έλαβαν ΟΠΔ, και 14 έλαβαν εντερική ανοσοδιατροφή. Η επίπτωση μειζόνων μετεγχειρητικών επιπλοκών ήταν 13,3% στην ομάδα ΟΠΔ, έναντι 21,4% στην ομάδα εντερικής ανοσοδιατροφής, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα ($p=0,4$). Ομοίως, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την επίπτωση των ελασσόνων μετεγχειρητικών επιπλοκών, των σηπτικών επιπλοκών και της θνητότητας. **Συμπέρασμα.** Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο του πεπτικού συστήματος, η νοσηρότητα και η θνητότητα δεν επηρεάζονται σημαντικά από την οδό μετεγχειρητικής υποστήριξης της θρέψης τους. **Λέξεις ευρητηρίου:** Εντερική ανοσοδιατροφή, ολική παρεντερική διατροφή, λοίμωξη, χειρουργική. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):266-271.**

Εισαγωγή

Πειραματικές και κλινικές μελέτες της τελευταίας 15ετίας υποστηρίζουν ότι, σε καταστάσεις που απαιτείται τεχνητή υποστήριξη της θρέψης,

Από τη Χειρουργική Κλινική και τη Μονάδα Τεχνητής Διατροφής του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών "Ο Άγιος Ανδρέας". Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Dr Βασίλης Αλιβιζάτος, Χειρουργός. Πλατεία Ομονοίας 29, 26225 Πάτρα, τηλ. 2610.227057, 2610.227629, e-mail: valiviz@hol.gr

η εντερική διατροφή είναι ανώτερη της ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) διότι είναι ασφαλέστερη, λιγότερο δαπανηρή, και διατηρεί τις μεταβολικές και ανοσολογικές λειτουργίες του γαστρεντερικού σωλήνα^{1,2,3}. Επιπρόσθετα έχειδειχθεί ότι σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως πολυτραυματίες και ασθενείς με βαριά οξεία παγκρεατίτιδα, η χορήγηση εντερικής διατροφής οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση σηπτικών μετεγχειρητικών επιπλοκών συγκριτικά με αυτούς που η θρέψη τους υποστηρίχθηκε δια

της παρεντερικής οδού^{4,5,6,7}. Όμως, τα αποτελέσματα σχετικών κλινικών μελετών σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, είναι ακόμη ασαφή και αντικρουόμενα, αν και διαφαίνεται ότι η χορήγηση σε αυτούς πρώιμης εντερικής διατροφής με ειδικού τύπου διαλύματα με δράση στο ανοσολογικό σύστημα οδηγεί σε ελαττωμένη νοσηρότητα και καλύτερη έκβαση.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η χορήγηση πρώιμης εντερικής ανοσοδιατροφής ή ΟΠΔ κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο μπορεί να έχει επίδραση στη νοσηρότητα και έκβαση δυσθρεπτικών ασθενών με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Υλικό – μέθοδος

Μελετήθηκαν προοπτικά 29 διαδοχικοί ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα του γαστρεντερικού συστήματος που νοσηλεύτηκαν στη Κλινική μας για προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Η εκτίμηση της θρεπτικής κατάστασης βασίστηκε στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση, την % απώλεια σωματικού βάρους κατά το τελευταίο 6μηνο, και τη τιμή της αλβουμίνης ορού. Οι 29 ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη είχαν διαταραχή της θρεπτικής τους κατάστασης, η δε κατάταξή τους στην ομάδα εντερικής ή παρεντερικής διατροφής γινόταν εναλλάξ. Στην ομάδα ΟΠΔ, η χορήγηση του θρεπτικού διαλύματος γινόταν είτε μέσω υποκλειδίου φλεβικού καθετήρα, είτε μέσω περιφερικής φλέβας. Στην ομάδα της εντερικής ανοσοδιατροφής, η χορήγηση του θρεπτικού διαλύματος γινόταν από λεπτό ρινονησιδικό καθετήρα 8Fr που τοποθετούνταν κατά τη διάρκεια της εγχείρησης στα πρώτα cm της νήστιδας. Και στις δύο ομάδες ασθενών η τεχνητή θρεπτική υποστήριξη άρχιζε το πρωί της 1^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας και συνεχιζόταν για τουλάχιστον 5 συνεχείς ημέρες οπότε άρχιζε η λήψη τροφής από το στόμα, ή παρατεινόταν μέχρι ο ασθενής να μπορέσει να σιτιστεί φυσιολογικά. Οι θρεπτικές ανάγκες καθορίστηκαν με βάση την εξίσωση Harris-Benedict σύμφωνα με την οποία υπολογίζονταν οι βασικές ενεργειακές ανάγκες ηρεμίας και στη συνέχεια οι πραγματικές ενεργειακές ανάγκες του κάθε ασθενούς λαμβάνοντας υπ' όψη παραμέτρους όπως θερμοκρασία σώματος, κινητοποίηση του ασθενούς, και ύπαρξη ή όχι συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Στην

ομάδα ΟΠΔ, το θρεπτικό διάλυμα αποτελείτο από αμινοξέα (1 – 1,4 g πρωτεΐνης ανά kg βάρους σώματος), γλουταμίνη, γλυκόζη και λίπος σε αναλογία 60/40, και χορηγείτο σε σάκο 3 L με τη βοήθεια ηλεκτρονικής αντλίας σε συνεχή 24ωρη έγχυση. Στη ομάδα της εντερικής ανοσοδιατροφής, χορηγείτο ειδικό διάλυμα εμπλουτισμένο με αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια, η δε χορήγηση άρχιζε με ρυθμό 20 ml/h, προοδευτικά αυξανόμενο μέχρι τη ποσότητα-στόχο που είχε προκαθοριστεί, με τη βοήθεια ηλεκτρονικής αντλίας.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν περιεγχειρητική αντιβίωση, καθώς και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για προφύλαξη από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Κατεγράφησαν και αξιολογήθηκαν οι επιπλοκές και η θνητότητα των 10 πρώτων μετεγχειρητικών ημερών. Οι επιπλοκές ταξινομήθηκαν ως μείζονες ή ελάσσονες, και ως σηπτικές ή μη σηπτικές. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το Fisher's exact test. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν τιμές $p > 0,05$.

Αποτελέσματα

Οι παθήσεις των 29 ασθενών αναγράφονται στον πίνακα 1, οι δε χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες υπεβλήθησαν καθώς και το είδος της μετεγχειρητικής τεχνητής θρεπτικής υποστήριξης στον πίνακα 2. Όπως φαίνεται, 15 ασθενείς έλαβαν ΟΠΔ, και 14 έλαβαν εντερική ανοσοδιατροφή. Μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές παρουσίασαν 2 ασθενείς (13,3%) από τους 15 που έλαβαν ΟΠΔ, έναντι 3 (21,4%) από τους 14 που έλαβαν εντερική ανοσοδιατροφή, χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0,4$), (πίνακας 3). Ομοίως, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την επίπτωση των ελασσόνων μετεγχειρητικών επιπλοκών (3 ασθενείς στην ομάδα ΟΠΔ, έναντι 4 ασθενών στην ομάδα εντερικής ανοσοδιατροφής, $p = 0,4$), (πίνακας 3). Τέλος, η επίπτωση σηπτικών μετεγχειρητικών επιπλοκών ήταν ίδια και στις δύο ομάδες (ένας ασθενής ανά ομάδα, $p = 0,7$), καθώς και η θνητότητα

Πίνακας 1. Παθήσεις των 29 ασθενών.

Πάθηση	αριθμός ασθενών
Ca στομάχου	8
Ca παγκρέατος	8
Ca ήπατος	1
Ca παχέος εντέρου	12

Πίνακας 2. Χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες υπεβλήθησαν οι 29 ασθενείς, και είδος μετεγχειρητικής τεχνητής θρεπτικής υποστήριξης.

Επέμβαση	Αριθμός ασθενών	Ο.Π.Δ.	Ε.Α.Δ.
Γαστρεκτομή	8	3	5
Παγκρεατοδωδεκαδ/μή Whipple	2	2	
Περιφερική παγκρεατεκτομή	1		1
Χολοπεπτική αναστόμωση + Γ.Ε.Α.	5	2	3
Ηπατεκτομή	1	1	
Κολεκτομή	12	7	5
Σύνολο:	29	15	14

Ο.Π.Δ.: ολική παρεντερική διατροφή
 Ε.Α.Δ.: εντερική ανοσοδιατροφή

Πίνακας 3. Μείζονες και ελάσσονες μετεγχειρητικές επιπλοκές στους 29 ασθενείς.

Επιπλοκές	Ασθενείς ΟΠΔ (15)	Ασθενείς ΕΑΔ (14)	p
Μείζονες	2	3	0,4
- Σήψη κεντρικού φλεβοκαθετήρα	1		
- Διάσπαση χειρ/κού τραύματος	1		
- Μη ελεγχόμενη διάρροια		1	
- Πνευμονία		1	
- Νέκρωση εντέρου, επανεγχείρηση		1	
Ελάσσονες	3	4	0,4
- Περιφερική θρομβοφλεβίτις	3		
- Μετεωρισμός, κωλικοειδή άλγη		1	
- Μετατόπιση του σωλήνα σίτισης		2	
- Απόφραξη του σωλήνα σίτισης		1	

(επίσης ένας ασθενής ανά ομάδα, p = 0,7), (πίνακας 4).

