

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Το “ευ-”

99

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ο ρόλος της εικονικής κολονοσκόπησης στη ανίχνευση κολοορθικών πολυπόδων και καρκίνων

100

M. Βασιλαματζής, I. Καλογερόπουλος

Ψευδομύξωμα περιτοναίου

113

E. Γαλάνη

Συγκριτική Ανασκόπηση Μοριακών Τεχνικών στη Διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας

120

A. Οικονομίδης P. Σανδάλτζόπουλος

Βέλτιστη χειρουργική και συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με τοπικοπεριοχικό γαστρικό καρκίνο

126

Γ. Πενθερουδάκης

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Συγκριτική μελέτη εναλλασσόμενης και σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγος

133

X. Ανδρεάδης, Δ. Μίχου, X. Ηλιοπούλου, I. Θωμαΐδης, Θ. Σιδηράς, Δ. Μουρατίδου

Ψυχοκοινωνική κατάσταση ογκολογικών ασθενών με καρκίνο ορχέων κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας

143

B. Μέγκα, Γ. Οικονόμου, A. Κούτρας, M. Παύλου, X. Καλόφωνος

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Ευθανασία

148

I. Κουντουράς, Δ. Χατζόπουλος, X. Ζαβός

ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Η χρησιμότητα του προσδιορισμού της μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του εντέρου

157

A. Απέσσου, Γ. Νασιούλας

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

164

ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

166

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

170

ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ

172

Οδηγίες για τους συγγραφείς

173

FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 2(B), Issue 1, April - June 2003

ISSN 1107-5384

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

Περίοδος Β, Τόμος 2, Τεύχος 2 Απρίλιος - Ιούνιος 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. Βασθαματζής	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

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ	
Το “ευ-”	99
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Ο ρόλος της εικονικής κολονοσκόπησης στη ανίχνευση κολοορθικών πολυπόδων και καρκίνων	100
<i>Μ. Βασιλαματζής, Ι. Καλογερόπουλος</i>	
Ψευδομύξωμα περιτοναίου	113
<i>Ε. Γαλάνη</i>	
Συγκριτική Ανασκόπηση Μοριακών Τεχνικών στη Διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας	120
<i>Α. Οικονομίδης Ρ. Σανδαλτζόπουλος</i>	
Βέλτιστη χειρουργική και συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με τοπικοπεριοχικό γαστρικό καρκίνο	126
<i>Γ. Πενθερουδάκης</i>	
ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	
Συγκριτική μελέτη εναλλασσόμενης και σύγχρονης χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγος	133
<i>Χ. Ανδρεάδης, Δ. Μίχου, Χ. Ηλιοπούλου, Ι. Θωμαΐδης, Θ. Σιδηράς, Δ. Μουρατίδου</i>	
Ψυχοκοινωνική κατάσταση ογκολογικών ασθενών με καρκίνο ορχέων κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας	143
<i>Β. Μέγκα, Γ. Οικονόμου, Α. Κούτρας, Μ. Παύλου, Χ. Καλόφωνος</i>	
ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ	
Ευθανασία	148
<i>Ι. Κουντουράς, Δ. Χατζόπουλος, Χ. Ζαβός</i>	
ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ	
Η χρησιμότητα του προσδιορισμού της μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του εντέρου	157
<i>Α. Απέσσου, Γ. Νασιούλας</i>	
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ	164
ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ	166
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	170
ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ	172
Οδηγίες για τους συγγραφείς	173

Contents

EDITORIAL	
"eu"	99
REVIEWS	
The role of virtual colonoscopy for the detection of colorectal polyyps and cancers	100
<i>Michael M. Vaslamatzis, John V. Kalogeropoulos</i>	
Pseudomyxoma Peritonei	113
<i>E. Galani</i>	
Comparative review of molecular techniques for the diagnosis of CML	120
<i>A. Ikonomides, R. Sandaltzopoulos</i>	
Surgical and adjuvant treatment of patients with gastric cancer	126
<i>G. Pentheroudakis</i>	
ORIGINAL REPORTS	
Comparative study of alternating and concurrent chemoradiotherapy in advanced larynx cancer	133
<i>C. Andreadis, D. Michou, C. Iliopoulou, J. Thomahidis, T. Sidiras, D. Mouratidou</i>	
Psychosocial status of patients with testicular cancer during and after chemotherapy	143
<i>V. Mega, G. Iconomou, A. Koutras, M. Pavlou, H.P. Kalofonos</i>	
SPECIAL ARTICLE	
Euthanasia	148
<i>J. Kountouras, D. Chatzopoulos, C. Zavos</i>	
MOLECULAR ONCOLOGY PAGES	157
<i>A. Apessou, G. Nasioulas</i>	
EDUCATIONAL SECTION	164
NEWS AND COMMENTS	166
CALENDAR	170
LETTER TO THE EDITOR	172
Guidelines for authors	173

Το “ευ-”

Η ριζική θεραπεία ασθενών που προσβάλλονται από καρκίνο αποτελεί πρώτιστο δυνητικό στόχο του κλινικού έργου κάθε ογκολόγου.

Δυστυχώς μέχρι σήμερα, η επίτευξη ουσιαστικού θεραπευτικού αποτελέσματος ίασης αποτελεί μη εφικτό στόχο για σημαντικό αριθμό ασθενών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπευτική μέριμνα εστιάζεται σε ένα δεύτερο, ιδιαίτερα όμως σημαντικό σκοπό: τη διαφύλαξη του “ευ-”, της ποιότητας δηλαδή της ζωής καθώς και της αξιοπρέπειας της προσωπικότητας αυτών των ασθενών κατά τη συνολική διάρκεια του χρόνου της νόσησής τους. Στερρηθέντος του ευ- της τύχης και της δυνατότητας ίασης, εστιάζουμε στην κατά το δυνατόν διαφύλαξη του ευ- στο υπολειπόμενο της ζωής.

Δυο εργασίες που δημοσιεύονται σε αυτό το τεύχος του Βήματος Κλινικής Ογκολογίας και προέρχονται από δυο σημαντικά Ακαδημαϊκά κέντρα της Βόρειας και της Νότιας Ελλάδας διαπραγματεύονται αυτό το θέμα που αφορά σε διαφορετικές φάσεις της διαδρομής της ζωής μέσα από την πάθηση : το ευ σε συσχέτισμό με την διάγνωση, τους ιατρικούς χειρισμούς και τα απορρέοντα από αυτούς προβλήματα, καθώς επίσης και με την έξοδο από τη ζωή. Το “ευ” στην θεραπευτική διαδικασία, στην πορεία της ζωής στη σκιά της διάγνωσης αλλά και τον τερματισμό της, προσεγγίζεται με την ίδια σοβαρότητα και ευαισθησία και από τις δυο μελέτες.

Παρά τις όποιες ερμηνευτικές προσπάθειες έχουν εκάστοτε επιχειρηθεί ή συνεχίζουν να επιχειρούνται, το νοηματικό περιεχόμενο της μικρού ελληνικού επιρρηματικού διφθόγγου ευ- θα παραμένει για τον ογκολογικό ασθενή προσωπικά μόνο προσδιοριζόμενο και συλλογικά αναπάντητο. Είναι όμως πασιφανές ότι το “ευ” συν-ορίζεται βιωματικά με την έννοια της ζωής μάλλον παρά του θανάτου. Ο κύκλος του αγαθού παράγεται σε συνάρτηση και μόνο επίκεντρο το ζην.

Ευάγγελος Μπριασούλης

Διευθυντής Σύνταξης



Ο ρόλος της εικονικής κολονοσκόπησης στη ανίχνευση κολοορθικών πολυπόδων και καρκίνων

Μιχάλης Μ. Βασιλαματζής¹, Ιωάννης Β. Καλογερόπουλος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εικονική κολονοσκόπηση ή αξονική κολονογραφία, είναι νέα, ταχέως εξελισσόμενη μη επεμβατική απεικονιστική εξέταση, η οποία ανιχνεύει καρκινώματα & πολύποδες του εντέρου, χρησιμοποιώντας την ανασύσταση εικόνων του εντέρου δύο & τριών διαστάσεων. Αποτελέσματα από πολλές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία, η ειδικότητα & η διαγνωστική ακρίβεια της εικονικής κολονοσκόπησης είναι απολύτως συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες της συμβατικής κολονοσκόπησης στην ανίχνευση εντερικών βλαβών ≥ 1 εκ. Η ευαισθησία της εικονικής κολονοσκόπησης στην ανάδειξη εντερικών μορφωμάτων ≤ 0.9 εκ. κυμαίνεται σε ευρέα όρια σε μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Πλεονεκτήματα της εξετάσεως έναντι της συμβατικής κολονοσκόπησης είναι η καλύτερη ανοχή των ασθενών σε αυτήν, η ικανότητα πληρέστερου ελέγχου του κεντρικότερου τμήματος του εντέρου όταν υπάρχει περιφερική στενωμένη περιοχή & η μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια ελέγχου του εντέρου σε άτομα, τα οποία προηγουμένως έχουν υποβληθεί σε διακοιλιακές εγχειρήσεις ή ακτινοθεραπεία. Επί πλέον πλεονέκτημα της εικονικής κολονοσκόπησης είναι η ανάδειξη εξωεντερικών ευρημάτων, τα οποία μπορεί να έχουν κλινική σημασία ιδίως επί ασυμπτωματικών ασθενών. Η συνεχής τεχνολογική βελτίωση της εξετάσεως με την εισαγωγή στην κλινική πράξη των ελικοειδών αξονικών τομογράφων, νέων απεικονιστικών τεχνικών, της σημάνσεως των κοπράνων η παρουσία των οποίων διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στην ερμηνεία των ευρημάτων της εξετάσεως, ελπίζεται να καταστήσουν την εικονική κολονοσκόπηση, μεταξύ των εξετάσεων 1^{ης} γραμμής στην διερεύνηση του εντέρου. **Λέξεις κλειδιά:** εικονική κολονοσκόπηση, πολύποδες, καρκίνος, κόλον. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (2):100-112.**

Γενικά

Ο κολοορθικός καρκίνος (ΚΟΚ) αποτελεί μείζον πρόβλημα νοσηρότητας & θνησιμότητας στις Η.Π.Α. & τις περισσότερες Δυτικές & βιομηχανικές χώρες¹. Στις Η.Π.Α. υπήρξαν περίπου 131000 νέες περιπτώσεις & 57000 θάνατοι από την νόσο, το 1999. Ο ΚΟΚ αποτελεί το 3ο σε συχνότητα νεόπλασμα σε άνδρες & γυναίκες, μετά τους καρ-

κίνους προστάτου & πνεύμονα & μαστού & πνεύμονα αντιστοίχως & την 2^η αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασμάτα. Η συνολική συχνότητα του ΚΟΚ είναι ίδια στα δύο φύλα, με τον καρκίνο του ορθού ελαφρά συχνότερο στους άνδρες (1.3:1). Σε άτομα χωρίς κληρονομική προδιάθεση ο κίνδυνος αναπτύξεως ΚΟΚ αυξάνει από την 4η δεκαετία της ζωής των. Η διάμεση ηλικία διαγνώσεως της νόσου είναι τα 65 έτη^{2,3}, με περισσότερους του 90% των ασθενών να είναι ηλικίας ≥ 50 ετών. Η 5ετής επιβίωση ασθενών με ΚΟΚ αρχικών σταδίων αφορά ή ξεπερνά το 90%, ενώ σε

¹Αναπληρωτής Διευθυντής, Ογκολογικού Τμήματος, ²Επιμελητής Β., Ακτινολογικού Εργαστηρίου, Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

μεταστατική νόσο είναι <10%^{4,5,6}. Η συχνότητα & η θνησιμότητα εκ της νόσου μειώνεται συνεχώς. Το 1973 υπήρχαν 22 θάνατοι /100000 άτομα & 5ετή επιβίωση εμφάνιζε το 50% των ασθενών. Το 1995 οι θάνατοι από ΚΟΚ ήταν 17/100000 άτομα & 5ετή επιβίωση είχε το 63% των ασθενών. Η μείωση της θνησιμότητας είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες (27%), απ' ότι στους άνδρες (15%), μολονότι η βελτίωση της επιβίωσης αφορά εξίσου τα δύο φύλα². Ειδικότερα στις Η.Π.Α. μεταξύ 1987-1991, υπήρχε μείωση της συχνότητας της νόσου κατά 1.4% ετησίως, με αντίστοιχη μείωση της θνησιμότητας. Εκτιμάται ότι το 6% των Αμερικανών ≥50 ετών θα αναπτύξουν ΚΟΚ στην διάρκεια του βίου των, εφόσον δεν εφαρμοσθούν προληπτικά μέτρα, από τα οποία κύρια θέση έχει ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος, ιδίως σε άτομα αυξημένου κινδύνου για την νόσο³. Η αξία του μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για ΚΟΚ έγκειται σε τέσσερα χαρακτηριστικά της νόσου:

- A. Ασθενείς με νόσο προχωρημένων σταδίων, έχουν υψηλή θνησιμότητα,
- B. Ο ΚΟΚ έχει μακρά προκλινική φάση, ώστε συστηματικός έλεγχος μπορεί να αναδείξει στάδια ιάσιμα με την χειρουργική θεραπεία. Μελέτες σε ιστολογικό επίπεδο & δεδομένα από την National Polyp Study, συγκλίνουν ότι η φυσική ιστορία μεταπτώσεως ενός αδενώματος σε ΚΟΚ απαιτεί διάμεσο χρονικό διάστημα 10-15 ετών,
- Γ. Ασφαλείς & ακριβείς διαγνωστικές εξετάσεις & κυρίως η κολονοσκόπηση, είναι διαθέσιμες & προσιτές σε ευρεία κλίμακα, &
- Δ. Η διάγνωση του ΚΟΚ σε αρχικά στάδια βελτιώνει σημαντικότερα την επιβίωση των ασθενών^{2,4,7}.

Η συνεχής αύξηση των γνώσεών μας για την καρκινογένεση σε κυτταρικό & μοριακό επίπεδο, ελπίζεται να βελτιώσει τα αποτελέσματα προγραμμάτων μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου στο άμεσο μέλλον. Αυτό θα γίνει με την κατά το δυνατόν ακριβέστερη, ένταξη ατόμων σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για την νόσο & την χρησιμοποίηση εξετάσεων μεγάλης ευαισθησίας στην ανίχνευση νεοπλασμάτων αρχικού σταδίου ή προκαρκινικών βλαβών⁸. Υπολογίζεται ότι περίπου το 30% των ασθενών με ΚΟΚ, είχαν παράγοντες αυξημένου κινδύνου για την νόσο, οι οποίοι περιλαμβάνουν επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό για ΚΟΚ, ατομικό ιστορικό για πολύποδες ή ΚΟΚ, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου & οικογενές σύνδρομο πολυποδιάσεως (οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση & κληρονομικός ΚΟΚ επί εδάφους μη πο-