Συζήτηση

Ηδη από τη δεκαετία του 1970 επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος που πρόκειται να υποβληθεί σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση παρουσιάζει διαταραχή της θρεπτικής του κατάστασης η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας^{8,9,10}. Ακόμη, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρατεταμένη

απουσία θρεπτικών συστατικών στον εντερικό αυλό οδηγεί σε ατροφία των εντερικών λαχνών, ατροφία του σχετιζόμενου με το έντερο λεμφικού ιστού (GALT), πολλαπλασιασμό των εντερικών βακτηριδίων, αυξημένη εντερική διαπερατότητα και μετανάστευση μικροβίων και τοξινών από τον εντερικό αυλό στη πυλαία και συστηματική κυκλοφορία με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων^{11,12,13,14}. Αν και τα παραπάνω δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικό επίπεδο, εν τούτοις αρκετές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας υποστηρίζουν την ανωτερότητα της εντερικής διατροφής συγκριτικά με τη παρεντερική στη μείωση των σηπτικών επιπλοκών και στη βράχυνση του χρόνου ενδονοσοκομειακής παραμονής σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως οι πολυτραυματίες και οι ασθενείς με βαριά οξεία παγκρεατίτιδα^{5,6,7}. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η χορήγηση θρεπτικών συστατικών με δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα όπως η γλουταμίνη, αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια, οδηγεί σε μεγαλύτερη ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, ελέγχει τη φλεγμονώδη απάντηση, και βελτιώνει το ισοζύγιο αζώ-

Πίνακας 4. Σηπτικές μετεγχειρητικές επιπλοκές στους 29 ασθενείς.

Σηπτικές επιπλοκές	Ασθενείς ΟΠΔ (15)	Ασθενείς ΕΑΔ (14)	p
Σήψη κεντρικού φλεβοκαθετήρα	1		
Πνευμονία		1	
Σύνολο:	1	1	0,7

του και τη πρωτεϊνοσύνθεση, ιδιαίτερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς^{15,16,17,18}. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα της χορήγησης εντερικής διατροφής και ειδικότερα ανοσοδιατροφής σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, είναι ασαφή και σε πολλές περιπτώσεις αντικρουόμενα. Ετσι, κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση πρώιμης μετεγχειρητικής εντερικής ανοσοδιατροφής σ' αυτούς τους ασθενείς οδήγησε σε λιγότερες σηπτικές επιπλοκές και μείωση του χρόνου νοσηλείας^{19,20,21,22}, ενώ άλλες δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές από τη χρήση της^{23,24,25}. Ακόμη, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ναι μεν η επίπτωση μετεγχειρητικών σηπτικών επιπλοκών συνολικά ήταν μικρότερη, αλλά η επίπτωση πνευμονίας ήταν ίδια²⁶. Τέλος, σε καμία μελέτη δεν ανεδείχθη διαφορά ως προς τη θνητότητα²⁷.

Στη μελέτη μας, ο στόχος ήταν να διερευνηθεί αν η πρώιμη μετεγχειρητική εντερική ανοσοδιατροφή είναι ανώτερη της παρεντερικής σ' αυτούς τους ασθενείς, και ειδικότερα αν οδηγεί σε μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών, σηπτικών και μη σηπτικών, ή έχει επίδραση στη περιεγχειρητική θνητότητα. Για το σκοπό αυτό

χορηγήθηκε από την 1^η μετεγχειρητική ημέρα ειδικό σκεύασμα εμπλουτισμένο με αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και νουκλεοτίδια (Impact, Novartis), ουσίες δηλαδή με γνωστή ανοσορυθμιστική δράση, ενώ η ομάδα ελέγχου υποστηρίχθηκε με ολική παρεντερική διατροφή. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων τόσο στη συνολική επίπτωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών όσο και στη θνητότητα. Ακόμη, η υποδιαίρεση των μετεγχειρητικών επιπλοκών σε διαφορετικούς τύπους, όπως μείζονες και ελάσσονες, σηπτικές και μη σηπτικές, επίσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι, σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις στο πεπτικό σύστημα, η νοσηρότητα και η θνητότητα δεν επηρεάζονται σημαντικά είτε η θρέψη τους υποστηριχθεί άμεσα μετεγχειρητικά δια της εντερικής είτε δια της παρεντερικής οδού. Περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της υποομάδας ασθενών που πιθανόν θα ωφεληθεί από τη μετεγχειρητική τεχνητή θρεπτική υποστήριξη με ανοσοδιατροφικές ουσίες.

ABSTRACT

V. ALIVIZATOS, P. ATHANASOPOULOS, N. MAKRIS, N. KARAGEORGOS: **Enteral or parenteral nutrition in cancer patients after major gastrointestinal surgery**

The aim of this study was to determine whether the route of postoperative feeding, Total Parenteral Nutrition (TPN) or Enteral Immunonutrition (EIN), can modify morbidity and outcome in malnourished cancer patients undergoing major surgery in the gastrointestinal tract. 29 consecutive patients undergoing major elective surgery for cancer of the stomach (8 patients), pancreas (8), liver (1) and colon (12), were randomly assigned to receive, from the first postoperative day, either TPN or EIN, for at least 5 consecutive days. Ten-day major and minor morbidity and mortality were recorded. Data analysis was done using the Fisher's exact test. 15 patients received TPN and 14 received EIN. The rates of major postoperative complications were similar in the TPN and EIN groups (13,3 and 21,4% respectively, $p = 0,4$). Similarly, there were no significant differences between the two groups considering minor postoperative non infectious complications, infectious complications, and mortality. These results suggest that, in cancer patients undergoing major gastrointestinal surgery, morbidity and mortality are not significantly influenced by the route of postoperative feeding. **Key words:** Enteral immunonutrition, total parenteral nutrition, surgery, infection. **Forum of Clinical Oncology 2 (3/4):266-271, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muggia-Sullam M, Bower RH, Murphy RF et al. Postoperative enteral versus parenteral nutritional support in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1985, 149: 106 – 112.
2. Bower RH, Tulermini MA, Sax HL et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition. *Arch Surg* 1986, 121 : 1040 – 1045.
3. Zaloga GR. Early enteral nutritional support improves outcome: hypothesis or fact? *Crit Care Med* 1999, 27: 259 – 261.
4. Moore FA, Moore EE, Jones TN et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma – reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989, 29: 916 – 923.
5. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC et al. Enteral versus parenteral feeding : effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992, 215: 165 – 173.
6. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997, 84: 1665 – 1669.
7. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 2255 – 2262.
8. Καλφαρέντζος Φ, Θεοχάρης Α, Νούλας Δ και συν. Συχνότητα κακής θρέψης σε ασθενείς της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών. *Ιατρική* 1983, 44: 395 – 398.
9. Αλιβιζάτος Β, Γεωργίου Π, Ζορμπά Χ και συν. Συχνότητα κακής θρέψης στους χειρουργικούς ασθενείς και παράγοντες που την επηρεάζουν. *Ιατρικά Χρονικά* 1996, ΙΘ: 496 – 498.
10. Kondrup J, Johansen N, Plum LM et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 2002, 21: 461 – 468.
11. Shou J, Lappin J, Minnard EA et al. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994, 167: 145 – 150.
12. Li J, Kudsk KA, Gocinski B et al. Effect of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995, 39: 44 – 51.
13. Nakasaki H, Mitomi T, Tajima T et al. Gut bacterial translocation during total parenteral nutrition in experimental rats and its countermeasure. *Am J Surg* 1998, 175: 38 – 43.
14. Sugiura T, Tashiro T, Yamamori H et al. Effects of total parenteral nutrition on endotoxin translocation and extent of the stress response in burned rats. *Nutrition* 1999, 15: 570 – 575.
15. Liberman MD, Shou J, Torres AS et al. Effects of nutrient substrates on immune function. *Nutrition* 1990, 6: 88 – 91.
16. Senkal M, Kemen M, Homann HH et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995, 161: 115 – 122.
17. Standen J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin in Clin Nutr and Metabol Care* 2000, 3: 149 – 157.
18. Αλιβιζάτος Β. Ανοσοδιατροφή: Μύθος ή πραγματικότητα; Στο Βιβλίο: *Ημέρες Ανανήψεως – Τραύμα στη νέα χιλιετία*, Εκδοση της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2001, σελ. 72 – 75.
19. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992, 112: 56 – 67.
20. Daly JM, Weintraub FN, Shou J et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995, 221: 327 – 338.
21. Senkal MD, Mumme A, Eickhoff U et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997, 25: 1489 – 1496.
22. Braga M, Gianotti L, Rodaelli G et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery : results of a randomized double – blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999, 134: 428 – 433.
23. Heslin MJ, Latkany L, Leung D et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997, 226: 567 – 577.
24. Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK et al. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery? *J Parent Ent Nutr* 1997, 4: 196 – 201.
25. Pacelli F, Bossola M, Papa V et al. Enteral vs parenteral nutrition after major abdominal surgery. *Arch Surg* 2001, 136: 933 – 936.
26. Heys SD, Walker LG, Smith I et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-

analysis of randomized controlled clinical trials.
Ann Surg 1999, 229: 467 – 477.

27. Lipman TO. Grains or veins: is enteral nutrition

really better than parenteral nutrition? A look at
the evidence. J Parent Ent Nutr 1998, 22: 167
– 182.

Χορήγηση του συνδυασμού Γεμοιταμπίνης και Ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που έχουν λάβει θεραπεία με ταξάνες και ανθρακυκλίνες: Μια πολυκεντρική μελέτη φάσης II

B. Μποζιονέλου, Σ. Αγγελάκη, Χ. Κουρούσης, Α. Αρδαβάνης, Κ. Καλμπάκης, Κ. Μαλάς, Ν. Μαλάμος, Α. Αλεξόπουλος, Ε. Τσελεπατιώτης, Β. Γεωργούλιας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η εκτίμηση της δραστικότητας και τοξικότητας του συνδυασμού γεμοιταμπίνης και ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (ΜΚΜ) που έχουν λάβει θεραπεία με ταξάνες και ανθρακυκλίνες. **Ασθενείς και Μέθοδοι:** Τριάντα-οκτώ ασθενείς (διάμεση ηλικία: 59 έτη) με ΜΚΜ που είχαν προθεραπευθεί με σχήματα που περιείχαν ταξάνες και ανθρακυκλίνες, έλαβαν γεμοιταμπίνη 1200 mg/m² τις ημέρες 1 και 8 και ιρινοτεκάνη 300 mg/m² την ημέρα 8, ανά 21 ημέρες. **Αποτελέσματα:** Όλες οι ασθενείς ήταν εκτιμήσιμες για τοξικότητα και τριάντα-μία ήταν εκτιμήσιμες για ανταπόκριση. Σε μια intention-to-treat ανάλυση, πλήρης ύφεση επετεύχθη σε δύο (5%) ασθενείς και μερική σε πέντε (13%), με ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 18% (95% CI: 6.10% -30.75%). Εννέα (24%) ασθενείς παρουσίασαν σταθεροποίηση και 22 (58%) πρόοδο της νόσου. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 5 μήνες (εύρος, 1.5-9 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου 8 μήνες (εύρος, 4.5-16 μήνες). Η διάμεση επιβίωση ήταν 8.5 μήνες (εύρος, 1-16 μήνες) και το ποσοστό 1-έτους επιβίωσης, 30%. Ουδετεροπενία βαθμού 3-4 παρατηρήθηκε σε 13 (35%) ασθενείς, ενώ τρεις (10%) παρουσίασαν εμπύρετη ουδετεροπενία. Θρομβοπενία βαθμού 3-4 αναφέρθηκε σε τρεις (8%) ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι οφειλόμενοι στη θεραπεία. Η μη αιματολογική τοξικότητα ήταν ήπια. **Συμπεράσματα:** Ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης και ιρινοτεκάνης είναι καλά ανεκτός και παρουσιάζει μέτρια δραστικότητα σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που έχουν προθεραπευθεί με σχήματα που περιείχαν ταξάνες και ανθρακυκλίνες. **Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος μαστού, χημειοθεραπεία, γεμοιταμπίνη, ιρινοτεκάνη. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (3/4):272-278.**

Διεύθυνση για αλληλογραφία: Β. Γεωργούλιας, MD, PhD, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Τ.Θ.: 1352, 71110, Ηράκλειο Κρήτης, Τηλ: +30 2810 392750. Fax: +30 2810 392802, E-mail: georgoul@med.uoc.gr

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη¹. Ο ΜΚΜ είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στη χημειοθε-

ραπεία. Τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση ανθρακυκλινών κυμαίνονται από 60% έως 80%². Οι ταξάνες αποτελούν επίσης ιδιαίτερα δραστικούς παράγοντες για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι συνδυασμοί ταξάνης και ανθρακυκλίνης χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα ως θεραπεία πρώτης γραμμής, επιτυγχάνοντας ποσοστά αντικειμενικής ύφεσης που κυμαίνονται από 40% έως 94%³. Επιπλέον ένα ποσοστό 30% έως 40% των ασθενών που είναι ανθεκτικές στις ανθρακυκλίνες θα ανταποκριθούν στην θεραπεία με ταξάνες³.

Όμως, παρά την αρχική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, η εξέλιξη της νόσου είναι αναπόφευκτη. Οι ασθενείς που έχουν αποτύχει στη θεραπεία με ανθρακυκλίνες και ταξάνες αποτελούν μείζον πρόβλημα, αφού συχνά είναι ανθεκτικές στη χορήγηση άλλων φαρμάκων. Κύριοι στόχοι της θεραπείας αυτών των ασθενών είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η παράταση του χρόνου μέχρι την υποτροπή ή και της συνολικής επιβίωσης, χωρίς την προσθήκη σοβαρής τοξικότητας.

Η γεμοιταμπίνη, ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της δεοξυκυτιδίνης, με αποδεδειγμένη δράση σε διάφορους συμπαγείς όγκους⁴ και ήπια τοξικότητα⁵, αποτελεί έναν ιδανικό παράγοντα για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Η μονοθεραπεία με γεμοιταμπίνη επιτυγχάνει ποσοστά ανταπόκρισης από 14% έως 37% σαν θεραπεία πρώτης γραμμής^{6,7}, ενώ σε προθεραπευμένες ασθενείς οι ανταποκρίσεις κυμαίνονται από 25% έως 29%^{8,9}.

Η ιρινοτεκάνη, ένας αναστολέας της τοποϊσομεράσης I, έχει χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε προθεραπευμένες ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, επιτυγχάνοντας ανταποκρίσεις της τάξεως του 10% έως 23%^{10,11}.

Η γεμοιταμπίνη και η ιρινοτεκάνη, εκτός του ότι έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης παρουσιάζουν διαφορετικό φάσμα τοξικότητας, αφού οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της ιρινοτεκάνης είναι η διάρροια και η λευκοπενία¹². Επιπλέον, προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός τους είχε σαν αποτέλεσμα συνεργική αναστολή του πολλαπλασιασμού της κυτταρικής σειράς καρκίνου μαστού MCF-7¹³.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δραστικότητα της γεμοιταμπίνης και της ιρινοτεκάνης κατά του καρκίνου του μαστού, τις διαφορετικές δοσοπεριοριστικές τοξικότητες των δύο παραγόντων και την *in vitro* της συνέργειά τους, αποφασίσθηκε η διε-

ξαγωγή μιας πολυκεντρικής μελέτη φάσης II προκειμένου να εκτιμηθεί η δραστικότητα του συνδυασμού σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει θεραπεία με ταξάνες και ανθρακυκλίνες.

Ασθενείς και μεθόδοι

Επιλογή ασθενών

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς 18-75 ετών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ΜΚΜ, οι οποίες είχαν μετρήσιμες σε δύο διαστάσεις βλάβες σε όργανα/ιστούς και είχαν λάβει χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ανθρακυκλίνη και ταξάνη ή τον συνδυασμό ανθρακυκλίνης και ταξάνης. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν δείκτη γενικής κατάστασης (ΔΓΚ) 0-2 (Π.Ο.Υ), προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 3 μηνών και θα έπρεπε να είχε μεσολαβήσει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων από το τέλος της προηγούμενης χημειοθεραπείας. Ασθενείς που είχαν λάβει ακτινοθεραπεία σε ποσοστό <25% του σκελετού γινόταν δεκτές, με την προϋπόθεση ότι είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες προ της ένταξης στη μελέτη. Απαιτούνταν επίσης μυελική επάρκεια (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων ≥ 1500 /dL, αιμοσφαιρίνη ≥ 10 g/dL, και αιμοπετάλια ≥ 100000 /dL) καθώς και ικανοποιητική νεφρική (κρεατινίνη ορού <1.5 mg/dL) και ηπατική λειτουργία (φυσιολογική χολερυθρίνη ορού, και τιμές τρανσαμινασών \leq του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών ορίων). Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις εντάσσονταν στη μελέτη εφόσον είχαν προηγουμένως ακτινοβοληθεί και παρουσίαζαν κλινική και απεικονιστική βελτίωση. Αποκλείονταν ασθενείς με ενεργό λοίμωξη, κακή θρέψη ή άλλη ενεργό κακοήθεια. Απαραίτητη ήταν η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς και η έγκριση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου από τις επισημονικές επιτροπές των συμμετεχόντων κέντρων.

Θεραπεία

Η γεμοιταμπίνη χορηγούνταν τις ημέρες 1 και 8 στη δόση των 1200 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Η ιρινοτεκάνη χορηγούνταν την ημέρα 8 στη δόση των 300 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Η θεραπεία επαναλαμβάνονταν κάθε 21 ημέρες. Δεν επιτρέπονταν η προφυλακτική χορήγηση αυξητικού παράγοντα των ουδετεροφίλων (G-CSF). Το

σχήμα και οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν είχαν προηγουμένως αξιολογηθεί σε μελέτη φάσης I¹⁴.

Οι ασθενείς που στον τρίτο κύκλο εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση ή σταθεροποίηση της νόσου έλαβαν τρεις επιπλέον κύκλους. Εάν στον έκτο κύκλο παρατηρούνταν συνεχιζόμενη ανταπόκριση, χορηγούνταν τρεις επιπλέον κύκλοι θεραπείας.

Τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου, ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων έπρεπε να είναι $\geq 1500/dL$ και τα αιμοπετάλια $\geq 100.000/dL$, διαφορετικά ο κύκλος καθυστερούσε για 1 ή 2 εβδομάδες μέχρι την ανάκαμψη του μυελού. Σε περίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4 ή εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού 3-4 μετά τον πρώτο κύκλο, χορηγούνταν G-CSF κατά τις ημέρες 10 έως 15 σε όλους τους επόμενους κύκλους. Εάν παρά την προφυλακτική χορήγηση G-CSF παρατηρούνταν ουδετεροπενία βαθμού 4 ή εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 3-4, τότε στους επόμενους κύκλους οι δόσεις και των δύο φαρμάκων μειώνονταν κατά 25%. Σε περίπτωση θρομβοπενίας βαθμού 3-4 η δόση της γεμοιταμπίνης μειωνόταν κατά 20%.