λυποδιάσεως). Το υπόλοιπο 70% των ασθενών εκτιμάται ότι είχαν παράγοντες χαμηλού ή ενδιαμέσου κινδύνου(4). Πρέπει να υπομνησθεί ότι για τις περισσότερες νόσους, ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος έχει την θέση της "δευτερογενούς" πρόληψης, δηλαδή ανιχνεύει κακοήγη νεοπλασματα σε αρχικά στάδια, αλλά δεν παρεμβαίνει στην διαδικασία ενάρξεως της καρκινογένεσης. Είναι ενδιαφέρον ότι ο αντίστοιχος έλεγχος για ΚΟΚ, αφορά εκτός της "δευτερογενούς" (ανίχνευση καρκίνων σε αρχικά, ιάσιμα, στάδια της νόσου) & σε "πρωτογενή" πρόληψη, (ταυτοποίηση ή/ & αντιμετώπιση της εξελίξεως προκαρκινικών πολυπόδων & αρχικών σταδίων ΚΟΚ). Όπως αναμένεται, η "δευτερογενής" πρόληψη μειώνει τα ποσοστά θνησιμότητας από την νόσο, αλλά δεν ελαττώνει την συχνότητά της. Έμμεσες ενδείξεις ενισχύουν την υπόθεση ότι το πλείστον των ΚΟΚ ξεκινούν από προϋπάρχοντες καλοήθεις αδενωματώδεις πολύποδες^{2,4}. Όλοι συμφωνούν ότι τα αδενώματα δεν συνιστούν αυτά καθ' εαυτά παράγοντες κινδύνου για ΚΟΚ, αλλά τους στόχους επί των οποίων δρουν οι παράγοντες αυτοί. Εξάλλου έχει δειχθεί γραμμική σχέση μεταξύ χρόνου φιλοξενίας αδενωμάτων & πιθανότητας αναπτύξεως ΚΟΚ από τον ξενιστή. Έτσι, υπολογίζεται ότι το 24% των αδενωμάτων του εντέρου θα μεταπέσουν σε καρκινώματα εντός 20ετίας. Γιαυτό ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος πρέπει να αφορά στην ανάδειξη ΚΟΚ, αλλά & αδενωμάτων⁸⁻¹⁰. Οι πλέον σημαντικές εξετάσεις σε αντίστοιχες μελέτες οι οποίες συνέβαλαν στην μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου & της εξ αυτής θνησιμότητας, είναι η αναζήτηση αιμοσφαιρίνης (Hb) στα κόπρανα ασυμπτωματικών ατόμων, η κολονοσκόπηση & η ορθοσκόπηση η πρώιμη ανίχνευση & εκτομή προκαρκινικών πολυπόδων, η ακριβέστερη διάγνωση & οι δραστικότερες θεραπευτικές επιλογές¹¹. Η εμπλοκή της ακτινοδιαγνωστικής στην πρόληψη & διάγνωση του ΚΟΚ μέχρι πρόσφατα, εκφράζονταν με την εφαρμογή του βαριούχου υποκλυσμού (BY) με διπλή σκιαγράφηση. Η τεχνική της εξετάσεως, τα αποτελέσματα & η ερμηνεία τους εκτέθηκαν & αναλύθηκαν επανειλημμένα σε εθνικές & πολυκεντρικές μελέτες & δημοσιεύθηκαν στο σύνολο του Ιατρικού Τύπου. Το American College of Radiology το 1988 & το 1990, σε δύο εθνικά πρωτόκολλα πληθυσμιακού ελέγχου αξιολόγησε θετικά την σημασία του BY στην πρόληψη του ΚΟΚ. Εντούτοις τα τελευταία χρόνια η χρήση του BY για την ανίχνευση ΚΟΚ σε ασυμπτωματικά άτομα υπολείπεται πολύ της ενδοσκοπίας & εφαρμόζεται κυρίως για τον

ακριθή εντοπισμό της εντερικής νόσου, τον έλεγχο της αναστομώσεως, σε άτομα με συμπτωματολογία αποφράξεως του παχέος εντέρου ή επί προηγούμενης τμηματικής εντερεκτομής. Η National Polyp Study κατέληξε ότι ο ΒΥ έχει ελάχιστη αξία για την διάγνωση εντερικών πολυπόδων¹² & το American College of Radiology το 2001, ανέφερε ότι η ποιότητα της εξετάσεως έχει κριτική σημασία για τα αποτελέσματα¹³. Τα τελευταία χρόνια η τεχνολογική επανάσταση στις απεικονιστικές τεχνικές, είχε σημαντική εφαρμογή στον έλεγχο ολοκλήρου του εντέρου, με την εισαγωγή της εικονικής κολονοσκόπησης, η οποία συνδυάζει τις δυνατότητες της αξονικής τομογραφίας & της αναλύσεως των computers & είναι απλή, ασφαλής & αξιόπιστη.

Εικονική κολονοσκόπηση (Αξονική κολονογραφία)

Εισαγωγή

Η εικονική κολονοσκόπηση αναφέρεται στην βιβλιογραφία & ως αξονική κολονογραφία (CT colonography) ή CT pneumaticolon¹⁴, απεικονίζει ολόκληρο το έντερο, είναι νέα, μη επεμβατική εξέταση η οποία πρωτοπεριγράφηκε & εφαρμόστηκε στην κλινική πράξη στο Wake Forest University το 1994 από τους Vining DJ & συν.^{13,15} Η πατέντα της απεικόνισης του εντέρου με την εικονική CT-κολονοσκόπηση εγκαρσίων τομών, κατατέθηκε από τον Coin το 1995¹⁶. Τον επόμενο χρόνο ερευνητές στο Stanford, βελτίωσαν την τεχνική της εξετάσεως με συνέπεια την λήψη εικόνων μεγάλης ευκρίνειας¹⁷. Το 1999 επιστήμονες της Mayo Clinic εκτίμησαν την ευαισθησία & ειδικότητα της εξετάσεως στην ανίχνευση εντερικών πολυπόδων & βρήκαν ότι το ποσοστό ευαισθησίας εξαρτάται από το μέγεθος των βλαβών & ήταν 75%, 66% & <45% για αδενώματα >1εκ., 0.5-0.9εκ. & <0.5εκ., αντιστοίχως¹⁸. Παράλληλα στην Βοστώνη έγινε δυνατή η λεπτομερής ανάλυση των εικόνων της εξετάσεως σε δύο & τρεις διαστάσεις, με αποτέλεσμα την βελτίωση των αποτελεσμάτων¹⁹. Η ίδια ομάδα & επί 100 ασθενών, απέδειξε ότι η εικονική κολονοσκόπηση είχε απολύτως παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση πολυπόδων, με την συμβατική κολονοσκόπηση²⁰.

Τεχνικά χαρακτηριστικά της εξετάσεως

Η εικονική κολονοσκόπηση βασίζεται σε ανασύνθεση & επεξεργασία εικόνων του παχέος εντέρου,

οι οποίες λαμβάνονται με ελικοειδή αξονικό τομογράφο (spiral CT). Ακολούθως, με χρησιμοποίηση δεδομένων της ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας σε συνδυασμό με το απεικονιστικό λογισμικό δημιουργούνται ενδοσουλκικές εικόνες του οργάνου σε δύο ή τρεις διαστάσεις με μεγάλη ευκρίνεια^{17,21}. Απαραίτητη προϋπόθεση επιτυχούς εξετάσεως είναι ο πολύ καλός καθαρισμός του εντέρου, δοθέντος ότι παραμένοντα κόπρανα ή υγρά μπορεί να οδηγήσουν σε διαγνωστικά λάθη. Ο ασθενής τίθεται σε δίαιτα χαμηλού υπολείμματος επί 48 ώρες προ της εξετάσεως & λαμβάνει ωσμωτικούς δρώντα καθαρτικά όπως το Klean-Prep, σε συνδυασμό με υπόθετα δισακοδύλης (Dulcolax), ή το Fleet-Phospho-Soda. Σήμερα λόγω συχνών προβλημάτων από τον ατελή καθαρισμό του εντέρου & της δυσανεξίας των ασθενών στον αναγκαίο εντατικό καθαρισμό του οργάνου, γίνεται προσπάθεια σημάσεως των κοπράνων μέσω ειδικής διαίτας & τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Σύμφωνα με την μέθοδο, οι ασθενείς 2-3 ημέρες προ της εξετάσεως, λαμβάνουν από του στόματος παράγοντες με τους οποίους σημαίνονται τα κόπρανα & διακρίνονται από ιστούς εκ του εντέρου, με την βοήθεια αλγορίθμων του υπολογιστή^{13,22-24}. Σημαντικός παράγοντας για επιτυχή εξέταση είναι & η ικανοποιητική διάταση του παχέος εντέρου. Για τον σκοπό αυτό, μέσω ειδικού εύκαμπτου διορθικού σωλήνα, γίνεται εμφύσηση συνήθως, ατμοσφαιρικού αέρα ή σπινιό-τερα CO₂^{25,26}. Στην συνέχεια ελέγχουμε την διάταση του εντέρου με CT scout film & επί μη ικανοποιητικού αποτελέσματος, εισάγουμε επί πλέον αέρα. Η εικονική κολονοσκόπηση δίνει καλύτερα αποτελέσματα όταν προηγείται μιοχάλαση & υποτονία. Στις Η.Π.Α. χρησιμοποιείται γλυκαγόνη 1mg IV, ενώ στην Ευρώπη η βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη (Buscopan), 20-40mg IV, η οποία προκαλεί δραστικότερη εξάλειψη του περισταλτισμού του λεπτού εντέρου & είναι φθηνότερη της γλυκαγόνης. Εντούτοις η αντιχολινεργική της δράση ενίοτε δημιουργεί προβλήματα & αντενδείκνυται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή καρδιαγγειακές παθήσεις. Εν προκειμένω να σημειωθεί, ότι υπάρχουν μελέτες, στις οποίες η χορήγηση γλυκαγόνης δεν βελτιώνει την διατασιμότητα του εντέρου & την διαγνωστική ακρίβεια της εξετάσεως^{27,28}. Η σάρωση όλης της κοιλιάς με συμβατικό αξονικό τομογράφο γίνεται σε περίπου 50sec. Οι προτεινόμενες από τους περισσότερους ειδικούς, απεικονιστικές παράμετροι της εξετάσεως είναι: σύστημα σαρώσεως στα 110-120kV, collimation 5(3-10)mm, table speed 6.25mm/sec, pitch 1.25(1-2),

reconstruction interval 2(1-10)mm & η επιλογή τους έχει σχέση με το μέγεθος των μορφωμάτων τα οποία αναζητούνται με την εξέταση. Η απεικόνιση του ενδοαυλικού σωλήνα επιτυγχάνεται με 100-140mA, ενώ τα πρωτόκολλα συμβατικής αξονικής τομογραφίας κοιλίας-πυέλου απαιτούν περί τα 250mA, ώστε να δημιουργείται σαφής αντίθεση μεταξύ αέρα & εντερικού τοιχώματος^{13,29,30}. Προβλήματα στην ευκρίνεια των εικόνων, οφειλόμενα στις αναπνευστικές κινήσεις του εξεταζόμενου, μπορεί να ελαττωθούν αυξάνοντας το pitch σε 1.5³¹, είτε λέγοντας στον ασθενή να εκπνεύσει αργά μετά από βαθειά εισπνοή & μεγάλο κράτημα της αναπνοής²⁹ ή με διενέργεια της εξετάσεως ανά διαστήματα με αντίστοιχο κράτημα της αναπνοής. Η δόση ακτινοβολίας ανά εξέταση υπολογίζεται σε 0.44rem & είναι μικρότερη από την αντίστοιχη της συμβατικής αξονικής τομογραφίας κοιλίας & περίπου ίση με του BY¹⁸. Η χρήση γρήγορων πολλαπλών ανιχνευτών ελικοειδών αξονικών τομογράφων (multi detector spiral CT) ελπίζεται να λύσει σύντομα, αυτά τα τεχνικά προβλήματα. Η τεχνική τους, περιλαμβάνει γρήγορο χρόνο περιστροφής (500msec) & ταυτόχρονη λήψη 4 τομών, ώστε όλη η κοιλιά ελέγχεται σε χρόνο <20sec, επιτρέποντας την εξέταση με ένα κράτημα της αναπνοής^{29,30}. Γενικώς η εικονική κολονοσκόπηση είναι καλά ανεκτή από τα περισσότερα εξεταζόμενα άτομα & ήδη ελέγχεται ως δυνητική εξέταση για μελέτες μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για ΚΟΚ & εντερικούς πολύποδες.

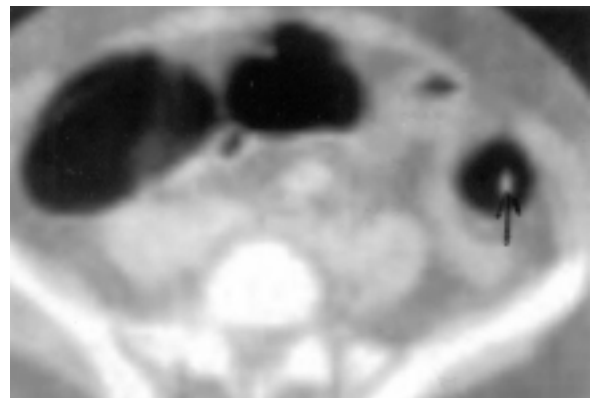
Ερμηνεία των ευρημάτων της εικονικής κολονοσκόπησης

Ο έλεγχος του εντέρου & των μορφωμάτων του με την εικονική κολονοσκόπηση, βασίζεται στα επί μέρους χαρακτηριστικά τους, με συνέπεια τη διαφορετική διαβατότητά τους στην ακτινοβολία της εξετάσεως. Το τυφλό ταυτοποιείται από την ειλεοτυφλική βαλβίδα & την σκωληκοειδή οι οποίες αντιστοίχως απεικονίζονται, ως πτυχή ή έπαρμα & δακτυλιοειδές περιγεγραμμένο μόρφωμα. Το κατιόν έχει ευθεία, δίκην σωλήνα, μορφολογία & το εγκάρσιο, τριγωνική εμφάνιση. Οι πολύποδες απεικονίζονται ως καλά περιγεγραμμένα ή ωειδή ενδοαυτικά μορφώματα, κυρίως σε profile λήψεις. Τα ΚΟΚ έχουν την μορφή μεγάλων οζωδών ενδοαυλικών μαζών & προκαλούν στένωση. Δεν έχουν σαφές περίγραμμα, λόγω εξελκώσεως & συνοδού μικροαιμορραγίας. Εν προκειμένω το μείζον πλεονέκτημα της εικονικής κολονοσκόπησης συνίσταται στην ικανότη-

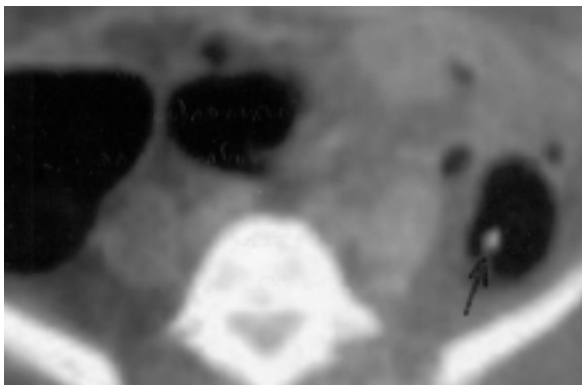
τα να ελέγχει με δισδιάστατη απεικόνιση το διατεθέν από τον αέρα, εγγύς έντερο & με τρισδιάστατη το στενωμένο τμήμα³². Η εκτίμηση των ευρημάτων είναι δύσκολη επί εκκολπωματώσεως του σιγμοειδούς με συνοδό μυϊκή υπερτροφία, σπασμό & πτωχή διάταση του τοιχώματος. Μη διαταθέντα εντερικά τμήματα μπορεί να εκτιμώνται ως νεοπλασματικής αρχής (ψευδώς θετικά) ή να εμποδίζουν την διάγνωση υπάρχοντων πολυπόδων (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα). Παραμένοντα κόπρανα εντός του εντέρου μπορεί να διαγνωσθούν ως πολύποδες στην τρισδιάστατη απεικόνιση, αλλά στην δισδιάστατη & με τον ασθενή σε πρηνή θέση, φαίνεται να μετακινούνται προς το εντερικό τοίχωμα, ενώ εντός αυτών αναδεικνύονται κρύπτες περιέχουσες αέρα¹³. Στις εικόνες 1-5, παρουσιάζονται ευρήματα εικονικών κολονοσκοπήσεων, φυσιολογικού βλεννογόνου, πολύποδα & καρκινώματος παχέος εντέρου.



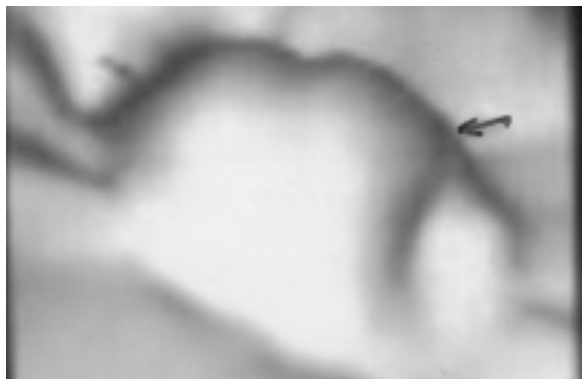
Εικόνα 1. Ενδοαυλική τρισδιάστατη απεικόνιση εικονικής κολονοσκόπησης φυσιολογικού εντέρου. Απεικονίζεται ο βλεννογόνος με τις μεσοκολικές πτυχές.



Εικόνα 2. Εγκάρσια δισδιάστατη απεικόνιση πολυποειδούς μορφώματος 7mm, με τον ασθενή σε ύπτια θέση.



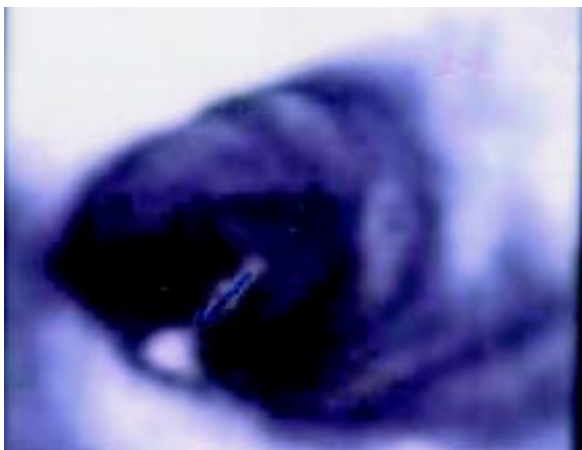
Εικόνα 3. Εγκάρσια δισδιάστατη απεικόνιση του ίδιου πολυποειδούς μορφώματος με τον ασθενή σε πρηνή θέση. Το μόρφωμα παραμένει σε σταθερή θέση, στο οπίσθιο τοίχωμα, του κατιόντος κόλου.