Αξιολόγηση ασθενών

Κατά την ένταξη στη μελέτη, λαμβάνονταν πλήρες ιστορικό του ασθενούς και γινόταν κλινική εξέταση. Ακολουθούσε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, ανάλυση ούρων και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας γινόταν κατά την ένταξη στη μελέτη και στη συνέχεια κάθε τρεις κύκλους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, λαμβάνονταν πλήρης αιματολογικός έλεγχος ανά εβδομάδα και σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας βαθμού 3-4, καθημερινά μέχρι την αποκατάστασή της. Την ημέρα 1 κάθε κύκλου, συμπληρωνόταν λεπτομερές ερωτηματολόγιο τοξικότητας, γινόταν κλινική εξέταση και λαμβανόταν πλήρης βιοχημικός έλεγχος. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και της τοξικότητας έγινε με βάση τα καθιερωμένα κριτήρια του Π.Ο.Υ¹⁵. Οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη ομάδα ακτινολόγων.

Οι ασθενείς ταξινομούνταν με βάση την ανταπόκριση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία ως εξής: εκείνες που παρουσίασαν πρόοδο νόσου ή/και σταθερή νόσο κατά τη θεραπεία μεταστατικής νόσου που περιείχε ταξάνη ή ανθρακυκλίνη ή υποτροπίασαν ενώ ελάμβαναν προεγχειρητική ή συμπληρωματική θεραπεία με τους ίδιους παράγοντες, ταξινομούνταν ως πρωτογενώς ανθεκτι-

κές. Εκείνες που αρχικά ανταποκρίθηκαν, αλλά ακολούθως υποτροπίασαν ενώ ακόμη ελάμβαναν θεραπεία, χαρακτηρίζονταν ως δευτερογενώς ανθεκτικές. Οι ασθενείς που υποτροπίασαν μετά την πάροδο 30 ημερών από τη διακοπή της χημειοθεραπείας, θεωρούνταν ευαίσθητες.

Οι ασθενείς ήταν εκτιμήσιμες για ανταπόκριση εφόσον είχαν συμπληρώσει τουλάχιστον τρεις κύκλους χημειοθεραπείας. Η διάρκεια της ανταπόκρισης υπολογιζόταν από την ημερομηνία της πρώτης αποδεδειγμένης ανταπόκρισης μέχρι την πρόοδο της νόσου. Ο χρόνος μέχρι την υποτροπή (ΤΤΡ) αντιστοιχούσε στο χρονικό διάστημα από την ένταξη στη μελέτη μέχρι την αποδεδειγμένη εμφάνιση προόδου της νόσου. Ο χρόνος παρακολούθησης υπολογιζόταν από την ημερομηνία ένταξης στη μελέτη μέχρι την τελευταία επικοινωνία ή το θάνατο. Η συνολική επιβίωση υπολογιζόταν από την ένταξη στη μελέτη μέχρι το θάνατο.

Στατιστική ανάλυση

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η αντικειμενική ανταπόκριση. Η στατιστική ανάλυση βασιζόταν στο σχεδιασμό μελέτης φάσης II δύο βημάτων¹⁶: εάν στους πρώτους 15 ασθενείς σημειώνονταν μία αντικειμενική ανταπόκριση, τότε 15 επιπλέον θα εντάσσονταν στη μελέτη. Η επιβίωση υπολογίστηκε με βάση την καμπύλη Kaplan-Meier¹⁷.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Από το Νοέμβριο του 1999 μέχρι τον Ιούνιο του 2001 εντάχθηκαν 38 γυναίκες. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 1. Τριάντα-μία ασθενείς ήταν εκτιμήσιμες για ανταπόκριση και όλες ήταν εκτιμήσιμες για τοξικότητα. Από τις ασθενείς που δεν εκτιμήθηκαν για ανταπόκριση, τρεις υποτροπίασαν εντός 4 εβδομάδων από την ένταξη στη μελέτη, μία διέκοψε τη θεραπεία μετά τον πρώτο κύκλο λόγω επιδείνωσης της γενικής κατάστασης, μία πέθανε από πνευμονική εμβολή μετά τον πρώτο κύκλο και δύο δεν είχαν μετρήσιμη νόσο. Η πλειοψηφία των ασθενών (97%) είχε σπλαχνική νόσο και 18 (45%) είχαν μεταστάσεις σε 2 ή περισσότερα όργανα στόχους. Ειδικότερα, κατά την ένταξη στη μελέτη υπήρχαν επιβεβαιωμένες ηπατικές μεταστάσεις στο 53% των ασθενών, πνευμονικές/υπεζω-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

	<i>n</i>	%
Αριθμός ασθενών	38	
Εκτιμήσιμοι για ανταπόκριση /τοξικότητα	31/38	82/100
Ηλικία (έτη)		
Διάμεση (εύρος)	59 (42-75)	
ΔΓΚ (WHO)		
0	11	29
1	17	45
2	10	26
Γενετική κατάσταση		
Προεμμηνοπαυσιακές	32	84
Μετεμμηνοπαυσιακές	6	16
Προηγηθείσα θεραπεία		
Προεγχειρητική	17	45
Ορμονοθεραπεία	24	63
Ακτινοθεραπεία	17	45
ΧΜΘ μεταστατικής νόσου	38	100
1 γραμμή	20	53
?2 γραμμές	18	47
Θέσεις μεταστατικής νόσου		
Σπλαχνική	37	97
Μη-σπλαχνική	19	50
Αριθμός θέσεων νόσου ανά ασθενή		
1	18	48
2	15	39
≥3	5	13

κοτικές μεταστάσεις στο 65%, οστικές μεταστάσεις στο 21% και νόσος στα μαλακά μόρια στο 39%. Όλες οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία που περιείχε ταξάνη και ανθρακυκλίνη. Είκοσι γυναίκες (53%) είχαν λάβει 1, οκτώ (21%) 2, και 10 (26%) 3 ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα για μεταστατική νόσο. Εικοσιπέντε ασθενείς (66%) δεν ήταν ανθεκτικές στις ταξάνες και τις ανθρακυκλίνες, πέντε (13%) είχαν πρωτογενή και τρεις (8%) δευτερογενή αντοχή και στα δύο φάρμακα, τρεις (8%) είχαν πρωτογενή αντοχή στις ανθρακυκλίνες και δευτερογενή στις ταξάνες και δύο (5%) είχαν πρωτογενή αντοχή στις ταξάνες χωρίς αντοχή στις ανθρακυκλίνες. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από το τέλος της προηγούμενης θεραπείας μέχρι την ένταξη στη μελέτη ήταν 2 μήνες (εύρος, 1-33 μήνες) για το σύνολο των ασθενών και 7.5 μήνες (εύρος, 1-33 μήνες) για τις ασθενείς με ευαίσθητη νόσο.

Ανταπόκριση στη θεραπεία

Σε μια intention-to-treat ανάλυση, παρατηρήθηκαν δύο (5%) πλήρεις και πέντε (13%) μερικές

ανταποκρίσεις, με ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 18% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 6.10%-30.75%). Εννέα ασθενείς (24%) παρουσίασαν σταθεροποίηση και 22 (58%) εξέλιξη της νόσου. Ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις μεταστατικές εστίες συμπεριλαμβανομένου του ήπατος (10%), των πνευμόνων (41%) και μη σπλαχνικών εστιών (46%). Έξι (24%) αντικειμενικές ανταποκρίσεις επιβεβαιώθηκαν στην ομάδα των 25 ασθενών που ήταν ευαίσθητες στις ταξάνες και ανθρακυκλίνες, ενώ μόνο μία (8%) ανταπόκριση κατεγράφη μεταξύ των 13 ασθενών που είχαν κάποιο είδους αντοχή στους παράγοντες αυτούς.

Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 6.5 μηνών (εύρος, 1-16 μήνες), 24 (63%) ασθενείς είχαν καταλήξει. Η διάμεση χρονική διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 5 μήνες (εύρος, 1.5-9 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποτροπή 8 μήνες (εύρος, 4.5-16 μήνες). Η διάμεση επιβίωση για το σύνολο των ασθενών ήταν 8.5 μήνες (εύρος, 1-16 μήνες) και η κατά Kaplan-Meier πιθανότητα επιβίωσης ενός-έτους ήταν 30%.

Τοξικότητα

Χορηγήθηκαν εκατόν πενήντα κύκλοι θεραπείας με διάμεσο αριθμό 3 κύκλων ανά ασθενή (εύρος, 1-9 κύκλοι). Η θεραπεία καθυστέρησε λόγω τοξικότητας σε 21 (14%) κύκλους για ένα διάμεσο διάστημα 7 ημερών (εύρος, 2-21 μέρες). Μία ασθενής εξήλθε του πρωτοκόλλου λόγω παρατεταμένης θρομβοπενίας βαθμού 3 απουσία κλινικής ανταπόκρισης. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Επτά (18%) ασθενείς εμφάνισαν ουδετεροπενία βαθμού 3 και έξι (16%) ουδετεροπενία βαθμού 4. Σε τρεις (8%) ασθενείς η ουδετεροπενία επεπλάκη με πυρετό, ενώ σε δύο η εμπύρετη ουδετεροπενία συνοδεύτηκε από διάρροια βαθμού 3 και 4, αντίστοιχα. Όλες οι ασθενείς χρειάστηκε να νοσηλευθούν για ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αντιβιοτικών και ανέκαμψαν χωρίς επιπλοκές εντός 4-8 ημερών. Δύο (5%) ασθενείς εμφάνισαν θρομβοπενία βαθμού 3. Η μη αιματολογική τοξικότητα ήταν σε γενικές γραμμές ήπια και εύκολα αντιμετωπίσιμη. Όσιμη διάρροια βαθμού 3 αναφέρθηκε σε τρεις (8%) ασθενείς ενώ σε τρεις (8%) επίσης εκδηλώθηκε οξύ χολινεργικό σύνδρομο κατά την έγχυση της ιρινοτεκάνης. Σοβαρού βαθμού ναυτία/έμετοι, θλενογονίτιδα και καταβολή ήταν σπάνιες επιπλοκές. Μείωση δόσεων λόγω τοξικότητας απαιτήθηκε σε 7 (5%)

Πίνακας 2. Αιματολογική και μη-αιματολογική τοξικότητα

	WHO βαθμός (αριθμός ασθενών, %)			
	1	2	3	4
Ουδετεροπενία	8 (21)	9 (24)	7 (18)	6 (16)
Αναιμία	21 (55)	12 (32)	2 (5)	—
Θρομβοπενία	14 (37)	5 (13)	2 (5)	1 (3)
Ναυτία/έμετος	6 (16)	10 (26)	2 (5)	—
Βλεννογονίτιδα	1 (3)	1 (3)	1 (3)	—
Διάρροια	5 (13)	3 (8)	3 (8)	—
Νευροτοξικότητα	1 (3)	—	—	—
Ασθένεια	9 (24)	9 (24)	3 (8)	—

κύκλους ενώ σε 69 (46%) χορηγήθηκε προφυλακτικά G-CSF. Λόγω της απουσίας σοβαρής τοξικότητας, κατέστη δυνατόν να χορηγηθεί το 80% των προβλεπόμενων από το πρωτόκολλο δόσεων, τόσο για την γεμοιταμπίνη, όσο και για την ιρινοτεκάνη.

Συζήτηση

Η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, στις ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που αποτυγχάνουν ή υποτροπιάζουν μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής που περιέχει ταξάνες και ανθρακυκλίνες είναι περιορισμένη και συνοδεύεται συχνά από σοβαρή τοξικότητα^{18,19}. Η χαμηλή δραστηριότητα των κυτταροτοξικών φαρμάκων σ' αυτή την περίπτωση, μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην επιβαρυσμένη φυσική κατάσταση της πλειοψηφίας των ασθενών, στην παρουσία εκτεταμένης σπλαχνικής νόσου, στα περιορισμένα αποθέματα μυελού των οστών και στη δημιουργία χημειοανθεκτικών καρκινικών κυττάρων λόγω της έκθεσής τους στην προηγηθείσα χημειοθεραπεία²⁰. Έχει αποδειχθεί ότι η καπεσιταμπίνη αποτελεί ένα δραστικό και καλά ανεκτό παράγοντα για τις γυναίκες με ΜΚΜ που εμφανίζουν πρόοδο νόσου αφού έχουν ήδη λάβει ανθρακυκλίνες και ταξάνες^{21,22}. Επιπλέον, η καπεσιταμπίνη παρέχει το πλεονέκτημα της από του στόματος θεραπείας, για την οποία δεν απαιτείται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Όμως, εξακολουθούν να αναζητούνται νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες όμως δεν θα επιβαρύνουν τις ασθενείς με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης και ιρινοτεκάνης προκάλεσε μια μέτρια ανταπόκριση της τάξεως του 18% σε ένα πληθυσμό ασθενών με φτωχή πρόγνωση. Πράγματι, όλες οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία που περιείχε ανθρακυκλί-

νες και ταξάνες, πολλές είχαν εκτεταμένη σπλαχνική νόσο, πολλαπλές μεταστατικές εστίες και είχαν λάβει περισσότερα του ενός σχήματα για μεταστατική νόσο. Επιπλέον, το διάμεσο χρονικό διάστημα από το τέλος της προηγούμενης θεραπείας μέχρι την ένταξη στη μελέτη για το σύνολο των ασθενών, ήταν σύντομο. Δεδομένου ότι το ποσοστό αντικειμενικών ανταποκρίσεων ήταν 24% στην ομάδα των ευαίσθητων σε ταξάνες και ανθρακυκλίνες ασθενών και 8% στην ομάδα των ανθεκτικών, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η ευαισθησία στους δύο αυτούς παράγοντες αποτελεί προϋπόθεση ικανοποιητικής ανταπόκρισης στον υπό εξέταση συνδυασμό.

Η γεμοιταμπίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που έχουν προθεραπευθεί με ταξάνες και ανθρακυκλίνες, επιτυγχάνοντας αντικειμενικές ανταποκρίσεις που ποικίλουν από 0 έως 23%^{23,24}. Ειδικότερα, στη μελέτη των Smorenburg και συν.²³, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η γεμοιταμπίνη δεν είναι δραστική όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που έχουν αποτύχει στη θεραπεία με ταξάνες και ανθρακυκλίνες. Αντίθετα, σε μια ανακοίνωση προκαταρκτικών αποτελεσμάτων, η μονοθεραπεία με γεμοιταμπίνη έδωσε ποσοστό ανταπόκρισης 23% σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών²⁴. Η χορήγηση ιρινοτεκάνης σε προθεραπευμένες ασθενείς με καρκίνο μαστού είχε σαν αποτέλεσμα 26% οδήγησε σε ποσοστό αντικειμενικές ανταποκρίσεις¹¹. Όμως, σε μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στις ανθρακυκλίνες, το ποσοστό ανταπόκρισης περιορίστηκε στο 10%¹⁰. Η ιρινοτεκάνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν προθεραπευθεί με ταξάνες και ανθρακυκλίνες. Έτσι, θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι το μάλλον ικανοποιητικό για αυτήν την ομάδα ασθενών ποσοστό ανταπόκρισης που αναφέρεται στην παρούσα μελέτη, οφείλεται στον

συνδυασμό της γεμοιταμπίνης με την ιρινοτεκάνη.

Η χορήγηση του συνδυασμού της γεμοιταμπίνης με παράγοντες όπως η πλατίνα και η βινoreλμπίνη σε ασθενείς που έχουν λάβει ταξάνες και ανθρακυκλίνες, έδωσε αντικειμενικές ανταποκρίσεις που κυμαίνονται από 26%-48%²⁵⁻²⁷. Βεβαίως θα πρέπει να αναφερθεί ότι, οι διαφορές στη δραστηριότητα που παρατηρούνται ανάμεσα σε διάφορες μελέτες φάσης II θα πρέπει να εκτιμώνται με προσοχή, αφού διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών ή/και στα δοσολογικά σχήματα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Για παράδειγμα, στην μελέτη του Doroshow και συν.²⁵, ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 26% καταγράφηκε στην ομάδα των πολυθεραπευμένων (2 ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα) ασθενών, ενώ στην ομάδα που είχε λάβει ένα μόνο σχήμα το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 43%.

Στην παρούσα μελέτη η τοξικότητα ήταν αντιμετωπίσιμη. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μυελοκαταστολή. Η ουδετεροπενία βαθμού 3-4 κυμάνθηκε σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα της μονοθεραπείας με γεμοιταμπίνη^{8,9}. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην προφυλακτική χορήγηση G-CSF στους επόμενους κύκλους, εάν μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας είχε παρατηρηθεί σοβαρή ουδετεροπενία. Η εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν σπάνια και μικρής διάρκειας. Αναιμία και θρομβοπενία βαθμού 3-4 αναφέρθηκαν σε 2 και 3 ασθενείς, αντίστοιχα. Η μη αιματολογική τοξικότητα ήταν επίσης ήπια. Η σοβαρή διάρροια ήταν σπάνια και αντιμετωπίστηκε εύκολα με τη χορήγηση λοπεραμίδης. Δεν αναφέρθηκαν τοξικοί θάνατοι.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης και ιρινοτεκάνης παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με MKM που έχουν λάβει προηγούμενως θεραπεία με ταξάνες και ανθρακυκλίνες. Είναι καλά ανεκτός, μπορεί να χορηγηθεί σε εξωτερικούς ασθενείς και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε ασθενείς που δεν έχουν αποκτήσει αντοχή στους προαναφερθέντες παράγοντες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 16-29.
- Greenberg AC, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197-2205
- Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1998; 339: 974-983.
- Merriman RL, Hertel LW, Schultz RM, et al. Comparison of the antitumor activity of gemcitabine and ara-C in a panel of human, breast, colon, lung and pancreatic xenograft models. *Invest New Drugs* 1996; 14: 243-7.
- Tonato M, Mosconi AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1995; 6: 27-32.
- Possinger K, Kaufmann M, Coleman R, et al. Phase II study of gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 155-62.
- Blackstein M, Vogel C, Ambinder R, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(suppl 8): S149.
- Carmichael J, Possinger K, Phillip P, et al. Advanced breast cancer: a Phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2731-2736.
- Spielmann M, Llombart-Cussac A, Kalla S, et al. Single agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 60(4):303-7.
- Tagushi T, Tominaga T, Ogawa M, et al. A late phase II study of CPT-11 (irinotecan) in advanced breast cancer. CPT-11 Study Group on Breast Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21(7): 1017-24.
- Bonnerterre J, Pion JM, Adenis A, et al. A phase II study of a new camptothecin analogue CPT-11 in previously treated advanced breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: A179.
- Abigerges D, Chabot GG, Armand J-P, et al. Phase I and pharmacologic study of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 210-21.
- Bahadori HR, Lima CM, Green MR, Safa AR. Synergistic effect of gemcitabine and irinotecan (CPT-11) on breast and small cell lung cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999; 19: 5423-8.
- Kakolyris S, Souglakos J, Kouroussis C, et al. A dose-escalation study of irinotecan (CPT-11) in combination with gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with a cisplatin-based front line chemotherapy. *Anticancer Res* (in press)
- Miller AB, Hoogstraten B, Staguet M, and Win-

- kler A. Reporting results of cancer research. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
16. Gehan EA. The determination of the number of patients required in a follow-up trial of a new chemotherapy agent. *J Chronic Dis* 1961; 13: 346-353.
 17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1959; 53: 457-481.
 18. Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22(suppl 5): 5-21
 19. Norton L. Salage chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 19-24
 20. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163-9
 21. Blum J, Jones S, Buzdar A, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
 22. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, Osterwalder B. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001 ; 92(7): 1759-68.
 23. Smorenburg CH, Bontenbal M, Seynaeve C, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer failing both an anthracycline and a taxane. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66: 83-87.
 24. Valerio MR, Cicero MG, Armata E, et al. Gemcitabine in pretreated breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 19: A1953.
 25. Doroshow M, Tetef K, Margolin C, et al. Significant activity of gemcitabine (Gem) and cisplatin (Ddp) in both heavily (H) and minimally (M) pretreated metastatic breast cancer patients (Pts): A California Cancer Consortium/Loyola Univ. Chicago trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 609.
 26. Burch PA, Maillard JA, Hiliman DW, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic breast cancer and failure on prior chemotherapy: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 81(A322).
 27. Valenza R, Leonardi V, Gebbia V, Agostara B. Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: A pilot study. *Ann Oncol* 2000; 11: 495-496.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου¹, MD, PhD

Νέα μελών της ΕΟΠΕ

Συνέδρια...