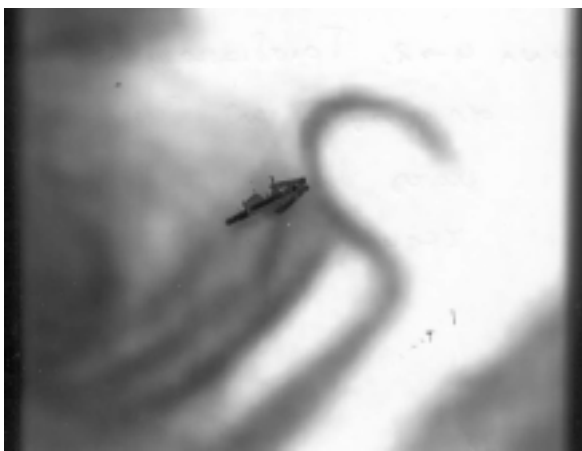
Εικόνα 5. Ενδοαυλική τρισδιάστατη απεικόνιση εικονικής κολονοσκόπησης, αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου.

ΕΙΚΟΝΕΣ

Οι εικόνες είναι από το προσωπικό αρχείο, του εκ των συγγραφέων Ι.Β. Καλογερόπουλου.



Εικόνα 4→1. Τρισδιάστατη ενδοαυλική απεικόνιση του ίδιου μορφώματος.



Εικόνα 4→2. Τρισδιάστατη ενδοαυλική απεικόνιση του ίδιου μορφώματος, στο ίδιο επίπεδο από εγγύτερη λήψη.

Αποτελέσματα εικονικής κολονοσκόπησης

Τα αποτελέσματα της εικονικής κολονοσκόπησης εκτιμώνται σε συνεχώς αυξανόμενο αριθμό μελετών στις οποίες η μέθοδος συγκρίνεται με την συμβατική κολονοσκόπηση & τα συμπεράσματα είναι ιδιαίτερως ενδιαφέροντα. In vitro η μέθοδος ανιχνεύει βλάβες ≥ 0.5 εκ.^{33,34}. Σε in vivo μελέτες, πολύποδες > 1 εκ. ανιχνεύονται με ευαισθησία & ειδικότητα περί το 90%. Είναι ενδιαφέρον ότι η ευαισθησία πέφτει στο 50% για πολύποδες μεγέθους 0.5εκ.¹³. Στην πρώτη προοπτική μελέτη από την Mayo Clinic, επί 10 ασθενών με 30 πολύποδες, η ευαισθησία της εξέτασης ήταν 100%, 71% & 28% για πολύποδες μεγέθους ≥ 1 εκ., 0.5-0.9εκ. & < 0.5 εκ., αντιστοίχως. Οι συγγραφείς διεύρυναν το 1996, την μελέτη με ένταξη τελικά 70 ασθενών & αναφέρουν ευαισθησία & ειδικότητα 75% & 90% για αδενώματα ≥ 1 εκ., 66% & 63% για πολύποδες 0.5-0.9εκ. & 45% & 80% για αδενώματα < 0.5 εκ.³⁵. Το επόμενο έτος σε μελέτη από την Βοστώνη η ευαισθησία της εξέτασης επί 20 ασθενών, για πολύποδες ≥ 1 εκ. ανήλθε στο 100%³⁶. Τα αποτελέσματα των δύο κέντρων αναπαρήχθησαν επανειλημμένως τα επόμενα χρόνια¹³. Εντούτοις η εξέταση δεν έχει ικανοποιητική ευαισθησία για διάγνωση αδενωμάτων < 1 εκ. & για επίπεδες θλενογονικές αλλοιώσεις ενώ εμφανίζει μικρή διακριτική ικανότητα σε μη επαρκώς καθαρισμένο έντερο. Για τους λόγους αυτούς δεν έχει μέχρι σήμερα ενταχθεί σε προγράμματα μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου ή ασφαλιστικών εταιρειών. Εξάλλου ογκόμορφες πτυχώσεις του εντερικού

βλεννογόνου, τμήματα ληφθέντων δισκίων, αέρας ή παραμονή βαρίου στον εντερικό σωλήνα, βάριο εντός εκκολπώματος, η ειλεοτυφλική βαλβίδα, η σκωληκοειδής απόφυση & προηγούμενες εγχειρήσεις, μπορεί να δημιουργήσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από πολύποδες ή κακοήθη νεοπλάσματα³⁷. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι λαμβανόμενες εικόνες κατά την εξέταση εξαρτώνται από την ύπτια ή πρηνή θέση του εξεταζόμενου & αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην διάγνωση. Όσον αφορά την ήδη αναφερθείσα μικρή ευαισθησία της εξετάσεως στην ανάδειξη επιπέδων βλαβών του εντερικού βλεννογόνου, πρέπει να υπομνησθεί ότι η συχνότητα επιπέδων αδενωμάτων με μεγάλη δυνητική κακοήθεια είναι χαμηλή στις Δυτικές κοινωνίες & πάντως μικρότερη από την παρατηρούμενη σε χώρες της Άπω Ανατολής^{38,39}. Άλλα προβλήματα εστιάζονται στα διαφορετικά ποσοστά ευαισθησίας των διαφόρων μελετών & στον σημαντικό αριθμό πρωτοκόλλων στα οποία αναδεικνύεται μη αποδεκτή ειδικότητα της εξετάσεως, συνήθως για πολύποδες μεγέθους 0.5-0.9εκ., αλλά ενίοτε, & περί αδενωμάτων μεγάλου μεγέθους. Σε αρκετές μελέτες συγκρίθηκε η ευαισθησία & η ειδικότητα συμβατικής έναντι εικονικής κολονοσκόπησης με τρισδιάστατη ανασύσταση. Οι περισσότερες καταλήγουν ότι οι αξονικές εικόνες έχουν χαμηλότερη ευαισθησία & ειδικότητα vs της συμβατικής κολονοσκόπησης (58% & 74% vs 75% & 90% αντιστοίχως) & ότι οι 2 εξετάσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά⁶. Σε άλλη μελέτη με 44 ασθενείς, η ευαισθησία & ειδικότητα της τρισδιάστατης ανασυστάσεως ήταν 83% & 100% στην ανίχνευση πολυπόδων >0.8εκ.⁴⁰. Πρόσφατες μεγάλες μελέτες, δίνουν ευαισθησία της εξετάσεως σε ανάδειξη εντερικών βλαβών ≥ 1 εκ, 0.5-0.9εκ 73%-100% & 22%-94%, αντιστοίχως. Η ευαισθησία & η ειδικότητα της εικονικής κολονοσκόπησης είναι μικρή για πολύποδες <0.6εκ., εντούτοις η σημασία της εξαιρέσεως πολυπόδων <0.6εκ. δεν έχει εισέτι δικαιωθεί από άποψη κλινικής σημασίας ή/ & κόστους-αποτελέσματος⁶. Ο κίνδυνος εξαλλαγής πολυπόδων <0.6εκ., είναι <0.1%⁴¹ & η πιθανότητα διηθητικής τροπής του αναπτυσσόμενου νεοπλάσματος στην δεκαετία είναι <5%⁶. Η εκτίμηση για την εικονική κολονοσκόπηση εάν χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, είναι ότι θα πρέπει να γίνεται ανά δεκαετία & ότι οι σχετικές μελέτες θα πρέπει να έχουν & σκέλη κόστους-αποτελέσματος & συγκρίσεως έναντι της συμβατικής κολονοσκόπησης. Μέχρι σήμερα πολλοί απεικονιστές αμφισβητούν

έντονα την σημασία της εξετάσεως στην αξιολόγηση πολυπόδων <1εκ. δεδομένης της επανειλημμένα αποδειχθείσας μικρής ευαισθησίας (55%-65%) της μεθόδου για βλάβες αυτού του μεγέθους. Εντούτοις σύμφωνα με πρόσφατα αποτελέσματα, συνδυασμός εικονικής & συμβατικής κολονοσκόπησης ήταν ανώτερος της μόνης, συμβατικής κολονοσκόπησης στην ανάδειξη πολυπόδων <1εκ.^{42,43}. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη με τυχαία κατανομή επί 99 ασθενών αποδείχθηκε, ότι με την εξέταση δεν διαγνώσθηκε 1 από τους 8 ΚΟΚ πιθανόν λόγω κακής προετοιμασίας του εντέρου του ασθενούς, ενώ επίπεδες βλάβες δεν αναδείχθηκαν. Η μέθοδος είχε πολύ χαμηλή ευαισθησία (57.8%) στην ανίχνευση πολυπόδων, ανεξαρτήτως μεγέθους. Εντούτοις τα ποσοστά ειδικότητας & θετικής προγνωστικής αξίας ήταν 92.6% & 86.7% αντιστοίχως³⁸.

Σύγκριση συμβατικής και εικονικής κολονοσκόπησης

Η αξιολόγηση εξέλιξη της σπειροειδούς αξονικής τομογραφίας την τελευταία 10ετία & η λήψη λεπτών τομών βοήθησε στην βελτίωση των αποτελεσμάτων της εξετάσεως. Η εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής στην εικονική κολονοσκόπηση έδωσε πολύ λεπτομερείς εικόνες του εντέρου σε δύο & τρεις διαστάσεις. Η δυναμική & εξ αλληλεπιδράσεως λήψη εικόνων τριών διαστάσεων ουσιαστικά απεικονίζει τον αυλό του εντέρου κατά τρόπο παρόμοιο με τον εμφανιζόμενο στην ενδοσκόπηση, με την οποία έχουν ισοδύναμη ευαισθησία στην ανίχνευση πολυπόδων μεγέθους ≥ 1 εκ³⁷. Με την εικονική κολονοσκόπηση βρέθηκαν όλοι, οι 38 ΚΟΚ, οι οποίοι είχαν αναδειχθεί στην συμβατική εξέταση. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι η εικονική κολονοσκόπηση απεικονίζει ικανοποιητικά όλον τον εντερικό σωλήνα & των εστενωμένων περιοχών ενώ εντόπιζε τις βλάβες εξίσου καλά ή & ακριβέστερα από την συμβατική κολονοσκόπηση^{20,44}. Σε πλήρη αντίθεση ήταν τα αποτελέσματα μελέτης επί 25 ασθενών, διάμεσης ηλικίας 71 χρόνων οι οποίοι ελέγχθηκαν λόγω συμπτωμάτων από το παχύ έντερο στο University of Glasgow. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εικονική & μετά σε συμβατική κολονοσκόπηση με εύκαμπτο όργανο. Σε 5 βρέθηκε ΚΟΚ ή πολύποδας, >1εκ. & σε 1 εναπόθεση αμυλοειδούς. Από όλους, μόνον σε ένα ασθενή η διάγνωση τέθηκε με την εικονική κολονοσκόπηση. Σε 4 περιπτώσεις η εξέταση έδωσε ψευδώς θετικά αποτελέσματα για ύπαρξη πολυπόδων & σε 2 ήταν

σαφώς υπαινετική για ΚΟΚ⁴⁵. Σε συγκριτική μελέτη με 12 ασθενείς η ευαισθησία για ανάδειξη εντερικών πολυπόδων & καρκινωμάτων ήταν 100% & 92% για την εικονική 7 την συμβατική κολονοσκόπηση αντιστοίχως^{46,47}. Το 2000 δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα προοπτικής μελέτης της Mayo Clinic επί 180 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε 420 εικονικές κολονοσκοπήσεις. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 47% για τους 142 πολύποδες μεγέθους 0.6-0.9εκ. & 75% για τους 121 πολύποδες ³1εκ. Η ανά ασθενή ευαισθησία ήταν 88% & 85% αντιστοίχως⁴⁸. Στο Second International Symposium on Virtual Colonoscopy στην Βοστώνη ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της εικονικής κολονοσκοπήσεως από διάφορες μελέτες σε αρκετές εκατοντάδες ασθενών, τα οποία ήταν ανάλογα μεταξύ τους ανεξαρτήτως του κέντρου προελεύσεως¹³. Το 2001 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα αξιολογήσεως της εικονικής κολονοσκοπήσεως, από το University of California του San Francisco, επί 300 ασθενών. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 90% & 80% για τους 82 & τους 141 πολύποδες μεγέθους ³1εκ. & 0.6-0.9εκ. αντιστοίχως. Η ανά ασθενή ευαισθησία ήταν 100% για την πρώτη ομάδα⁴⁹. Οι Morrin & συν εξέτασαν προοπτικά 34 ασθενείς αυξημένου κινδύνου για νεοπλάσματα εντέρου με εικονική κολονοσκόπηση & ανέδειξαν με βεβαιότητα το 81% των ΚΟΚ & το 93% των συγχρόνων πολυπόδων, ενώ αναφέρουν ότι με την εξέταση ελέγχθηκε επαρκώς το 97% των τμημάτων του εντερικού σωλήνα. Υπενθυμίζεται ότι ο βαριούχος υποκλυσμός ελέγχει επαρκώς το 60% των αντίστοιχων τμημάτων⁵⁰. Το 2000 ανασκοπήθηκαν τα αποτελέσματα επί 201 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συμβατική & εικονική κολονοσκόπηση. Η δεύτερη είχε ευαισθησία 100% & ειδικότητα 99% στην ανάδειξη διηθητικών νεοπλασμάτων, ενώ κατέγραψε καρκινώματα σε 3 ασθενείς στους οποίους η συμβατική κολονοσκόπηση ήταν ατελής. Οι συγγραφείς ανέφεραν μεταστάσεις σε 6 ασθενείς με ΚΟΚ & εξωεντερικά νεοπλάσματα σε άλλους 7⁵¹. Σε αποτελέσματα πρωτοκόλλου τα οποία δημοσιεύθηκαν το τρέχον έτος επί 165 ασθενών η εικονική κολονοσκόπηση με σπειροειδή τεχνική, είχε παρόμοια διαγνωστική ευαισθησία(86%) με την κλασική κολονοσκόπηση για εντερικές βλάβες >0.6εκ. Η εξέταση έδειξε ευαισθησία 100% στην ανάδειξη ΚΟΚ, 92%, 82% & 50% για πολύποδες ≥1εκ., 0.6-0.9εκ. & ≤0.5εκ., αντιστοίχως³⁹. Τα Τμήματα Ακτινολογίας & Γαστρεντερολογίας των Boston University School of Medicine & Boston Medical Center, Boston,

εξέτασαν προοπτικά, την αποτελεσματικότητα της συμβατικής & της εικονικής κολονοσκοπήσεως στην ανάδειξη πολυπόδων ≥0.6εκ., σε 100 άτομα. Όλοι οι εξετασθέντες υποβάλλονταν σε συμβατική, αμέσως μετά την εικονική κολονοσκόπηση & τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά: Όλο το έντερο ελέγχθηκε με απόλυτη ακρίβεια σε 87 & 89 ασθενείς με την εικονική & την συμβατική κολονοσκόπηση αντιστοίχως. Φυσιολογικά ευρήματα στην συμβατική κολονοσκόπηση είχαν 51 ασθενείς & στους υπόλοιπους 49 βρέθηκαν 115 πολύποδες & 3 ΚΟΚ. Η εικονική κολονοσκόπηση ανέδειξε όλα τα καρκινώματα, 20/22 (91%) 33/40(82%) & 29/53(55%) πολύποδες ≥1εκ., 0.6 – 0.9εκ. & £0.5εκ. αντιστοίχως. Υπήρχαν 19 ψευδώς θετικά αποτελέσματα για πολύποδες, αλλά κανένα, για ΚΟΚ²⁰. Πρόσφατα οι Dachman AH & συν εξέτασαν με εικονική κολονοσκόπηση 44 ασθενείς & κατέληξαν ότι η τρισδιάστατη απεικόνιση ήταν απαραίτητη στις λίγες μόνον περιπτώσεις, όταν η αξονική τεχνική δεν έλυσε το διαγνωστικό πρόβλημα ενώ ο χρόνος ερμηνείας των εικόνων με τις δύο τεχνικές ήταν 29-35 & 22-26 λεπτά, αντιστοίχως. Στην ίδια μελέτη η ευαισθησία & η ειδικότητα για πολύποδες ≥0.8εκ. ήταν 83% & 100%. Αντιθέτως η ευαισθησία για πολύποδες 0.5-0.8εκ., ήταν μόλις 33%⁴⁰. Κύρια χρησιμότητα της τρισδιάστατης απεικόνισης είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ εντερικών αυλών & κοπράνων τα οποία εμφανίζονται ως ετερογενούς υφής αλλοιώσεις, περιέχουσες αέρα. Στην εικονική κολονοσκόπηση οι πολύποδες απεικονίζονται ως καλά περιγεγραμμένες στρογγυλές ή επιμήκεις, ομαλές ενδοαυλικές προσεκβολές του εντερικού βλεννογόνου. Τα καρκινώματα αναγνωρίζονται ως μεγάλες βλεννογονικές αλλοιώσεις, πολυποειδείς, λοβωτές ή δακτυλιοειδείς. Τα εντερικά εκκολπώματα μοιάζουν με πολύποδες στην ενδοαυλική απεικόνιση³⁷. Σύμφωνα με τις τελευταίες απόψεις η εικονική κολονοσκόπηση συνιστάται κυρίως όταν (στο 6% των περιπτώσεων) η κολονοσκόπηση με εύκαμπτο κολονοσκόπιο είναι αδύνατη, λόγω στενώσεων του εντέρου ή μη καλής συνεργασίας του ασθενούς³⁹ & ήδη υπάρχουν τρεις μελέτες οι οποίες αξιολογούν την εξέταση μετά συμβατική κολονοσκόπηση. Στην πρώτη μελετήθηκαν 10 ασθενείς & στους 2 βρέθηκαν πολύποδες οι οποίοι δεν διαγνώστηκαν με την ενδοσκόπηση, στην δεύτερη η εικονική κολονοσκόπηση απεικόνισε το 96% των εντερικών τμημάτων & η τρίτη, σε 29 ασθενείς με ΚΟΚ, αναδειχθέντα στην συμβατική κολονοσκόπηση, έδειξε 2 επιπλέον νεοπλάσματα & 24 πολύποδες