Το 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας διοργανώνεται από την ΕΟΠΕ στην Αθήνα, στο Ξενοδοχείο Divani Caraveli, στις 22-24 Απριλίου 2004. Η προθεσμία για την κατάθεση περιλήψεων λήγει στις 9 Φεβρουαρίου 2004.

Από την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών...

Η Ιατρική Εταιρεία Αθηνών οργανώνει το 30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο στο Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα, στις 27 Απριλίου- 1 Μαΐου 2004. Το Συνέδριο περιλαμβάνει Διαλέξεις, Διατηρητικές Συζητήσεις, Στρογγυλά Τραπέζια, Συμπόσια, Κλινικά Φροντιστήρια, Σεμινάρια και Ελεύθερες Ανακοινώσεις. Ημερομηνία λήξης υποβολής περιλήψεων: 9 Ιανουαρίου 2004.

Συγχαρητήρια...

Με την καινούργια χρονιά ανέλαβε καθήκοντα Προέδρου της European Society of Medical Oncology (ESMO) ο κ. Πάρις Κοσμίδης. Η εκλογή του αποτελεί τιμή για την Ελληνική Ογκολογία και από τη στήλη αυτή στέλνουμε τα συγχαρητήρια και ευχές μας για μια λαμπρή, δημιουργική ευρωπαϊκή πορεία.

Νέα απ'όλο τον κόσμο

Επιδημία μεσοθηλιώματος σε αύξηση στην Βρετανία...

Πρόσφατη δημοσίευση στο βρετανικό ιατρικό περιοδικό BMJ (British Medical Journal) επισημαίνει στους βρετανούς γιατρούς να προετοιμαστούν για επιδημία μεσοθηλιώματος που αναμένεται να αυξηθεί σε πολύ ανησυχητικά επίπεδα τις επόμενες δεκαετίες. Η νόσος που συνδέεται αιτιολογικά με έκθεση σε αμιάντο, είναι υπεύθυνη επί του πα-

ρόντος για 1800 θανάτους το χρόνο ανδρών και γυναικών στην Βρετανία, όμως η έκθεση μπορεί να προϋπάρχει έως και 25 με 50 χρόνια πριν. Μια και η έκθεση σε αμιάντο συνεχίστηκε μέχρι και το 1980, αναμένεται ότι η κορύφωση της επιδημίας θα έρθει τα επόμενα 10 με 15 χρόνια, οπότε η ετήσια θνησιμότητα μπορεί και να διπλασιαστεί σε σχέση με σήμερα. Οι υπεύθυνοι των Κλινικών Προγραμμάτων της Αντικαρκινικής Έρευνας στη Βρετανία υπενθυμίζουν σε όλους τους γιατρούς να σκέφτονται τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος και να το αναγνωρίζουν έγκαιρα, οπότε και η επιθετική χειρουργική θεραπεία είναι εφικτή και αποτελεσματική. Και καταλήγουν ότι χρειάζονται συνεχείς και μεγάλες μελέτες για την αντιμετώπιση αυτής της νόσου, που θα αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα στα επόμενα χρόνια.

BMJ 2004; 328: 237-238

Η 'ρουλέτα' των Επιτροπών Ηθικής...

Ένα από τα κεντρικά άρθρα σύνταξης και πάλι από το βρετανικό BMJ, ανασκοπεί κριτικά το ρόλο των Επιτροπών Ηθικής στην προώθηση της κλινικής έρευνας. Ο σκοπός των Επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας είναι να εξετάσουν λεπτομερώς κάθε προτεινόμενη κλινική μελέτη ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σε ασθενείς από ακατάλληλη έρευνα ή ανεπαρκή ενημέρωσή τους, όμως δυστυχώς πολύ συχνά το αποτέλεσμα είναι σημαντική καθυστέρηση ή και αναστολή έρευνας δυνητικά πολύ χρήσιμης για τους ασθενείς. Η ισορροπία μεταξύ κινδύνων και συνεπειών διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον τύπο της έρευνας. Έτσι, απλά ερωτηματολόγια ή συγκρίσεις γνωστών κλασικών θεραπειών συνήθως δεν εμπιρεύουν σοβαρούς κινδύνους για τους ασθενείς, όμως συγκρίσεις θεραπειών έναντι εικονικού φαρμάκου ή μελέτες νέων, δυνητικά επικίνδυνων στρατηγικών θεωρούνται υψηλού κινδύνου για τις Επιτροπές Ηθικής. Οι ισορροπίες πολύ δύσκολα κρατούνται. Οι διαφορές δε ανάμεσα στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες όσον αφορά τον τρόπο λειτουργίας των Επιτροπών Ηθικής είναι εντυ-

¹Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

πωσιακές. Για παράδειγμα, αναφέρεται στη δημοσίευση μία μελέτη για ένα ερωτηματολόγιο ασθενών που είχε σκοπό να βελτιώσει τη συμμετοχή ασθενών στις συναντήσεις με τον οικογενειακό γιατρό. Η μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν χρειάζεται έγκριση Επιτροπής Ηθικής στην Αυστρία, Γαλλία, Γερμανία και Ελβετία. Όμως, στη Βρετανία, στο Βέλγιο και στη Σλοβενία η πρόταση θεωρήθηκε ότι έπρεπε να περάσει από έγκριση πλήρων Επιτροπών, που χρειάστηκαν πολλαπλά αντίγραφα και πολύ χρόνο προετοιμασίας. Οι μεγάλες καθυστερήσεις στην κλινική έρευνα όπως και οι δυνητικά επικίνδυνες καθυστερήσεις στους ελέγχους διαφόρων μεθόδων προσφοράς ιατρικών υπηρεσιών αποτελούν μερικά από τα προβλήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη με την εισαγωγή της νέας νομοθεσίας το επόμενο έτος για τους ελέγχους των φαρμάκων στην Ευρώπη. Ένας και μοναδικός τρόπος λειτουργίας των Επιτροπών Ηθικής δεν είναι κατάλληλος, δεν είναι ευέλικτος και σίγουρα δεν είναι αποτελεσματικός για όλες τις περιπτώσεις που η έγκρισή τους είναι απαραίτητη. Πρόκειται για ένα πολύ σημαντικό όργανο και η επανεκτίμηση του τρόπου λειτουργίας και του ρόλου του είναι άκρως επείγουσα.

BMJ 2004; 328: 121-122

Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

3- 6 Δεκεμβρίου 2003, San Antonio, TX, USA

- *Υπεροχή της δοσιταξέλης στη θεραπεία του καρκίνου μαστού*

Όσον αφορά τη θεραπεία προχωρημένου καρκίνου μαστού, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης απευθείας σύγκρισης των δύο ταξάνων, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 449 ασθενείς να λάβουν δοσιταξέλη 100 mg/m² σε 1 ώρα iv έγχυση ανά 3 εβδομάδες σε σύγκριση με πακλιταξέλη 175 mg/m² σε 3ωρη iv έγχυση ανά 3 εβδομάδες. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα θεραπείας με ανθρακυκλίνη. Τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης υπερέιχαν στο σκέλος της δοσιταξέλης (32% vs 25%) όμως η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η συνολική επιβίωση ήταν 15.7 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν δοσιταξέλη σε σύγκριση με 12.7 μήνες για αυτές που έλαβαν πακλιταξέλη ($p=0.03$). Το διάμεσο ελεύθερο νόσου διάστημα (TTP) υπερέιχε για το σκέλος της δο-

σιταξέλης (5.7 μήνες vs 3.6 μήνες, $p=0.0001$). Τα ποσοστά grade 3-4 τοξικότητας ήταν υψηλότερα για την ομάδα της δοσιταξέλης, όμως δεν υπήρχαν διαφορές σε όλη τη διάρκεια της μελέτης στα ποσοστά ποιότητας ζωής (quality-of-life scores).

Σε μία άλλη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από την ερευνητική ομάδα BCIRG (Breast Cancer International Research Group) συμμετείχαν 1491 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο μαστού, από 20 χώρες, οι οποίες έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία είτε με τον κλασικό συνδυασμό FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) είτε με το νέο συνδυασμό TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide). Νεώτερα δεδομένα μετά από 55 μήνες παρακολούθηση παρουσιάστηκαν, στα οποία φάνηκε η υπεροχή του νέου συνδυασμού με τη δοσιταξέλη τόσο στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (75% vs 68%, HR 0.72, $p=0.0010$) όσο και στη συνολική 5ετή επιβίωση (87% vs 81%, HR 0.70, $p=0.0080$). Σε αναλύσεις υποομάδων φάνηκε ότι ασθενείς με υπερέκφραση HER2 είχαν επίσης καλύτερα αποτελέσματα με το συνδυασμό TAC (HR 0.61, $p=0.0118$ για HER2+ ασθενείς και HR 0.76, $p=0.0380$ για HER2- ασθενείς). Η αιματολογική τοξικότητα και ιδιαίτερα τα ποσοστά εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν πολύ υψηλότερα για το σκέλος του TAC, όμως συνολικά και οι δύο θεραπείες ήταν ασφαλείς.