εγγύς των νεοπλασματικών εστιών^{32,43,52}. Σε πρόσφατη μελέτη αποδείχθηκε ότι όταν η ανάλυση των αποτελεσμάτων της εικονικής κολονοσκόπησης επεκταθεί από “ανά πολύποδα”, σε ανάλυση “ανά ασθενή”, η ειδικότητα & η ευαισθησία της για βλάβες $\geq 1\text{εκ.}$, φθάνει το 100%. Είναι ενδιαφέρον, ότι ειδικότερα επί αναμφισβήτητων ΚΟΚ, η ευαισθησία της εικονικής κολονοσκόπησης στην ανάδειξή τους, αγγίζει το 100%. Όπως αναμένεται, η εξέταση είναι χρήσιμη στην ανάδειξη 2ων πρωτοπαθών σύγχρονων νεοπλασμάτων του εγγύς τμήματος του παχέος εντέρου, σε ασθενείς με νεόπλασμα του περιφερικού τμήματος, στους οποίους η συμβατική κολονοσκόπηση αποτυγχάνει να ελέγξει όλο το έντερο¹³. Σε πρόσφατη μελέτη επί 34 ασθενών, στους οποίους πλήρης κολονοσκόπηση δεν ήταν δυνατή εξαιτίας δυσανεξίας των ασθενών, στενώσεων του αυλού από την νεοπλασματική βλάβη ή ινώσεων εξ εκκολπωματίτιδας & συμφύσεων λόγω προηγούμενων χειρουργήσεων, η ευαισθησία & η ειδικότητα της συμβατικής & της εικονικής κολονοσκόπησης ήταν 56% & 92% έναντι 100% & 92% αντιστοίχως ($p < 0.01$). Η ευαισθησία & η ειδικότητα της εικονικής κολονοσκόπησης ήταν 86% & 70%, 100% & 80% & 100% στην ανάδειξη πολυπόδων $\leq 0.5\text{εκ.}$, 0.5-1εκ. & $> 1\text{εκ}$ αντιστοίχως⁵³. Σε μελέτη εκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα 63 εικονικών κολονοσκόπησης σε 61 ασθενείς, οι οποίοι σε προγενέστερο χρόνο έχοντας υποβληθεί σε λαπαροτομία ή ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα, έχουν αυξημένο κίνδυνο συμφύσεων & μεσεντερικών ή/ & υποβλεννογόνιων ινώσεων του εντέρου, με αποτέλεσμα ελαττωμένη ευκαμψία & κινητικότητά του. Οι ασθενείς αυτοί εκτός μειωμένης ανοχής του πόνου & αυξημένου οδού καταστολής, συχνά εμφανίζουν μεταβολή των φυσιολογικών γωνιώσεων του εντέρου, συρίγγια ή / & εκκολπώματα. Αποτέλεσμα αυτών των ανατομικών μεταβολών, είναι η δυσχερής ή η αδύνατη διόδος του ενδοσκοπίου, ώστε η συμβατική κολονοσκόπηση συχνότατα δεν ολοκληρώνεται. Η σύσταση των συγγραφέων είναι ότι η εικονική κολονοσκόπηση πρέπει να αντικαθιστά την συμβατική στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δεδομένου μάλιστα ότι στην μελέτη αποδείχθηκε ότι ασθενείς οι οποίοι προηγούμενως αντιμετώπισηκαν με λαπαροτομία ή ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα, δεν εμφάνιζαν μεγαλύτερη ή πλέον επώδυνη εντερική διάταση σε σύγκριση με όσους δεν υποβλήθηκαν στις παραπάνω θεραπείες⁵⁵. Το 2002, 124 ασθενείς ελέγχθηκαν σε πρώτη φάση, με συμβατική & εικονική κολονοσκόπηση & ζητή-

θηκε να εκφράσουν την προτίμησή τους μεταξύ των δύο εξετάσεων. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς, προτίμησαν να επανελέγχονται με την πρώτη εξέταση σε ποσοστό 24%, με την δεύτερη, στο 71%, ενώ δεν εξέφρασε επιθυμία το υπόλοιπο 5%⁵⁶. Σε μελέτη, δημοσιευμένη προ ολίγων μηνών από το Πανεπιστήμιο της Ρώμης, αξιολογήθηκε η εικονική κολονοσκόπηση με χρήση ελικοειδών αξονικών τομογράφων σε 33 ασθενείς με ΚΟΚ, το οποίο είχε διαπιστωθεί με συμβατική κολονοσκόπηση. Η τελευταία ανέδειξε 33 ΚΟΚ & 4 πολύποδες, ενώ δεν ολοκληρώθηκε σε 9 ασθενείς λόγω στενώσεων του εντερικού σωλήνα. Η εικονική κολονοσκόπηση κατέγραψε 35 ΚΟΚ (σε 2 περιπτώσεις, σύγχρονα) & 10 πολύποδες (σε 6 περιπτώσεις, κεντρικότερα στενωτικής περιοχής). Η εξέταση παρέσχε ακριβή σταδιακή εκτίμηση του νεοπλάσματος στο 96.6% των όγκων⁵⁷. Το τρέχον έτος δημοσιεύθηκε μελέτη αξιολογήσεως εικονικής κολονοσκόπησης με την τεχνική της αντιθέσεως έναντι συνδυασμού κλασσικής κολονοσκόπησης & υπερηχογραφήματος ήπατος στην παρακολούθηση ασθενών με ΚΟΚ. Το πρωτόκολλο περιέλαβε 35 ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για ΚΟΚ & μετά μπήκαν σε πρόγραμμα παρακολούθησεως με αντικειμενική εξέταση, CEA ορού, κλασσική κολονοσκόπηση, υπερηχογράφημα ήπατος & ακτινογραφία θώρακος. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν ανά έτος & σε εικονική κολονοσκόπηση υψηλής αναλύσεως με την τεχνική της αντιθέσεως. Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ελικοειδείς αξονικοί τομογράφοι & για την επίτευξη αντιθέσεως, χορηγούντο 130ml σκιαγραφικού διαλύματος IV. Με την εικονική κολονοσκόπηση σκιαγραφήθηκε επαρκώς το 91.7% όλων των τμημάτων του εντέρου, η περιοχή των αναστομώσεων στο σύνολο των ασθενών, ενώ ηπατικές μεταστάσεις τεκμηριώθηκαν σε 3 περιπτώσεις. Η εξέταση έδωσε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε 2 περιπτώσεις & κανένα ψευδώς αρνητικό στην ανάδειξη εντερικών πολυπόδων. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η εικονική κολονοσκόπηση με την τεχνική της αντιθέσεως μπορεί να αντικαταστήσει την συμβατική κολονοσκόπηση & το υπερηχογράφημα ήπατος στην παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν για ΚΟΚ⁵⁸. Εντούτοις η εικονική κολονοσκόπηση παραμένει σχετικά ακριβή εξέταση. Προς το παρόν στο πλείστον των περιπτώσεων, το κόστος της υπερβαίνει κατά 54% την αξία της ενδοσκοπήσεως³⁹, ενώ δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες μεταξύ της εξέτασεως & βαριούχου υποκλυσμού με διπλή σκιαγράφηση⁵⁴. Μείωση της δαπάνης της εικονι-

κής κολονοσκόπησης αναμένεται με την εφαρμογή των τεχνολογικών προόδων στο εγγύς μέλλον³⁹.

Η Εικονική κολονοσκόπηση στα πλαίσια μαζικών πληθυσμιακών ελέγχων

Η συχνότητα & το είδος των, ήδη αναφερθεισών, κύριων εξετάσεων πληθυσμιακού ελέγχου για ΚΟΚ (αναζήτηση Hb στα κόπρανα, σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο όργανο, ΒΥ με διπλή σκιαγράφιση & ολική κολονοσκόπηση) εξαρτώνται από τον βαθμό κινδύνου της, υπό έλεγχο, πληθυσμιακής ομάδας. Η εικονική κολονοσκόπηση έχει εφαρμοσθεί, έως τώρα, σε πολύ επιλεγμένες ομάδες ατόμων, κυρίως υψηλού κινδύνου. Στην πρώτη μελέτη, αλλά σε πληθυσμό ενδιάμεσου κινδύνου, ανέδειξε ευρήματα για πληρέστερη διερεύνηση των οποίων ήταν αναγκαία η ολική ενδοσκόπηση στο: 75%, 83%, 43% & 25% των ατόμων με αδενώματα ≥ 2 εκ., 1-1.9εκ., 0.6-0.9εκ. & <0.6εκ., αντιστοίχως. Η ευαισθησία της εξέτασης στην μελέτη ήταν 25%, 60% & 43% για αδενώματα ≥ 2 εκ., 1-1.9εκ. & 0.6-0.9εκ., αντιστοίχως. Τα δεδομένα ευρήματα, δεν ερμηνεύονται εύκολα με πρώτη ανάγνωση & αποδόθηκαν σε πλημμελή καθαρισμό του εντέρου⁵⁹. Καθοριστικός παράγοντας για την ένταξη της εξέτασης σε μελέτες μαζικού προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου είναι η αποδοχή της από τον πληθυσμό. Λίγες μελέτες σχεδιάστηκαν με σκοπό την εξέταση αυτής της παραμέτρου. Η κύρια ενόχληση όσων υποβάλλονται σε εικονική κολονοσκόπηση, είναι αίσθημα διατάσεως της κοιλιάς από την είσοδο του αέρος στο έντερο. Σε μελέτη σχεδιασμένη για τον έλεγχο ανοχής στην εξέταση, οι περισσότεροι από τους 221 ασθενείς της εκφράστηκαν υπέρ της συμβατικής κολονοσκόπησης. Εντούτοις η συγκεκριμένη μελέτη επικρίθηκε λόγω εγγενών αδυναμιών, οι οποίες κρίθηκε ότι επηρέαζαν τις απαντήσεις των εξετασθέντων υπέρ της ενδοσκόπησης⁶. Μελέτη κόστους-αποτελέσματος, με ποσοστό εντάξεως ασθενών 15%-20% & υποτιθέμενη ευαισθησία της εξέτασης 80%, κατέληξε ότι η εικονική κολονοσκόπηση πρέπει να κοστίζει 54% λιγότερο της συμβατικής για να είναι αποδεκτή από άποψη κόστους. Υπολογίστηκε ότι η αύξηση ευαισθησίας της εξέτασης στο 100% δεν αλλάζει το απαιτητό κόστος της⁶⁰. Η εισαγωγή της τρισδιάστατης απεικόνισης & η βελτίωση των τεχνικών καθαρισμού του εντέρου ελπίζεται ότι θα καταστήσουν πλέον οικεία την εξέταση, με

μεγαλύτερη συμμετοχή ατόμων σε μελέτες μαζικού πληθυσμιακού προληπτικού ελέγχου & μείωση του κόστους της⁶.

Εξωεντερικά ευρήματα κατά την εικονική κολονοσκόπηση

Με την εικονική κολονοσκόπηση μπορεί να εκτιμώνται εξωεντερικά ευρήματα & βλάβες στα όργανα της ελάσσονος πυέλου, κατ' αναλογία με την αξονική τομογραφία άνω & κάτω κοιλίας, χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση. Οι πληροφορίες για τα εξωεντερικά όργανα μπορεί να είναι σημαντικές στην περίπτωση αναδείξεως σοβαρών νόσων σε αρχικό στάδιο. Ενδιαφέροντα πλεονεκτήματα της εξέτασης είναι η δυνατότητα ανιχνεύσεως διηθήσεως του εντερικού τοιχώματος, συνοδού περιοχικής λεμφαδενοπάθειας ή ηπατικής προσβολής, δεδομένα τα οποία επιτρέπουν ακριβέστερη προθεραπευτική σταδιοκτίμηση. Ειδικότερα για την εκτίμηση ενδεχόμενης ηπατικής προσβολής, η εξέταση πρέπει να συνδυάζεται με αξονική τομογραφία με IV χορήγηση σκιαγραφικού(39). Μέχρι σήμερα υπάρχει μόνον μία μελέτη στην οποία εκτιμήθηκαν εξωεντερικά ευρήματα κατά την εικονική κολονοσκόπηση επί 264 ατόμων υψηλού κινδύνου για ΚΟΚ. Οι συγγραφείς κατέταξαν με κλινικά κριτήρια τα ευρήματα, σε υψηλής, ενδιάμεσης & χαμηλής σημαντικότητας. Στην πρώτη κατηγορία περιελήφθησαν κακοήθειες ή αδιευκρίνιστες μάζες ≥ 1 εκ. & βλάβες απαιτούσες ιατρική φροντίδα, όπως ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, βουβωνοκήλη περιέχουσα έντερο ή πνευμοθώρακας. Ως ενδιάμεσης σημαντικότητας ευρήματα εκτιμήθηκαν καλοήθειες βλάβες, απαιτούσες πιθανή ιατρική παρέμβαση σε 2ο χρόνο, όπως η νεφρολιθίαση & η χολολιθίαση. Τέλος στην κατηγορία των ευρημάτων χαμηλής σημαντικότητας περιλαμβάνονται αλλοιώσεις οι οποίες δεν χρήζουν αντιμετώπισης ούτε σε απώτερο χρόνο, όπως οι νεφρικές κύστες, τα κοκκιώματα & βλάβες <1εκ. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για περίοδο 7-22 μηνών. Υψηλής σημαντικότητας εξωεντερικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε 30/264 (11%) ασθενείς. Έξη ασθενείς χειρουργήθηκαν με βάση & τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας, η οποία ακολούθησε. Το συνολικό κόστος του επιπλέον εργαστηριακού ελέγχου ήταν 7324 \$ & το διάμεσο κόστος ανά εξέταση, 28 \$ (39,61). Προ μηνός δημοσιεύθηκαν ανάλογα αποτελέσματα σε 681 ασυμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συμβατική & εικονική κολονοσκόπηση. Η τελευταία αποκάλυψε υψηλής ση-

μαντικότητας βλάβες σε 71(10%), ενδιάμεσης σε 183(27%) & χαμηλής σε 341(50%) άτομα. Παθολογική ή χειρουργική θεραπευτική παρέμβαση απαιτήθηκε σε 9(1.3%) ασθενείς. Το συνολικό κόστος του επιπρόσθετου ακτινολογικού ελέγχου ήταν 23380.59 \$ & το διάμεσο κόστος ανά εικονική κολονοσκόπηση, 34.33 \$⁶².

Εικονική κολονοσκόπηση - Ερευνητικές προοπτικές

Συνοπτικά τα εμπόδια για την χρησιμοποίηση της εικονικής κολονοσκόπησης σε μελέτες μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για ΚΟΚ είναι: ο μεγάλος απαιτούμενος χρόνος (≥ 20 λεπτών) για ανάγνωση της εξετάσεως, η έκθεση των ελεγχόμενων σε δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερης της αντίστοιχης της αξονικής τομογραφίας & η απροθυμία των ατόμων να υποβάλλονται στον εξαντλητικό καθαρισμό του εντέρου. Ήδη αναζητούνται λύσεις & οι έρευνες στρέφονται σε τέσσερις κυρίως, κατευθύνσεις⁶³.