- *Η αναστροζόλη κεδίζει έδαφος στη συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου μαστού*

Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης σε 426 ασθενείς από το Italian National Cancer Institute, έδειξαν ότι η αλλαγή από συμπληρωματική ταμοξιφένη σε αναστροζόλη γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου και υποτροπής. Μετά από 2 ή περισσότερα χρόνια σε ταμοξιφένη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν με ταμοξιφένη ή με αναστροζόλη για συνολικά 5 έτη συμπληρωματικής ορμονοθεραπείας. Ο αριθμός θανάτων, υποτροπών, δεύτερων πρωτοπαθών καρκίνων ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της ταμοξιφένης, 10 στις 218 ασθενείς που συνέχισαν με ταμοξιφένη πέθαναν από καρκίνο, σε σύγκριση με 4 από τις 208 της ομάδας της αναστροζόλης (για τις ασθενείς που άλλαξαν σε αναστροζόλη, το HR υποτροπής ήταν 0.38, και HR θανάτου 0.18). Μία άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε παρόμοια οφέλη με έναν άλλο αναστολέα αρωματάσης, τη λετροζόλη.

- Η πρώτη έγκυρη εξέταση πολλαπλών γονιδίων καρκίνου μαστού (*validated breast cancer gene assay*)

Από την παθολογοανατομική ομάδα του NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα ενός καινούριου γονιδιακού προγνωστικού τεστ, που αναπτύχθηκε σε συνεργασία με την εταιρεία Genomic Health Inc. Το διαγνωστικό αυτό τεστ περιλαμβάνει 21 γονίδια καρκίνου μαστού και σε επιβεβαιωτική μελέτη εγκυρότητας φάνηκε ότι μπορεί να προσδιορίσει με πρωτοφανή ακρίβεια τον 10-ετή κίνδυνο υποτροπής από καρκίνο μαστού γυναικών με όγκους ER+, με αρνητικούς λεμφαδένες, που πρόκειται να λάβουν ταμοξιφένη. Η ακρίβεια και προγνωστική αξία της νέας γονιδιακής εξέτασης έφτασε σε επίπεδα $p=0.00001$, όταν μελετήθηκε σε 668 ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινική μελέτη του NSABP, και υπερείχε στατιστικά σημαντικά άλλων γνωστών προγνωστικών παραγόντων, όπως ηλικία άνω των 50 ή το μέγεθος όγκου άνω των 2 εκ. Η διαδικασία χρησιμοποιεί κλασική PCR ανάστροφης τρανσκριπτάσης (RT-PCR) για την ανάλυση RNA από λεπτός τομές ιστών παραφίνης των όγκων. Καταλήγει σε ένα score υποτροπής με βάση την έκφραση 16 σχετιζόμενων-με-καρκίνο γονιδίων, που απομονώθηκαν από ένα σύνολο 250 υποψήφιων γονιδίων από προηγούμενες μελέτες, καθώς και την έκφραση 5 επιπλέον γονιδίων αναφοράς. Τα score βασίζονται σε μία κλίμακα από το 0 έως το 100, μικρότερο του 18 θεωρείται χαμηλού κινδύνου, μεταξύ 18 και 31 ενδιάμεσου κινδύνου, και πάνω από 31 υψηλού κινδύνου. Στη μελέτη του NSABP 27% των ασθενών που συμμετείχαν χαρακτηρίστηκαν υψηλού κινδύνου, 22% ενδιάμεσου και 51% χαμηλού κινδύνου. Τα 10-ετή ποσοστά απομακρυσμένης υποτροπής ήταν 6.8% για τις χαμηλού κινδύνου ασθενείς, 14.3% για τις ενδιάμεσου κινδύνου και 30.5% για τις υψηλού κινδύνου. Το νέο αυτό γονιδιακό διαγνωστικό τεστ υπολογίζεται ότι θα βοηθήσει στην αναγνώριση γυναικών ενδιάμεσου κινδύνου που με άλλες μεθόδους θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και δεν ωφελούνται από πιο επιθετική θεραπεία, όπως επίσης πιθανόν να μειώσει τα ποσοστά ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία χωρίς να τη χρειάζονται. Το γονιδιακό τεστ υπολογίζεται να κυκλοφορήσει στα μέσα του 2004, με την ονομασία OncotypeDx.

Γνωρίζετε ότι...

- ...ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας με πλατίνη

αποτελεί την καλύτερη στρατηγική διατήρησης οργάνου σε προχωρημένο καρκίνο λάρυγγα...

Η χημειοθεραπεία με πλατίνη και φλουουρουρακίλη ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία θεωρείται ως η κλασική επιλογή εναλλακτικά της λαρυγγεκτομής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο λάρυγγα, όμως η αξία της προσθήκης χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία και ο ιδανικός χρόνος χορήγησης των δύο στρατηγικών δεν είναι γνωστά. Στη μελέτη αυτή σε 547 ασθενείς με καρκίνο λάρυγγα σταδίων III και IV, που δημοσιεύθηκε τον Νοέμβριο στο *New England Journal of Medicine*, συγκρίθηκε η αρχική θεραπεία με πλατίνη και φλουουρουρακίλη ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, με δύο άλλα σχήματα: ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη πλατίνη ή ακτινοθεραπεία μόνο. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για ένα διάμεσο διάστημα 3.8 έτη. Στα 2 έτη η συνολική επιβίωση ήταν άριστη (75%) και δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών σκελών θεραπείας. Όμως υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ομάδας που έλαβε ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη πλατίνη όσον αφορά τη διατήρηση λειτουργικού λάρυγγα, που ήταν και ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης (88% έναντι 75% και 70% για την ομάδα χημειο-ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία, και ακτινοθεραπεία μόνο, αντίστοιχα). Με τη συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία σημειώθηκε μια απόλυτη μείωση στα ποσοστά λαρυγγεκτομής κατά 43%. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων που έλαβαν χημειοθεραπεία όσον αφορά την πρόληψη απομακρυσμένων μεταστάσεων, όμως και οι δύο ομάδες είχαν καλύτερα αποτελέσματα στην ελεύθερη νόσου επιβίωση από την ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία. Η άμεση τοξικότητα ήταν υψηλότερη για τις ομάδες της χημειοθεραπείας, όμως η όψιμη τοξικότητα δεν διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι ερευνητές προτείνουν ότι η ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση πλατίνης πρέπει να θεωρείται θεραπεία εκλογής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο λάρυγγα, που επιθυμούν να διατηρήσουν το λάρυγγα και σε αυτούς τους ασθενείς η λαρυγγεκτομή να χρησιμοποιείται μόνο ως θεραπεία διάσωσης.

Forastiere AA et al. N Engl J Med. 2003 Nov 27.

- ...νέα guidelines του ASCO για την αντιμετώπιση ανεγχείρητου μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα...

Δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, στο *Journal of Cl-*

inical Oncology, τα ανανεωμένα ASCO guidelines για τη θεραπεία του ανεγχειρήτου μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Οι νέες κατευθυντήριες συστάσεις καλύπτουν το ρόλο του PET scan, την επιλογή πρώτης και δεύτερης γραμμής θεραπείας, τη διάρκεια της θεραπείας, το ρόλο της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας. Έτσι, οι συστάσεις του 2003 ενισχύουν αυτές του 1997 όσον αφορά το ρόλο της ακτινογραφίας θώρακος και της αξονικής τομογραφίας θώρακος για την σταδιοποίηση τοπικοπεριοχικής νόσου, προσθέτοντας ότι το PET scan θα πρέπει να γίνεται αν δεν υπάρχει ένδειξη απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου στην αξονική, ενώ για ασθενείς με κλινικά εγχειρήσιμο ΜΜΚΠ, μεσοθωρακικοί λεμφαδένες μεγαλύτεροι του 1.0 εκ. στην αξονική ή θετικοί στο PET, θα πρέπει να εξεταστούν με βιοψία. Επίσης τονίζεται στις νέες συστάσεις ο ρόλος του PET scan στη σταδιοποίηση απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Ασθενείς που κατά τα άλλα θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργείο, και εμφανίζουν μονήρη απομακρυσμένη εντόπιση σε επινεφρίδιο ή ήπαρ σε υπερηχογράφημα, αξονική ή PET, θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία. Όσον αφορά τη θεραπεία, οι συστάσεις του 2003 διαφέρουν στα κάτωθι από τις προηγούμενες του 1997: για το στάδιο IV ΜΜΚΠ, ως πρώτης γραμμής θεραπεία συστήνεται συνδυασμός δύο χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ενώ αναφέρεται ότι μη-πλατινούχοι συνδυασμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά των πλατινύχων στην πρώτη γραμμή. Για ασθενείς ηλικιωμένους ή με φτωχό PS (ECOG PS 2) η χορήγηση μονοθεραπείας είναι αποδεκτή. Αλλαγές στην προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας αφορούν ασθενείς με ανεγχειρήτο στάδιο III ΜΜΚΠ που είναι υποψήφιοι για συνδυασμένη χημειο- ακτινοθεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η αρχική χημειοθεραπεία με συνδυασμούς βασισμένους στην πλατίνα θα πρέπει να περιορίζεται σε 2 έως 4 κύκλους, και όχι περισσότερους από 4 πριν την ακτινοθεραπεία. Πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με στάδιο IV ΜΜΚΠ που δεν ανταποκρίνονται μετά από 4 κύκλους και δεν θα πρέπει να ξεπερνά τους 6 κύκλους. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ και ικανοποιητικό PS που εμφανίζουν πρόοδο νόσου μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα, συστήνεται τώρα θεραπεία με δοσιταξέλη σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία. Μετά από αποτυχία τόσο πλατινύχων όσο και δοσιτα-

ξέλης σε αυτούς τους ασθενείς, συστήνεται τώρα gefitinib. Δεν υπάρχουν αλλαγές όσον αφορά τις συστάσεις για την ακτινοθεραπεία από το 1997, αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη θεραπευτική στρατηγική επιλεγμένων ασθενών με ανεγχειρήτο τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ. Όσον αφορά τη χειρουργική εξαίρεση μεταστάσεων, συστήνεται εξαίρεση μονήρους εστίας στον εγκέφαλο εφόσον αυτή είναι σε εξαιρεσίμη περιοχή και η υπόλοιπη συστηματική εξωκρανιακή νόσος είναι υπό έλεγχο. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να προταθεί εξαίρεση μονήρων επινεφριδιακών μεταστάσεων, όμως αυτό είναι εφικτό σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Δεν υπήρχαν διαφορές με τις προηγούμενες συστάσεις για την παρακολούθηση ασθενών με ΜΜΚΠ, τη διακοπή καπνίσματος και την αποφυγή περιβαλλοντικής και επαγγελματικής έκθεσης σε καρκινογόνες ουσίες.