1. Διάγνωση υποβοηθούμενη με την χρήση υπολογιστού

Ποικίλλες τεχνικές βασισμένες στις δυνατότητες των υπολογιστών (PC), βρίσκονται υπό έρευνα, με σκοπό την ελάττωση του απαιτούμενου χρόνου για την ανάγνωση της εξετάσεως & την αύξηση της ακρίβειάς της⁶³.

2. Χαρτογράφηση της επιφανείας του βλεννογόνου

Η ανάλυση στον υπολογιστή ογκομετρικών πληροφοριών από τον βλεννογόνο όλου του εντέρου μπορεί, με κατάλληλη επεξεργασία, να βοηθήσει στην ανίχνευση, καταγραφή & ταυτοποίηση πολυπόδων ή ΚΟΚ¹³.

3. Χρησιμοποίηση προσωρημένων εφαρμογών των υπολογιστών

Βελτίωση των αποτελεσμάτων της εικονικής κολονοσκόπησης & βράχυνση του χρόνου ανάγνωσης των, ελπίζεται να επιτευχθεί με την εφαρμογή προχωρημένων γραφημάτων, αλγορίθμων

& τεχνικών μεταφοράς των ευρημάτων της σε προγράμματα PC^{13,64,65}.

4. “Αυτόματη” Ανίχνευση πολυπόδων

Για την ανίχνευση πολυπόδων έχουν χρησιμοποιηθεί & συσχετισθεί δεδομένα εικονικής κολονοσκόπησης & μαθηματικά πρότυπα υπολογιστού, ώστε να προσδιορίζονται επιφανειακές μεταβολές ή καμπυλώσεις του εντερικού βλεννογόνου. Η επεξεργασία προγραμμάτων PC με σκοπό την αυτοματοποιημένη ανίχνευση εντερικών πολυπόδων βρίσκεται ήδη σε εντατική μελέτη. Το πρόγραμμα σχεδιάζεται να αναγνωρίζει τους πολύποδες με βάση το σχήμα τους, το οποίο καταχωρείται εκ των προτέρων, στο PC. Σε πειραματική μελέτη επί 20 ασθενών, η ευαισθησία της μεθόδου στην ανεύρεση πολυπόδων ≥ 1 εκ., ήταν 71%⁶⁶. Σε άλλη πιλοτική μελέτη η μέθοδος ταυτοποίησε όλους τους πολύποδες, με 2.5 ψευδώς θετικά ευρήματα ανά ασθενή⁶⁷.

Συνοπτικά, η εικονική κολονοσκόπηση παρέχει τα εχέγγυα ότι σύντομα θα καταστεί πρωταρχική μέθοδος σε μελέτες ανιχνεύσεως πολυπόδων ή νεοπλασμάτων του εντέρου & μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου για ανίχνευση ΚΟΚ, δίνοντας στους απεικονιστές βασικό ρόλο & στην πρόληψη της νόσου. Η εξέταση έχει πολύ μικρό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε ανίχνευση εντερικής παθολογίας (πολυπόδες, ΚΟΚ) ≥ 1 εκ. Η μείωση του χρόνου ερμηνείας των ευρημάτων της εξετάσεως σε 15-20 λεπτά & η εισαγωγή προγραμμάτων & αλγορίθμων σε PC την κατέστησαν εύχρηστη & βοήθησαν σημαντικά στην ανίχνευση εντερικών μορφωμάτων. Άλλο πλεονέκτημα της εξετάσεως είναι η καλύτερη παρακολούθηση της φυσικής πορείας των εντερικών πολυπόδων, ιδίως όταν στους σκοπούς της περιλαμβάνεται ο καθορισμός του μεγέθους των πέραν του οποίου αυξάνεται η πιθανότητα εξαλλαγής τους σε ΚΟΚ. Εξάλλου η μέθοδος δίνει αξιόπιστες πληροφορίες για την κατάσταση του εντερικού βλεννογόνου, για μη διηθητικές βλάβες του, ώστε να λαμβάνεται τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με το είδος (σιγμοειδοσκόπηση, κολονοσκόπηση), τον χρόνο & τον τρόπο εφαρμογής της ενδοσκοπησης & της πολυποδεκτομής κατ’ αυτήν^{13,68}.

ABSTRACT

MICHAEL M. VASLAMATZIS, JOHN V. KALOGEROPOULOS: The role of virtual colonoscopy for the detection of colorectal polyps and cancers

Virtual colonoscopy (CT colonography) is a new, rapidly developing non-invasive CT technique used to detect colonic cancers and polyps. It employs two (2D) and three dimensional (3D) images of the colon in order to display neoplastic lesions. Results from many clinical trials, show sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of virtual colonoscopy comparable to conventional colonoscopy for the detection of lesions greater than or equal to 1cm in size. A wide range of sensitivities for the detection of lesions > 0.9cm, and flat neoplasms have been reported in the literature. The virtual colonoscopy offers potential advantages over conventional colonoscopy: it causes little discomfort to the patient, who does not need sedation, while it is more accurate in the evaluation of the proximal colon in patients with stenosing neoplasms, and in those who previously underwent radiation or surgical treatment. Virtual colonoscopy commonly detects extracolonic findings that can be considered clinically important when applied to an asymptomatic screening population. Continuing technical innovations such as multidetector CT, computed-aided diagnosis, new image display techniques and faecal tagging promise to improve the performance and patient acceptance in the future. **Forum of Clinical Oncology 2 (2):100-112, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PAA. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000, 50: 7-33.
2. Tomeo CA, Colditz GA, Willett WC, et al. Harvard report on cancer prevention. Volume 3: Prevention of colon cancer in the United States. *Cancer Causes Control* 1999, 10: 167-180.
3. Levin B. Screening for colorectal cancer: Current approaches. 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta Ga, 1999. Educational Book, p.p. 185-192.
4. No authors listed. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2000, 51(6): 777-782.
5. Rex DK. Screening for colon cancer and evaluation of chemoprevention with coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2002, 23: S41-S50.
6. Bruzzi JF, Moss AC, Fenlon HM. Clinical results by CT colonoscopy. *Eur Radiol* 2001, 11: 2188-2194.
7. Bond JH. Colorectal cancer update. Prevention, screening, treatment, and surveillance for high-risk groups. *Med Clin North Am* 2000, 84(5): 1163-1182.
8. Umar A, Viner JL and Hawk ET. The future of colon cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 952: 88-108.
9. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 868-877.
10. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001, 51: 38-75.
11. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997, 112: 594-642.
12. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000, 342: 1766-1772.
13. Ferrucci JT. Colon Cancer Screening with Virtual Colonoscopy: Promise, Polyps, Politics. Eugene W. Caldwell Lecture. *AJR Am J Roentgenol* 2001, 177: 975-988.
14. Johnson CD, Hara AK, Reed JE. Virtual endoscopy: what's in a name? *AJR Am J Roentgenol* 1998, 171: 1201-1202.
15. Vining DJ, Gelfand DW, Bechtold RE. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. *AJR Am J Roentgenol* 1994, 162(Suppl):104.
16. Coin CG, inventor; Bond WC, Stafford TP, assignees. Computed tomographic colonoscopy. United States patent 5.458.111. October 17, 1995.
17. Rubin GD, Beaulieu CF, Argino V, et al. Perspective volume rendering of CT and MR images:

- applications for endoscopic imaging. *Radiology* 1996, 199: 321-330.
18. Hara AK, Johnson CD, Reed JE, et al. Detection of colorectal polyp with CT colonography: Initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 1997, 205: 59-65.
 19. Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, et al. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997, 169: 1237-1242.
 20. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC III, et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999, 341: 1496-1503.
 21. Vining DJ. Virtual endoscopy. Is it a reality? *Radiology* 1996, 200: 30-31.
 22. Lefere PA, Gryspeerdt SJ, Dewyspelaere J, et al. Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: Initial results – polyp detection and patient acceptance. *Radiology* 2002, 224(2): 393-402.
 23. Zalis ME, Hahn PE. Digital subtraction bowel cleansing in CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2001, 176: 646-648.
 24. Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, et al. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000, 216: 704-711.
 25. Rogalla P, Schmidt E, Korves M, Hamm BK III. Optimal colon distention for virtual colonoscopy: room air versus CO2 insufflation. *RSNA 1999. Radiology* 1999, 213(P): 341.
 26. Rogalla P, Meiri N. CT colonography: data acquisition and patient preparation techniques. *Semin Ultrasound CT MR* 2001 22(5): 405-412.
 27. Morrin MM, Kruskai JB, Farrell RJ, et al. Does glycyagon improve colonic distention and polyp detection during CT colonography? *RSNA, Radiology* 1999, 213(P): 341.
 28. Morrin MM, Farrell RJ, Kruskai JB. Utility of intravenously administered contrast material at CT colonography. *Radiology* 2000, 217: 765-771.
 29. Dachman AH, Kuniyoshi JK, Boyle CM, et al. CT colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic polyps. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 171: 989-995.
 30. Power NP, Pryor MD, Martin A, et al. Optimization of scanning parameters for CT colonography. *Br J Radiol* 2002, 75: 401-408.
 31. Fenlon HM, Ferrucci JT. Virtual colonoscopy. What will the issues be? *AJR Am J Roentgenol* 1997, 169: 453-458.
 32. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, et al. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology* 1999, 210: 423-428.
 33. Dachman AH, Leiberman J, Osnis RB, et al. Small simulated polyps in pig colon: sensitivity of CT virtual colonography. *Radiology* 1997, 203: 427-430.
 34. Whiting BR, McFarland EG, Brink JA. Influence of image acquisition parameters on CT artifacts and polyp depiction in spiral CT colonography: in vitro evaluation. *Radiology* 2000, 217: 165-172.
 35. Hara AK, Johnson CD, Reed JE, et al. Detection of colorectal polyp by computed tomographic colonography: feasibility of a novel technique. *Gastroenterology* 1996, 110: 284-290.
 36. Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, et al. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997, 169: 1237-1242.
 37. Yee J. Virtual colonoscopy (CT and MR colonography). *Gastrointest Endoscopy* 2002, 55(7 Suppl): S25-S31.
 38. Spinzi G, Belloni G, Martegani A, et al. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: A prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 394-400.
 39. Laghi A, Iannaccone R, Carbone I, et al. Detection of colorectal lesions with virtual computed tomographic colonography. *Am J Surg* 2002, 18: 124-131.
 40. Dachman AH, Kuniyoshi JK, Boyle CM, et al. CT colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic polyps. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 171: 989-995.
 41. Waye JD, Lewis BS, Frankel A, Geller SA. Small colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1998, 83: 120-122.
 42. Douglas K, Rex MD. Symposium: Future of Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Advances for the New Millennium. What's new in colorectal cancer and screening colonoscopy? [Hhttp://www.medscape.com/viewarticle/418745](http://www.medscape.com/viewarticle/418745). Program and abstracts of the American College of Gastroenterology, 66th Annual Scientific Meeting; October 22-24, 2001; Las Vegas, Nevada.
 43. Morrin MM, Kruskai JB, Farrell RJ, et al. Endoluminal CT colonography after an incomplete endoscopic colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999, 172: 913-918.
 44. Fenlon HM, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Colorectal neoplasm detection using virtual colonoscopy: A feasibility study. *Gut* 1998, 43: 806-811.

45. Mackenzie S, Vallance R, O'Dwyer PJ. Virtual colonoscopy. *N Engl J Med* 2000, 342: 737, letter.
46. Laghi A, Catalano C, Panebianco V, et al. Optimization of the technique of virtual colonoscopy using a multislice spiral computerized tomography. *Radiol Med* 2000, 100(6): 459-464.
47. Laghi A, Iannaccone R, Panebianco V, et al. Multislice spiral CT colonography: technical developments. *Semin Ultrasound CT MR* 2001, 22(5): 425-431.
48. Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, et al. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000, 216: 704-711.
49. Yee J, Akerbar GA, Hung RK, et al. Characteristics of CT colonography for the detection of colorectal neoplasia in 300 patients. *Radiology* 2001, 219: 685-692.
50. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000, 43: 303-311.
51. Miao YM, Healy JC, Burn P, et al. A prospective single centre study comparing CT pneumocolon against colonoscopy in detection of colorectal neoplasms. *ESGAR* 2000, *Eur Radiol* 2000, 10: D2.
52. Macari M, Berman P, Dicker M, et al. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999, 173: 561-564.
53. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: Role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002, 223: 615-619.
54. Glick SN. Virtual colonoscopy. *N Engl J Med* 2000, 342: 737-738, letter.
55. Gollub MJ, Ginsberg MS, Cooper C, Thaler HT. Quality of virtual colonoscopy in patients who have undergone radiation therapy or surgery: How successful are we? *AJR Am J Roentgenol* 2002, 178: 1109-1116.
56. Thomeer M, Bielen D, Vanbeckevoort D, et al. Patient acceptance for CT colonography: what is the real issue? *Eur Radiol* 2002, 12(6): 1410-1415.
57. Laghi A, Iannaccone R, Trenna S, et al. Multislice spiral CT colonography in the evaluation of colorectal neoplasms. *Radiol Med* 2002, 104(5-6): 394-403.
58. Laghi A, Iannaccone R, Bria E, et al. Contrast-enhanced computed tomographic colonography in the follow-up of colorectal cancer patients: a feasibility study. *Eur Radiol* 2003, 13(4): 883-889.
59. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral ct with and without ct colography. *Gastrointest Endosc* 1999, 50: 309-313.
60. Sonnenberg A, Delco F, Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 2268-2274.
61. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiology* 2000, 215: 353-357.
62. Gluecker TM, Johnson CD, Wilson LA, et al. Extracolonic findings at CT colonography: Evaluation of prevalence and cost in a screening population. *Gastroenterology* 2003, 124 (4): 911-916.
63. Gluecker TM and Fletcher JG. CT colonography (virtual colonoscopy) for the detection of colorectal polyps and neoplasms. Current status and future developments. *Eur J Cancer* 2002, 38(16): 2070-2078.
64. Samara Y, Fiebich M, Dachman AH, et al. Automated calculation of the centerline of the human colon on CT images. *Acad Radiol* 1999, 6: 352-359.
65. Ge Y, Stelts DR, Wang J, Vining DJ. Computing the centerline of a colon: a robust and efficient model based on 3D skeletons. *J Comput Assist Tomogr* 1999, 23: 786-794.
66. Summers RM, Johnson CD, Pusanik CM, et al. Automated polyp detection at CT colonography: feasibility assessment in a human population. *Radiology* 2001, 219: 51-59.
67. Yoshida H, Masutani Y, MacEneaney P, et al. Computerized detection of colonic polyps at CT colonography on the basis of volumetric features: pilot study. *Radiology* 2002, 222: 327-336.
68. Hara AK. The future of colorectal imaging: computed tomographic colonography. *Gastroenterol Clin North Am* 2002, 31(4): 1045-1060.

Ψευδομύξωμα περιτοναίου

Ε. Γαλάνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ψευδομύξωμα περιτοναίου (ΨΜΠ) είναι μια σπάνια νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλες ποσότητες βλεννώδους ασκίτη στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Ιστολογικά δυο μεγάλες κατηγορίες έχουν περιγραφεί η διάχυτη περιτοναϊκή βλεννοαδένωση και η περιτοναϊκή βλεννώδης καρκινωμάτωση. Συνήθως διαγιγνώσκεται τυχαία σε λαπαροτομικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται με άλλες ενδείξεις. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν στο ότι η ριζική κυτταρομειωτική επέμβαση και σκωληκοειδεκτομή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της νόσου, ενώ ή θεραπεία εκλογής είναι υπό αμφισβήτηση. Ο ρόλος της ενδοπεριτοναϊκής, διεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι υπό διερεύνηση. Η έκβαση της νόσου ποικίλει ανάλογα με τον καλοήγη ή κακοήγη ιστολογικό τύπο, και ανάλογα με την θεραπευτική αντιμετώπιση. Αναλύεται ο ιστολογικός τύπος, η προέλευση, οι κλινικές σκδηλώσεις, η διάγνωση, η θεραπεία και η πρόγνωση του ΨΜΠ. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (2):113-119.**

Εισαγωγή

Οι μέχρι τώρα γνώσεις μας για το ψευδομύξωμα του περιτοναίου (ΨΜΠ) είναι περιορισμένες. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την ιστολογική ταξινόμηση της νόσου, την προέλευσή της και την θεραπευτική αντιμετώπισή της. Το παθογνωμονικό γνώρισμα του ψευδομύξωματος του περιτοναίου είναι η παρουσία συνήθως μεγάλης ποσότητας εξωκυττάριας βλέννης στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Ο όρος ψευδομύξωμα περιτοναίου χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλης ποσότη-

τας βλεννώδους ασκίτη και περιτοναϊκών εμφυτεύσεων τα οποία σταδιακά γεμίζουν την περιτοναϊκή κοιλότητα. Υπάρχει μια σημαντική διαφωνία ως προς το εάν οι κακοήθεις μορφές της νόσου θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη νόσο ή να αποτελούν ξεχωριστή οντότητα, δεδομένου ότι η πρόγνωσή τους και ενδεχομένως και η θεραπεία τους διαφέρει πολύ από τις καλοήθεις μορφές¹. Επίσης ασαφές φαίνεται να είναι και το όργανο προέλευσης της νόσου. Η εξέλιξη στο χώρο της ανοσοϊστοχημείας και της μοριακής βιολογίας έχει συμβάλλει στην απάντηση αυτών των ερωτημάτων.