J Clin Oncol. 2004 Jan 15; 22:330-353.

- ...η χρήση HRT συνδέεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής καρκίνου μαστού...

Γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου μαστού έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής όταν χρησιμοποιούν θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης (HRT) για εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, σύμφωνα με τα πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα στο Lancet, μιας τυχαιοποιημένης μελέτης από τη Σουηδία, με το όνομα HABITS trial ("Hormonal replacement therapy after breast cancer diagnosis- is it safe?"). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα όταν η πρώιμη ανάλυση (interim) έδειξε αυξημένους κινδύνους υποτροπής με τη λήψη HRT. Η μελέτη είχε αρχικά σχεδιαστεί να συμπεριλάβει 1300 γυναίκες και να τις παρακολουθήσει για 5 χρόνια, διεκόπη τον Δεκέμβριο 2003, μετά από διάμεση παρακολούθηση μόλις πάνω από 2 χρόνια, με συνολικά 434 γυναίκες με προηγούμενο καρκίνο μαστού, να έχουν τυχαιοποιηθεί σε λήψη HRT ή όχι, έως τον Σεπτέμβριο 2003. Υποτροπή ή νέος πρωτοπαθής καρκίνος μαστού εμφανίστηκε σε 26 γυναίκες στην ομάδα του HRT, σε σύγκριση με 7 της ομάδας που δεν έλαβε HRT. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η χρήση ακόμη και σε περιορισμένη διάρκεια HRT σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου μαστού εμπεριέχει απαραίτητα υψηλό κίνδυνο υποτροπής και θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ανάπτυξη εναλλακτικών αποτελεσματικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων σε αυτές τις γυναίκες είναι αναγκαία.

Lancet 2004 Feb 7; 363: 453-455

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2004

27 Φεβρουαρίου – 28 Φεβρουαρίου

Ογκολογία Εφήβων και Νεαρών Ενηλίκων: Επιτεύγματα και Προοπτικές

Χειμερινό Συμπόσιο.

Συνεδριακό Κέντρο “Διάσελο”, Μέτσοβο.

Διοργάνωση: Ογκολογικό Τμήμα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τηλ-Fax. 26510-99394

e-mail: npavlid@cc.uoi.gr

ΜΑΡΤΙΟΣ 2004

18-20 Μαρτίου 2004

5th International Conference on the Adjuvant Therapy of Malignant Melanoma

Athens Hilton Hotel, Athens

Chairmen: S. Retsas, D. Bafaloukos

Conference Secretariat: ERA Ltd. 8, Alex. Soutsou Str., 10671, Athens.

Tel. 210 3634944 Fax. 210 3631690

e-mail: info@era.gr

website: www.era.gr

27-31 Μαρτίου 2004

Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR)

Orange County Convention Centre, Orlando, FL, USA
Contact: 615 Chestnut St, 17th Floor, Philadelphia, PA 19106-4404

Tel. 215-440-9300, Fax. 215-440-9313

e-mail: meetings@aacr.org

website: www.aacr.org

31 Μαρτίου- 3 Απριλίου 2004

12th Congress of the European Society of Surgical Oncology (ESSO)

¹Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

Budapest, Hungary

Contact: ESSO 2004 Secretariat, FECS Conference Unit, Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium
Tel. 32(0)27750201

Fax. 32(0)27750200

e-mail: ESSO2004@fecsc.be

website: www.fecsc.be

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2004

2-4 Απριλίου 2004

Fundamentals in Medical Oncology, ESMO Course Bucharest, Romania

Contact: Oncologic Institut of Bucharest, Fundeni street 252, sector II, 72425 Bucharest, Romania

Tel. +40 121 6657367

Fax. +40 121 2406160

e-mail: agrigorescu@iob.ro

22-24 Απριλίου 2004

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας

Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα

Γραμματεία Συνεδρίου: ‘ΕΨΙΛΟΝ’, Παπαδιαμαντοπούλου 4 & Βας. Σοφίας, 11528 Αθήνα, Τηλ. 210 7254360-2, Fax. 210 7254363

e-mail: info@epsiloncongress.gr

27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004

30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο

Ξενοδοχείο Athens Hilton, Αθήνα

Πληροφορίες: Ιατρική Εταιρεία Αθηνών

Τηλ. 210 7711845, 210 7243161

Fax. 210 7215082

e-mail: iea@mednet.gr

ΜΑΪΟΣ 2004

13 Μαΐου – 16 Μαΐου 2004

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας

Ξενοδοχείο Aldemar Olympian Village, Αρχαία Ολυμπία
Οργανωτική επιτροπή: Π.Παντελάκος, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Αττικό.

Τηλ. 210-53-26-505

Πληροφορίες- Δηλώσεις συμμετοχής:

www.eeao.gr – www.events.gr

17 Μαΐου 2004:

abstract deadline submission on paper

24 Μαΐου 2004:

abstract deadline online submission

29th ESMO Congress, 29 October-2 November 2004

Vienna, Austria

Information: alessia@esmo.org

ΙΟΥΝΙΟΣ 2004

5-8 Ιουνίου 2004

**40th American Society of Clinical Oncology (ASCO)
Annual Meeting**

New Orleans, LA, USA

Contact: ASCO, 1900 Duke street, suite 200, Alexan-
dria, VA 22314

Tel. 703-299-0150

Fax. 703-299-1044

e-mail: asco@asco.org

website: www.asco.org

9-11 Ιουνίου 2004

6th Milan Breast Cancer Conference

Milano, Italy

Contact: European Institute of Oncology (ESO)

Via Ripamonti 435, 20141 Milano

Tel. +39 02 57489227

Fax. 39 02 57489210

e-mail: mbcc@ieo.it

website: www.cancerworld.org

17-19 Ιουνίου 2004

**New Perspectives: Chest Tumours, Integration of
Research and Treatment – ESMO Course**

Rhodes, Greece

Information: ERA Ltd, 8 Alex Soutsou street, 10671

Athens, Greece

Tel. 210 3634944

Fax. 210 3631690

e-mail: info@era.gr

24 Ιουνίου –26 Ιουνίου 2004

9^ο Πανελλήνιο Παθολογοανατομικό Συνέδριο

Ξενοδοχείο Imaret, Καβάλα

Γραμματεία Συνεδρίου: 'TRIAENA', Atchley House, Λεωφ.

Μεσογείων 15, Αθήνα 115 26, Τηλ. 210 7499 304,

Fax. 210 7713 795

e-mail: pennyh@triaenatours.gr

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι πρόσφατες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journals Editors - ICM - JE): *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Στο “ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ” γίνονται δεκτές προς δημοσίευση εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό τη μορφή:

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

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

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

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

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

Γράμματα αναγνωστών, έκτασης 2-3 σελίδων διπλού διαστήματος, με κρίσεις για δημοσιεύσιμη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λ.π. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιεύσιμης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα της εργασίας, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να αποδέχεται εργασίες στην Αγγλική γλώσσα, εφ' όσον υπάρχει αποχρών λόγος (π.χ. ξενόγλωσσος συγγραφέας, κ.ά.).
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται περιληπτικά (μέχρι 8 σελίδες διπλού διαστήματος) οι βασικοί στόχοι, το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και η συζήτηση της εργασίας. Στις μετά-δημοσιεύσεις θα αναφέρεται υποχρεωτικώς στη σελίδα του τίτλου το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή έχει δημο-

σιευτεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων), αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου.

- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα.
- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται.
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία (3) αντίτυπα και σε δισκέτα 3,51. Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: **προς Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, (υπόψη Συντακτικής Επιτροπής), Λεωφόρος Αλεξάνδρας 105, 114 75, ΑΘΗΝΑ**, ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: hismo@otenet.gr

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη αλλού ή (εφ' όσον είναι μετά-δημοσίευση) έχει πρωτοδημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό (βλέπε παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και η διεύθυνσή του, τηλέφωνα, fax και e-mail (αν υπάρχουν).
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Σελίδα περίληψης στα αγγλικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words) στα αγγλικά.
4. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα κεφάλαια.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με το όνομα του συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων (με τα αρχικά χωρίς τελείες), γράφονται μέχρι και τρία - τα επιπλέον γράφονται et al ή κ.ά. ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία,

ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου. (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215:101 - 103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London. 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο διευθυντής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λ.π. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. "ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰" - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας

που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκολλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα, γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι, κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιευμένες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.