Συχνότητα

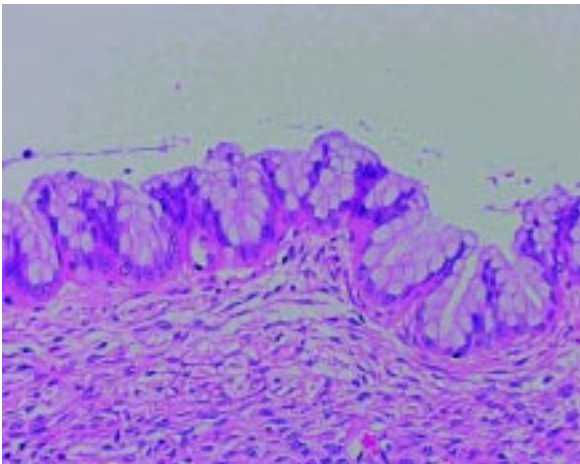
Το ψευδομύξωμα του περιτοναίου είναι μια σπάνια νόσος η οποία είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Το 75% των ασθενών είναι γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι 53 έτη.

Υπολογίζεται ότι η συχνότητά της είναι 2 πε-

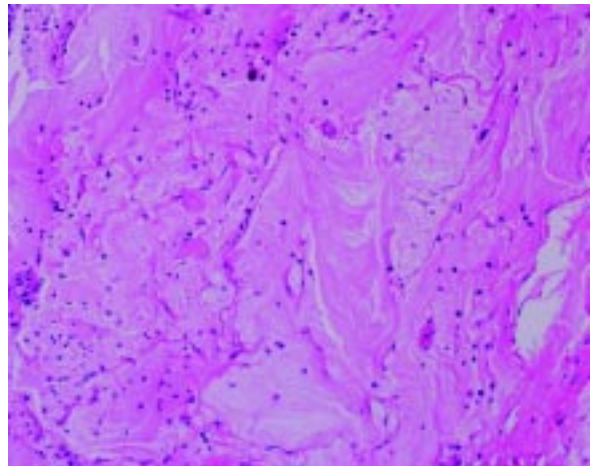
ριπτώσεις ανά 10.000 λαπαροτομικές επεμβάσεις².

Ιστολογική ταξινόμηση

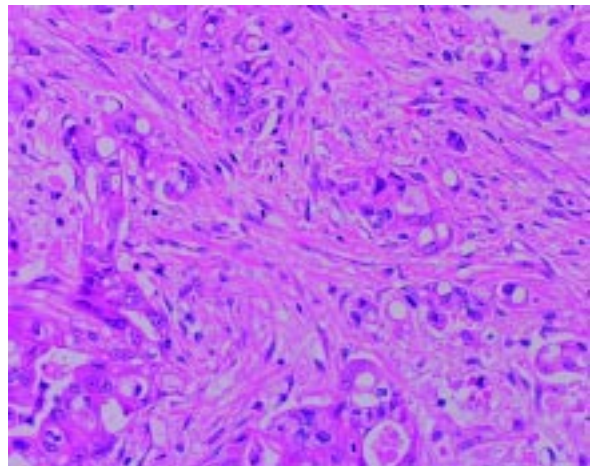
Δύο κύριες ιστολογικές κατηγορίες έχουν περιγραφεί: η καλοήθης μορφή, η διάχυτη περιτοναϊκή βλεννοαδένωση (DPAM), και η κακοήθης μορφή, η περιτοναϊκή βλεννώδης καρκινώματωση (PMCA). Αναφέρεται επίσης μία τρίτη κατηγορία, η περιτοναϊκή βλεννώδης καρκινώματωση με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά (PMCA-I/D). Η κατηγορία αυτή έχει κυτταρολογικά χαρακτηριστικά και από τις δύο προηγούμενες μορφές. Αυτή η ταξινόμηση που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από την ομάδα της Ronnet έχει προγνωστική αξία^{1,3,4}. Όπως είναι αναμενόμενο η καλοήθης μορφή έχει σημαντικά καλύτερη πρόγνωση από την κακοήθη μορφή. Η διάχυτη περιτοναϊκή βλεννοαδένωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία περιτοναϊκών μαζών οι οποίες αποτελούνται από εξωκυττάρια βλέννη και από εστιακή υπερπλασία του βλεννώδους επιθηλίου με μικρή κυτταρολογική ατυπία και χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα (Εικόνα 1,2). Ενδεχομένως να συσχετίζεται με βλεννώδες αδένωμα της σκωληκοειδούς¹. Η κακοήθης μορφή χαρακτηρίζεται από περιτοναϊκές αλλοιώσεις οι οποίες αποτελούνται από πιο εκσεσημασμένες μάζες βλεννώδους επιθηλίου με αρχιτεκτονική και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά καρκινώματος (Εικόνα 3). Σε μερικές περιπτώσεις συνυπάρχουν με βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα¹. Σε μια παθολογοανατομική ανάλυση 109 περιπτώσεων ψευδομύξωματος του περιτοναίου περίπου 60% ήταν καλοήθεις μορφές με χαρακτηριστικά



Εικόνα 1. DPAM x20



Εικόνα 2. DPAM x10



Εικόνα 3. PMCA x10

που συνηγορούσαν για βλεννώδες αδένωμα της σκωληκοειδούς, 28% ήταν κακοήθεις περιπτώσεις με γνωρίσματα που συνηγορούσαν για βλεννώδη αδενοκαρκινώματα της σκωληκοειδούς ή του εντέρου. Περίπου 13% ήταν όγκοι με χαρακτηριστικά ενδιάμεσης μορφής προερχόμενα από καλά διαφοροποιημένο βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς ή του εντέρου¹.

Προέλευση

Στην βιβλιογραφία υπάρχει επίσης σημαντική διχογνωμία όσο αναφορά την προέλευση του ψευδομύξωματος του περιτοναίου. Επικρατέστερες θέσεις προέλευσης της νόσου είναι η σκωληκοειδής απόφυση και οι ωοθήκες. Γυναίκες ασθενείς μπορεί να έχουν ταυτόχρονα βλεννώδεις

όγκους τόσο της σκωληκοειδούς όσο και των ωθηκών. Οι όγκοι των ωθηκών στην πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων είναι δευτερογενείς από τους όγκους της σκωληκοειδούς απόφυσης^{5,6,7}, αλλά δεν είναι ασύνηθες να μη μπορεί να καθοριστεί εύκολα η ιστολογική προέλευση του όγκου.

Το ψευδομύξωμα του περιτοναίου σπανίως έχει συσχετισθεί με θλεννώδη καρκινώματα από άλλα όργανα όπως τα χοληφόρα, το στομάχι, το πάγκρεας, το παχύ έντερο, οι σάλπιγγες, η μήτρα, η ουροδόχος κύστη, οι ουρητήρες, ο μαστός και ο πνεύμονας². Παρά τη συνεχώς αυξανόμενη έρευνα για την προέλευση της νόσου, και την ανάπτυξη της κυτταρομετρίας ροής, της γενετικής ανάλυσης και της ανοσοϊστοχημείας αντικρουόμενες αναφορές στη βιβλιογραφία συνεχίζουν να υπάρχουν. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων του ΨΜΠ φαίνεται να προέρχεται από πρωτοπαθή θλεννώδη καρκινώματα της σκωληκοειδούς απόφύσεως^{5,6}.

Κλινικές εκδηλώσεις

Το ψευδομύξωμα του περιτοναίου είναι συνήθως τυχαίο εύρημα σε λαπαροτομικές επεμβάσεις οι οποίες γίνονται σε ασθενείς με άλλες ενδείξεις όπως σκωληκοειδίτιδα ή καρκίνο των ωθηκών. Οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι κοιλιακός πόνος και κοιλιακή διάταση. Ψηλαφητές κοιλιακές μάζες, κήλες, όγκοι των ωθηκών είναι επίσης συχνά ευρήματα Ναυτία, έμετος, κόπωση, και συμπτώματα από το ουροποιητικό έχουν επίσης αναφερθεί⁸. Το φάσμα των συμπτωμάτων είναι ευρύ και εξαρτάται από την ανατομική θέση της νόσου. Σπάνιες επιπλοκές συσχετιζόμενες με το ψευδομύξωμα του περιτοναίου είναι η χολοκυστίτιδα, η στειρότητα, η μετεμνηνοπαυσιακή αιμορραγία, το κοιλιακό ανεύρυσμα της αορτής, η εν τω βάθει θρόμβωση, η αιμορραγία από το ορθό και η αναιμία⁹. Έχει αναφερθεί ακόμη και περίπτωση με εντερική απόφραξη¹⁰. Αναφέρεται και μία σπάνια περίπτωση ασθενούς με βουβωνοκήλη και σπληνικές μεταστάσεις¹¹. Το σύνδρομο ΨΜΠ μπορεί να συσχετίζεται με σπληνικές θλεννώδεις επιθηλιακές κύστες¹². Εξωπεριτοναϊκή διασπορά του ΨΜΠ δεν είναι συχνή. Υπάρχουν λίγες αναφορές στην βιβλιογραφία με υπεζωκοτική επέκταση των θλεννώδων όγκων σε ασθενείς με σύνδρομο ΨΜΠ και αυτό συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση¹³. Έχουν περιγραφεί ακόμη και ανιμετωπίσθησαν με εκτομή των μεταστάσεων¹⁴.

Το ευρύ φάσμα της κλινικής εμφάνισης της νόσου αντανακλά την διαχυτική φύση της νόσου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας καθώς και την ευρύτητα των ιστοπαθολογικών ιδιοτήτων του όγκου.

Διάγνωση

Η διάγνωση του ΨΜΠ είναι συχνά δύσκολη. Συνήθως έχει ύπουλη έναρξη. Το υπερηχογράφημα είναι από τις πρώτες διαγνωστικές εξετάσεις. Τυπικά υπερηχογραφικά ευρήματα είναι ο καθυλωμένος ασκίτης και οι πολλαπλές ημιστέρες μάζες¹⁵. Το υπερηχογράφημα επιπλέον μπορεί να βοηθήσει στην διαγνωστική ή θεραπευτική παρακέντηση του θλεννώδους ασκίτη.

Η αξονική τομογραφία (ΑΤ) άνω και κάτω κοιλίας είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη διαγνωστική εξέταση και συμβάλλει στη διάγνωση του ΨΜΠ. Συχνά τα ευρήματα στην ΑΤ είναι χαρακτηριστικά της νόσου και μερικές φορές είναι παθολογικά¹⁶. Το πιο συχνό εύρημα είναι ο θλεννώδης ασκίτης με πυκνότητα λίπους, ο οποίος παρεκτοπίζει το λεπτό έντερο και και το μεσεντερικό λίπος. Αλλα τυπικά ευρήματα είναι η πάχυνση του περιτοναίου και σπανιότερα οι αποτιτανώσεις^{15,17}. Ο Sugarbaker et al έχουν προτείνει τη χρησιμοποίηση των ευρημάτων στην αξονική τομογραφία για τη διαφορική διάγνωση της καλοήθους από την κακοήθη μορφή¹⁶.

Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας (ΜΤ) στη διάγνωση του ΨΜΠ δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνηγορούν ότι η ΜΤ είναι καλύτερη από την ΑΤ. Έχει αναφερθεί ότι η ΜΤ έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την ΑΤ στην εντόπιση των σπλαχνικών μεταστάσεων, αλλά αυτή η αναφορά βασίζεται σε μια μικρή μελέτη με 3 ασθενείς¹⁸. Προς το παρόν αυτός ο τρόπος είναι υπό διερεύνηση.

Οι απλές ακτινογραφίες κοιλίας και ακτινογραφίες διπλής σκιαγράφησης δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητικές στη διάγνωση του ΨΜΠ. Μερικές φορές μπορεί να απεικονίζουν μεγάλες μάζες οι οποίες παρεκτοπίζουν ο έντερο κεντρικά και σπάνια αποτιτανώσεις. Οι τεχνικές διπλής σκιαγράφησης μπορεί να επιβεβαιώσουν την απουσία ενδοεντερικών αλλοιώσεων το οποίο είναι χαρακτηριστικό των μη δηιθητικών εναποθέσεων του ΨΜΠ².

Φυσικά για την τελική διάγνωση της νόσου απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση η οποία μπορεί να γίνει με παρακέντηση, λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία.

Θεραπεία

Προς το παρόν δεν υπάρχει κοινά αποδεκτή θεραπεία για το ΨΜΠ. Οι απόψεις δίστανται και συχνά εξαρτάται από την έκταση της νόσου, τον ιστολογικό της τύπο, τη γενική κατάσταση του ασθενούς και την προτίμηση του θεράποντος ιατρού. περιλαμβάνει παρακολούθηση, χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, και χρήση βλεννολυτικών φαρμάκων.

Χειρουργική επέμβαση

Η ριζική χειρουργική επέμβαση και η σκληροκοιλεκτομή θεωρείται από τους περισσότερους ως η θεραπεία εκλογής της νόσου. Ο τύπος του προτεινόμενου χειρουργείου ποικίλει. Ο Sugarbaker που έχει δημοσιεύσει εκτενώς σχετικά με τη θεραπεία της νόσου θεωρεί τη ριζική χειρουργική επέμβαση απαραίτητη για τη βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου. Σε μια πρόσφατη δημοσίευσή του αναφέρει ότι η 'μέγιστη' χειρουργική επέμβαση και η 'μέγιστη' τοπική χημειοθεραπεία συμβάλλουν στην καλύτερη πρόγνωση της νόσου²⁰. Περιγράφει μια εκτεταμένη κυτταρομειωτική επέμβαση με τη χρήση διαθερμίας για την αφαίρεση όλης της μακροσκοπικής νόσου και τη χρήση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Η επιθετική αυτή αντιμετώπιση συνδυάζεται με σημαντικό ποσοστό θνητότητας και νοσηρότητας. Η θνητότητα ανέρχεται στο 2.7%, και η νοσηρότητα βαθμού III/IV στο 27%. Το 7.1% των ασθενών ανέπτυξε παγκρεατίτιδα, το 4.7% συρίγγια, ενώ το ποσοστό των διαφυγών από τις αναστομώσεις ήταν το ίδιο με τις γενικές χειρουργικές επεμβάσεις (2.4%). Παρά το γεγονός ότι αυτά τα δεδομένα νοσηρότητας και θνητότητας είναι εντυπωσιακά αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει ομάδα σύγκρισης και τυχαίοποιημένες μελέτες σε αυτό το επίπεδο είναι απίθανο να πραγματοποιηθούν.

Η ομάδα του Witkamp έχει επίσης δημοσιεύσει ότι ο συνδυασμός της εκτεταμένης ριζικής κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης με τη χρήση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι εφικτός και συμβάλλει στη βελτίωση της επιβίωσης. Το μεγάλο ποσοστό θνητότητας και νοσηρότητας της τεχνικής περιορίζει την ευρεία υιοθέτησή της και παρά την αναφερόμενη θετική της επίδραση στην επιβίωση υπάρχουν ακόμα σοβαρές επιφυλαξεις. Παλαιότερα δεδομένα προτείνουν ως θεραπεία εκλογής μια πιο συντηρητική χειρουργική επέμβαση, φαίνεται όμως

να υπάρχει η τάση μετακίνησης προς πιο επιθετικές επεμβάσεις.

Χημειοθεραπεία

Τα δεδομένα για το ρόλο της χημειοθεραπείας στη θεραπεία του ΨΜΠ είναι περιορισμένα. Το ΨΜΠ είναι η ιδανική νόσος για ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία, δεδομένου ότι είναι ένας όγκος που περιορίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και δεν δίνει αιματογενείς ή λεμφογενείς μεταστάσεις. Η λογική της ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας είναι ότι η άμεση έγχυση των κυτταροστατικών φαρμάκων στην περιτοναϊκή κοιλότητα συντελεί στην επίτευξη μεγάλων συγκεντρώσεων τοπικά, οι οποίες θα ήταν αδύνατο, λόγω τοξικότητας, να επιτευχθούν με τη συστηματική χορήγηση. Αυτό οφείλεται στην παρουσία του αιμοπεριτοναϊκού φραγμού. Υδροφιλα φάρμακα μεγάλου μοριακού βάρους μένουν περισσότερο χρόνο στην περιτοναϊκή κοιλότητα απ'ότι αν χορηγηθούν συστηματικά και αυτό το πλεονέκτημα διατηρείται ακόμα και μετά από εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση.

Σχετικά με το ρόλο της συστηματικής χημειοθεραπείας δεν υπάρχουν δεδομένα μέσα από τυχαίοποιημένες μελέτες. Οι υπάρχουσες μελέτες είναι φάσεως II, είναι αναδρομικές και τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Τα κυτταροστατικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η 5-φθοριοουρακίλη, η κυκλοφωσφαμίδη, η μιτομυκίνη C και η σισπλατίνη. Μη τυχαίοποιημένες αναδρομικές μελέτες από τη Mayo clinic υποστηρίζουν ότι η επιβίωση ήταν καλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία απ'ότι στους ασθενείς που έλαβαν συστηματική αγωγή. Σε σειρές από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center δεν φαίνεται αν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση ασθενών που έλαβαν ή όχι συστηματική χημειοθεραπεία.

Ο Sugarbaker περιγράφει ένα πρωτόκολλο υπερθερμικής ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας με μιτομυκίνη μετά την ριζική αφαίρεση της νόσου, ακολουθούμενη από πενταήμερη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία με 5-φθοριοουρακίλη. Με αυτό το πρωτόκολλο η 5-ετής επιβίωση των ασθενών με θετικά προγνωστικά χαρακτηριστικά είναι 90%¹⁶. Η υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή διεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει πρόσφατα περιγραφεί και από άλλους συγγραφείς^{22,23}. Η λογική της διεγχειρητικής χημειοθεραπείας στηρίζεται στο ότι επιτρέπει την ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου στην ενδοπερι-

τοναϊκή κοιλότητα ενώ αυτό δεν επιτυγχάνεται με την μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία λόγω των ενδοκοιλιακών συμφύσεων. Επιπλέον, η χρήση της χημειοθεραπείας μετά την πλήρη αφαίρεση της νόσου μεγιστοποιεί την δραστηριότητα της χημειοθεραπείας που στόχος της είναι πλέον η μικροσκοπική και μη μετρούμενη νόσος. Επιπροσθέτως, η διαπερατότητα των ιστών στα φάρμακα αυξάνεται λόγω της θερμότητας¹⁶.

Άλλοι τρόποι θεραπείας

Βλεννολυτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του ΨΜΠ αλλά η αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη. Οι Green et al²⁴ πρώτοι χρησιμοποίησαν σακχαρούχο διάλυμα για να εξαφανίσουν το βλεννώδες ενδοπεριτοναϊκό υγρό. Το καλύτερο δυνατόν όφελος ήταν να παραμείνουν με κλειστούς καθετήρες ανακουφιστικής παροχέτευσης του υγρού και να διευκολύνουν την κυτταρομειωτική εγχείρηση. Αυτό όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί με κλινικές μελέτες.

Ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ραδιοϊσοτόπων και εξωτερική ακτινοθεραπεία έχει επίσης χρησιμοποιηθεί αλλά η εμπειρία με αυτούς τους παράγοντες είναι περιορισμένη²⁵. Οι Fukuma et al²⁶ έχουν περιγράψει ανέκδοτες περιπτώσεις επιτυχούς θεραπείας του ΨΜΠ με ανοσοθεραπεία, (OK-432), που δόθηκε σαν συμπληρωματική θεραπεία μετά το χειρουργείο.

Πρόγνωση

Νόσος με τόσο μεγάλο εύρος από καλοήθη μέχρι κακοήθη τύπο και με τόσο μεγάλη ποικιλία θεραπειών δεν είναι παράξενο να έχει δύσκολη και ακαθόριστη πρόγνωση. Αυτό επιπλέκεται ακόμη περισσότερο από το γεγονός ότι η εκτίμηση των ποσοστών υποτροπής στηρίζεται σε διαφορετικές σειρές με μικρό αριθμό ασθενών, διαφο-

ρετικά κριτήρια επιλογής και διαφορετικές θεραπείες.

Ένας αριθμός προγνωστικών παραγόντων έχει καθορισθεί από τον Sugarbaker²⁰. Αυτοί είναι ο ιστοπαθολογικός τύπος, η έκταση της κυτταρομείωσης και η έκταση προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων. Ασθενείς με πλήρη κυτταρομειωτική επέμβαση και βλεννοαδένωση είχαν 5-ετή επιβίωση 86% και ασθενείς με ενδιάμεση ιστολογική εικόνα είχαν 5-ετή επιβίωση 50%. Ασθενείς με μη πλήρη κυτταρομειωτική επέμβαση και κακοήθη ιστολογία είχαν 5-ετή επιβίωση 20% και 10-ετή 0%.

Το ΨΜΠ χαρακτηρίζεται από μεγάλο ποσοστό υποτροπής. Σύμφωνα με δεδομένα από τη Mayo Clinic βασισμένα σε μια σειρά 56 ασθενών, το 76% υποτροπίασε και το 50% εξ αυτών υποτροπίασε μέσα στα δύομισα πρώτα χρόνια. Η 5-ετής και η 10-ετής επιβίωση ήταν 53% και 32% αντίστοιχα, ενώ η διάμεση επιβίωση ήταν 5.9 έτη²³. Σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται 5-ετής επιβίωση 27% για την κακοήθη μορφή και 86% για την καλοήθη μορφή μετά από πλήρη κυτταρομειωτική επέμβαση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία²².

Συμπεράσματα

Το ΨΜΠ είναι μια σπάνια νόσος με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και ανταποκρίσεων. Συγκεκριμένα δεδομένα για την σωστή προσέγγιση της νόσου δεν υπάρχουν λόγω ελλείψεως τυχαιοποιημένων μελετών. Δυστυχώς τέτοιες μελέτες είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν λόγω της σπανιότητας της νόσου. Αυτό δείχνει την σπουδαιότητα ύπαρξης ομάδων που να ασχολούνται με σπάνιους όγκους ώστε να συλλεγούν επίσημα στοιχεία που να οδηγήσουν σε κοινά απόδεκτες κατευθύνσεις όσον αναφορά την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

ABSTRACT

E. GALANI: *Pseudomyxoma peritonei*

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare disease that is characterized by large amounts of mucinous ascites with peritoneal and omental implants. The etiology of the disease remains unclear. Histologically, two main categories have been described: disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM) and peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA). It is commonly diagnosed incidentally at laparotomy. Most investigators agree that radical surgical debulking and appendectomy is the cornerstone of treatment, but the optimal management of the disease remains controversial. The role of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy has been

evaluated by a number of authors. The clinical outcomes vary widely between the benign and the malignant forms and between the different treatment modalities. We discuss the pathology, origin, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of the PMP. **Forum of Clinical Oncology 2 (2):113-119, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 1995; 19(12): 1390-408.
2. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei: a review of current literature. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51(2): 73-80.
3. Yan H, Pestieau SR, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Histopathologic analysis in 46 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome: failure versus success with a second-look operation. *Mod Pathol* 2001; 14(3): 164-71.
4. Jackson SL, Fleming RA, Loggie BW, Geisinger KR. Gelatinous ascites: a cytohistologic study of pseudomyxoma peritonei in 67 patients. *Mod Pathol* 2001; 14(7): 664-71.
5. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(5): 415-29.
6. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(6): 591-603.
7. Ronnett BM, Kurman RJ, Zahn CM, Shmookler BM, Jablonski KA, Kass ME, et al. Pseudomyxoma peritonei in women: a clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. *Hum Pathol* 1995; 26(5): 509-24.
8. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 1998; 85(10): 1332-9.
9. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg* 2000; 87(10): 1414-8.
10. Nawaz A, Karakurum A, Weltman D, Shehata A, Mohammed I, Hadjiyane C, et al. Pseudomyxoma peritonei manifesting as intestinal obstruction. *South Med J* 2000; 93(9): 891-3.
11. Shimoyama S, Kuramoto S, Kawahara M, Yamasaki K, Endo H, Murakami T, et al. A rare case of pseudomyxoma peritonei presenting an unusual inguinal hernia and splenic metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(7): 825-9.
12. Kruslin B. [Pseudomyxoma peritonei associated with mucinous epithelial cysts of the spleen]. *Lijec Vjesn* 2001; 123(5-6): 154.
13. Pestieau SR, Esquivel J, Sugarbaker PH. Pleural extension of mucinous tumor in patients with pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(3): 199-203.
14. Mortman KD, Sugarbaker PA, Shmookler BM, DeGuzman VC, Soberman MS. Pulmonary metastases in pseudomyxoma peritonei syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(5): 1434-6.
15. Seshul MB, Coulam CM. Pseudomyxoma peritonei: computed tomography and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136(4): 803-6.
16. Sugarbaker P, BM R, A. A. Defining the syndrome of Pseudomyxoma Peritonei. In: *Advances in Surgery: Mosby Year Book Inc; 1997. p. 234-279.*
17. Matsumi H, Kozuma S, Osuga Y, Yano T, Yoshikawa H, Tsutsumi O, et al. Ultrasound imaging of pseudomyxoma peritonei with numerous vesicles in ascitic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(5): 378-9.
18. Low RN, Barone RM, Lacey C, Sigeti JS, Alzate GD, Sebrechts CP. Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT. *Radiology* 1997; 204(2): 513-20.
19. Walensky RP, Venbrux AC, Prescott CA, Osterman FA, Jr. Pseudomyxoma peritonei. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(2): 471-4.
20. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(3): 239-43.
21. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C, Banner P, Sigurdson E, Huvos A. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1992; 70(2): 396-401.
22. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, van Slooten

- GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2001; 88(3): 458-63.
23. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10(4): 915-33, xi.
24. Green N, Gancedo H, Smith R, Bennett G. Pseudomyxoma peritonei-nonoperative management and biochemical findings. A case report. *Cancer* 1975; 36(5): 1834-7.
25. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219(2): 112-9.
26. Fukuma K, Matsuura K, Shibata S, Nakahara K, Fujisaki S, Maeyama M. Pseudomyxoma peritonei: effect of chronic continuous immunotherapy with a streptococcal preparation, OK-432 after surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(2): 133-7.

Συγκριτική Ανασκόπηση Μοριακών Τεχνικών στη Διάγνωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας

A. Οικονομίδης P. Σανδαλτζόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ΧΜΛ είναι η καλύτερα μελετημένη περίπτωση λευχαιμίας στον άνθρωπο. Το κυτταρογενετικό χαρακτηριστικό της είναι το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας και οι μοριακές τεχνικές για τη διάγνωση της εφαρμόζονται σε επίπεδο DNA, RNA και πρωτεϊνών. Η κλασική κυτταρογενετική μέθοδος μπορεί να δώσει μια αρχική εικόνα του καρυότυπου του ασθενούς ενώ τεχνικές υβριδισμού όπως FISH, HM-FISH και RT-PCR παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία και είναι ιδανικές για την ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου σε μεταθεραπευτικό στάδιο. Στη παρούσα ανασκόπηση καταγράφονται οι πιο κοινές διαγνωστικές μέθοδοι και συγκρίνονται ως προς την ειδικότητα και την ευαισθησία τους. **Λέξεις κλειδιά:** ΧΜΛ, MRD, λευχαιμία, μοριακή διαγνωστική, FISH, RT-PCR. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (2):120-125.**

Εισαγωγή - Μοριακή Παθογένεση της ΧΜΛ

Η συχνότητά της ΧΜΛ φθάνει τους 1-2 ανά 100000 ανθρώπους με αναλογία Α:Θ = 1.3 - 1.4:1 και αποτελεί το 15-20% των λευχαιμιών στους ανθρώπους¹. Κυτταρογενετικά, η ΧΜΛ χαρακτηρίζεται από το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας (Ph). Το Ph είναι το 22^ο χρωμόσωμα, κοντότερο όμως από το φυσιολογικό όπως προκύπτει μετά από αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 [t(9;22)]^{2,3}. Συγκεκριμένα, η χρωμοσωμική αυτή μετάλλαξη ενώνει το 5' άκρο του γονιδίου BCR με το 3' άκρο του ογκογονιδίου ABL. Τα σημεία διάσπασης στο ABL εντοπίζονται στο πρώτο και δεύτερο ιντρόνιο ενώ στο BCR διακρί-

Εργαστήριο Γονιδιακής Έκφρασης, Σύγχρονων Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Μεθοδολογιών, Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Δήμητρας 19, 68100 Αλεξανδρούπολη. ¹Διεύθυνση Υπεύθυνου Συγγραφέα Τηλέφωνο: 25510-84038, Φαξ: 25510-84037, Email: rmsandal@mbg.duth.gr

νονται τρία τέτοια σημεία: το σημείο M οπότε προκύπτει πρωτεΐνη των 210kD (p210), το σημείο m οπότε προκύπτει πρωτεΐνη των 190kD (p190) και το σημείο μ οπότε προκύπτει πρωτεΐνη των 230kD (p230)⁴. Παρόλο που η p210 εμφανίζεται στη πλειονότητα των περιπτώσεων ΧΜΛ ωστόσο έχει αποδοθεί λευχαιμογόνος ικανότητα και στις τρεις πρωτεΐνες λόγω της δραστηριότητας κινάσης της τυροσίνης που διατηρεί το 3' άκρο της πρωτεΐνης ABL⁵.

Αποτέλεσμα της χιμαιρικής πρωτεΐνης είναι η απορύθμιση βιοχημικών μονοπατιών επαγωγής μηνυμάτων όπως JAK/STAT, RAS/RAF, κινάσης του JUN, MYC και τελικά ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των μεταλλαγμένων κυττάρων^{6,7}.

Οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της ΧΜΛ εφαρμόζονται τόσο σε επίπεδο DNA (PCR, FISH, Southern blot, chromosome painting) όσο και σε επίπεδο RNA (Northern blot, RT-PCR). Τεχνικές επίσης εφαρμόζονται και σε πρωτεϊνικό επίπεδο (Western blot, ανοσοκατακρήμνιση).

Η θεραπεία που υφίσταται ο ασθενής με ΧΜΛ σήμερα περιλαμβάνει χορήγηση υδροξουρίας ή βουσουλφάνης, ιντερφερόνη-α και μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ωστόσο, η ΧΜΛ αποτέλεσε και την πρώτη προσπάθεια μοριακά στοχευμένης θεραπείας με την ένωση STI571 (που κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Glivec™).

Εργαστηριακή διάγνωση της ΧΜΛ

Κυτταρογενετική (καρυότυπος)

Η κυτταρογενετική χρησιμοποιείται για την εύρεση του ποσοστού των Ph⁺ μεταφασικών κυττάρων στο μυελό των οστών τόσο κατά την εξέλιξη της νόσου όσο και μετά από θεραπεία. Ανιχνεύει περίπου το 90% των ασθενών ΧΜΛ κατά τη στιγμή της διάγνωσης ενώ ένα 5% αφορά συγκαλυμμένες μετατοπίσεις (masked translocations) που είναι ανιχνεύσιμες με άλλες μοριακές τεχνικές όπως FISH και RT-PCR⁸.

Τυπικά, η κυτταρογενετική μέθοδος εξετάζει 25 - 30 μεταφάσεις ανά δείγμα. Ο περιορισμός αυτός δίνει στη μέθοδο πολύ μικρή ευαισθησία για την ανίχνευση υπολειμματικής νόσου (ανιχνεύει μόνο 3 - 4% των Ph⁺ κυττάρων). Ωστόσο η κυτταρογενετική έχει το πλεονέκτημα της ταυτόχρονης ανίχνευσης δευτερευόντων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, που ενδέχεται να έχουν προγνωστική σημασία για την εξέλιξη της νόσου και ιδιαίτερα της μετάπτωσή της σε οξεία μορφή^{8,9}.

Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)⁸

Η τεχνική αυτή είναι η πιο ευαίσθητη διότι ανιχνεύει το 95% των περιπτώσεων ΧΜΛ (ακόμα και το 5% που διαφεύγει της κυτταρογενετικής). Σε σχέση με τη PCR μπορεί να ανιχνεύσει και σπάνιες περιπτώσεις μετατοπίσεων, όπου τα σημεία διάσπασης στα χρωμοσώματα εντοπίζονται έξω από τα όρια των εκκινητών.

Η FISH μελετά 200 - 500 πυρήνες (μεσοφασικούς ή μεταφασικούς) και επομένως η ποσοτικοποίηση των λευχαιμικών κυττάρων είναι πιο ακριβής από την κυτταρογενετική, ιδίως στη μεταθεραπευτική φάση όπου ο αριθμός των κυττάρων αυτών είναι μικρός. Επίσης, το γεγονός ότι δεν απαιτείται οστεομυελική παρακέντηση για τη λήψη δείγματος μυελού των οστών (αφού η τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί σε δείγμα περιφερικού αίματος) κάνει την όλη διαδικασία λιγότερο επώδυνη. Ωστόσο ο αριθμός των BCR-ABL θετικών

πυρήνων που καθορίζεται με FISH στο περιφερικό αίμα φαίνεται να είναι μικρότερος από τον αντίστοιχο αριθμό στο μυελό των οστών.

Τέλος, το σχετικά σημαντικό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στη πρώτη γενιά της τεχνικής έχει πλέον απαλειφθεί με τη τελειοποίηση της τεχνολογίας σήμανσης των ιχνηθετών.

Hypermetaphase FISH (HM-FISH)¹⁰

Οι Seong και οι συνεργάτες του περιέγραψαν τη μέθοδο της HM-FISH, η οποία συνδυάζει μια ειδική επεξεργασία των μεταφάσεων με κολσεμίδη (N-methyl-N-deacetyl-colchicine) και FISH. Η κολσεμίδη αναστέλλει την έξοδο των διαιρούμενων κυττάρων από τη μετάφαση. Έτσι η τεχνική αυτή αναλύει μεγάλο αριθμό μεταφάσεων πετυχαίνοντας αυξημένη ευαισθησία σε σχέση με τη κλασική κυτταρογενετική. Συνεπώς η ποσοτικοποίηση είναι πιο ακριβής.

Η τεχνική HM-FISH χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου και διαφορών στη συχνότητα των Ph⁺ κυττάρων, στα διάφορα στάδια θεραπείας, σε σχέση με τη κυτταρογενετική. Η επίδραση 0.1 μg/ml κολσεμίδης στην καλλιέργεια για 24 ώρες επιφέρει τη συλλογή έως και 500 μεταφάσεων ανά δείγμα. Οι μεταφάσεις αυτές περιλαμβάνουν υπερσυμπυκνωμένα χρωμοσώματα που αν και είναι ακατάλληλα για κυτταρογενετική μελέτη ωστόσο είναι ιδιαίτερα εύχρηστα στην HM-FISH. Η δυνατότητα λήψης μεγάλου αριθμού μεταφάσεων με το πρωτόκολλο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντική, κυρίως στη περίπτωση θεραπείας με IFN-α ή άλλου είδους χημειοθεραπεία όπου τα ελάχιστα μεταφασικά κύτταρα κάνουν την εφαρμογή κλασικής κυτταρογενετικής αδύνατη.

Συμπερασματικά, η τεχνική HM-FISH είναι αξιόπιστη για την ανίχνευση των Ph⁺ κυττάρων στο μυελό των οστών και μάλιστα όταν αυτά βρίσκονται σε πολύ περιορισμένο αριθμό, οπότε και δεν ανιχνεύονται με τη κλασική μεθοδολογία της κυτταρογενετικής.

Ποιοτική RT-PCR

Η τεχνική αυτή θεωρείται η πιο ευαίσθητη για την διάγνωση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου αφού ανιχνεύει 1 λευχαιμικό ανάμεσα σε 10⁴ - 10⁶ φυσιολογικά κύτταρα⁸. Δεν απαιτείται κύτταρα που υφίστανται κυτταρική διαίρεση οπότε το δείγμα μπορεί να προέρχεται από το περιφερικό αίμα

(τα ποιοτικά αποτελέσματα είναι εξίσου αξιόπιστα με αυτά από δείγμα μυελού των οστών)^{11,12}. Επίσης, μοναδικό πλεονέκτημα της τεχνικής είναι ο καθορισμός του p190 ή p210 προϊόντος λόγω ειδικότητας των εκκινητών, χωρίς ακόμα να έχει προσδιοριστεί η προγνωστική αξία της δυνατότητας αυτής⁸.

Η RT-PCR είναι περισσότερο επιρρεπής σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα από τη FISH λόγω του ότι σε σπάνιες περιπτώσεις ΧΜΛ τα σημεία διάσπασης στα χρωμοσώματα μπορεί να πέφτουν έξω από τα όρια των εκκινητών⁸. Τεχνικές δυσκολίες εντοπίζονται και κατά την απομόνωση του RNA όπου μπορεί να επέλθει αποικοδόμηση του μορίου. Ακόμα, η τεχνική αυτή είναι λιγότερο ειδική σε σχέση με την κυτταρογενετική και τη FISH, κυρίως εξ' αιτίας της εύκολης μόλυνσης αρνητικών δειγμάτων. Η πιθανότητα αυτή των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων δεν επιτρέπει στην RT-PCR να είναι από μόνη της ικανοποιητική ως διαγνωστικό τεστ για τη ΧΜΛ⁸.

PCR φωλιάς (nested-PCR)

Στην PCR φωλιάς εκτελούνται δύο αντιδράσεις, στις οποίες χρησιμοποιείται από ένα ζεύγος εκκινητών. Το ζεύγος των εκκινητών στη δεύτερη αντίδραση είναι πιο ειδικό για την αλληλουχία που επιθυμούμε να ενισχύσουμε. Για το λόγο αυτό, η PCR φωλιάς είναι περισσότερο αξιόπιστη.

Ποσοτική RT-PCR

Η ποσοτική RT-PCR (Q-RT-PCR) έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα παρόμοια με την ποιοτική RT-PCR έναντι της κυτταρογενετικής και της FISH. Ωστόσο, μοναδικό της πλεονέκτημα είναι η ποσοτικοποίηση του μηνύματος BCR-ABL για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία, αφού έχει δειχθεί ότι ασθενείς με αυξανόμενο ποσοστό BCR-ABL μηνύματος κατά την πορεία της νόσου έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής από αυτούς με σταθερά μειούμενο μήνυμα^{13,14,15}. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ευαισθησία της και το ότι δεν απαιτεί δείγμα μυελού των οστών αλλά περιφερικού αίματος την κάνει ιδανική στην ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου⁸.

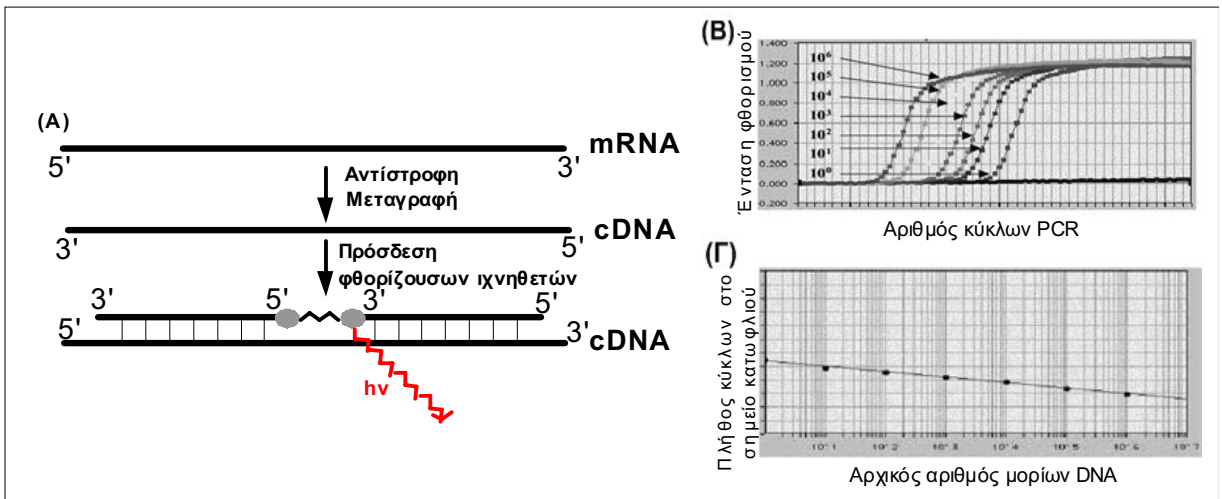
Η Q-RT-PCR μπορεί να διεξαχθεί με ποικίλους τρόπους⁸: α) Με ποσοτική σύγκριση του προϊόντος της PCR με ένα γονίδιο αναφοράς μετά από ηλεκτροφόρηση. Το πρωτόκολλο αυτό εκτός του ότι απαιτεί χρόνο, εργασία και τεχνική

δεξιότητα, παρουσιάζει επίσης και πολύ μικρή επαναληψιμότητα. Αυτό οφείλεται κυρίως στην εκλογή του γονιδίου αναφοράς, στα αντιδραστήρια, στους εκκινητές της PCR και στις συνθήκες της αντίδρασης για την αντίστροφη μεταγραφή και τη PCR. β) Με τη μέτρηση του φθορισμού που παράγεται είτε από χρωστικές που συνδέονται στοιχειομετρικά με δίκλωνο DNA (ds DNA χρωστικές), προϊόν της PCR, είτε φθορίζουσων ιχνηθετών που υβριδίζονται με το DNA (Σχήμα 1). Το πλεονέκτημα της Q-RT-PCR με ds DNA χρωστικές είναι το μικρό κόστος, διότι δεν απαιτεί τη σύνθεση ιχνηθετών συγκεκριμένης αλληλουχίας. Ωστόσο η έλλειψη τέτοιων ιχνηθετών μειώνει την ειδικότητα της τεχνικής, επειδή ο φθορισμός παράγεται ακόμη και από την πρόσδεση σε μη ειδικά προϊόντα της PCR. Αντίθετα, η ειδικότητα της Q-RT-PCR με φθορίζοντες ιχνηθέτες είναι ιδιαίτερα υψηλή. Ωστόσο, ο σχεδιασμός τέτοιων ιχνηθετών εκτός του ότι είναι δαπανηρός, πρέπει επίσης να γίνει με προσοχή ώστε να ικανοποιούνται και άλλα κριτήρια όπως το μήκος των προϊόντων PCR και η ταυτόχρονη αποδιάταξη ιχνηθετών και εκκινητών. Σε όλες τις μεθόδους Q-RT-PCR με χρήση ιχνηθετών, το ποσοστό του φθορισμού είναι ανάλογο με το ποσοστό των προϊόντων της PCR επιτρέποντας την ανάλυση σε πραγματικό χρόνο και μειώνοντας δραματικά την πιθανότητα μόλυνσης των δειγμάτων.

Μικροσυστοιχίες ολιγονουκλεοτιδίων¹⁶

Η τεχνική αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πολλαπλή RT-PCR ώστε να ανιχνευθούν διαφορετικά πρότυπα διάσπασης χιμαιρικών γονιδίων. Οι μικροσυστοιχίες μπορούν να αντικαταστήσουν το Southern blot (τροποποιημένη μορφή) και έτσι η ανίχνευση γίνεται αισθητά ταχύτερη. Επίσης δίνουν τη δυνατότητα μαζικού ελέγχου για μεγάλη ποικιλία χρωμοσωμικών ανωμαλιών (BCR-ABL: p210 και p190, PML/RARA κ.α.). Το γεγονός ότι μπορούν να ανιχνεύουν διαφορετικές εκδοχές του ίδιου χιμαιρικού γονιδίου ενδέχεται να έχει κλινική αξία στην ειδικότερη διάγνωση. Τα αποτελέσματα της τεχνικής, κάτω από αυστηρά σταθερές συνθήκες, μπορεί να είναι επαναλήψιμα και έτσι η ευαισθησία και η ειδικότητα των μικροσυστοιχιών είναι ικανοποιητικές για τον εντοπισμό όλων των γνωστών χρωμοσωμικών ανωμαλιών που σχετίζονται με τις λευχαιμίες.

Οι μικροσυστοιχίες ολιγονουκλεοτιδίων βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Το σημαντικό-



Σχήμα 1. Αρχή της Q-RT-PCR: (Α) Στη περίπτωση των φθορίζουσων ιχνηθετών είναι πολύ κοινή η χρήση δύο ιχνηθετών που υβριδίζονται σε μονόκλωνο DNA και οι οποίοι είναι σημασμένοι με φθοροφόρα, ο ένας στο 3' άκρο και ο άλλος στο 5' άκρο (Light Cycler dual hybridization probes). Οι ιχνηθέτες αυτοί είναι δύο ολιγονουκλεοτίδια με συμπληρωματικές αλληλουχίες για παρακαείμενες θέσεις στο μονόκλωνο DNA. Με τον υβριδισμό των δύο ιχνηθετών (κατά τρόπο κεφαλής - ουράς) στο μόριο στόχο, το φθοροφόρο στο 3' άκρο του ενός ιχνηθέτη διεγείρει τη παραγωγή φθορισμού από το φθοροφόρο στο 5' άκρο του άλλου ιχνηθέτη. (Β) Το ποσοστό του φθορισμού είναι ανάλογο με το ποσοστό των προϊόντων της PCR. Έτσι εξάγεται το διάγραμμα φθορισμού/χρόνου για διαφορετικές αραιώσεις του αρχικού δείγματος DNA. Από το διάγραμμα αυτό υπολογίζεται ο αριθμός κύκλων (κατώφλι) από τον οποίο η αντίδραση αρχίζει να δίνει ανιχνεύσιμο προϊόν (φθορισμός). (Γ) Ο αριθμός αυτός (κατώφλι) συσχετίζεται με την αντίστοιχη αρχική ποσότητα του DNA - στόχου (πριν τη PCR) μέσω μιας πρότυπης καμπύλης αναφοράς αριθμού κύκλων κατωφλιού/αρχικής ποσότητας DNA-στόχου.

τερο μειονέκτημα της τεχνικής είναι ότι απαιτεί πολύ ακριβό εξοπλισμό και ακριβά αναλώσιμα, ενώ δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη τοιπ DNA για ευρεία χρήση στο συγκεκριμένο διαγνωστικό πεδίο.

Συμπεράσματα

Τα συμπερασματικά για την εφαρμογή των παραπάνω μοριακών τεχνικών στην κλινική πράξη συνοψίζονται στον Πίνακα 1:

1. Για την αρχική διάγνωση της ΧΜΛ πρέπει να εφαρμόζεται κυτταρογενετική σε δείγμα μυελού των οστών (για τη διάγνωση του Ph χρωμοσώματος και πιθανών δευτερευόντων χρω-

μοσωμικών ανωμαλιών) σε συνδυασμό με ποιοτική RT-PCR σε δείγμα μυελού των οστών ή περιφερικού αίματος (για τον καθορισμό του σημείου διάσπασης)⁸.

2. Η FISH πρέπει να γίνεται σε δείγμα μυελού των οστών μόνο όταν τόσο η κυτταρογενετική όσο και η RT-PCR δώσουν αρνητικά αποτελέσματα και η κλινική εικόνα του ασθενούς είναι τυπική της ΧΜΛ⁸.
3. Η HM-FISH μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε περίπτωση αιματολογικής κακοήθειας όπου τα εμπλεκόμενα χρωμοσώματα είναι γνωστά και υπάρχουν αντίστοιχοι ιχνηθέτες. Ωστόσο δεν μπορεί να αντικαταστήσει την κλασική κυττα-

Πίνακας 1. Η καταλληλότητα κάθε τεχνικής σε σχέση με το σκοπό της ανάλυσης.

	Ποσοτικοποίηση <i>Ph</i> ⁺ πυρήνων	Εντοπισμός χρωμοσωμικών ανωμαλιών	Προσδιορισμός χιμαιρικού γονιδίου	Ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD)
Καρυότυπος	+	+		
RT-PCR			+	++
FISH	+			+
HM-FISH				++
Ποσοτική PCR	++			+++

ρογενετική μεθοδολογία στον εντοπισμό δευτερευόντων χρωμοσωμικών ανωμαλιών¹⁰.

4. Ακόμη και αν η HM-FISH και η PCR πραγματικού χρόνου είναι αρνητικές, πρέπει να εφαρ-

μόζεται η διαδικασία της RT-PCR φωλιάς (nested RT-PCR), διότι έχει δείξει μεγαλύτερη ευαισθησία⁹.

ABSTRACT

A. IKONOMIDES, R. SANDALTZOPOULOS: **Comperative review of molecular techniques for the diagnosis of CML**

CML is a well-studied case of human leukemia. Molecular techniques for the diagnosis of the disease may be performed on DNA, RNA or protein level. Although it is well-established that typical cytogenetics (karyotyping) describe sufficiently the presence of the translocation t(9;22), molecular biology techniques (FISH, HM-FISH, RT-PCR) present higher sensitivity and are unique for monitoring minimal residual disease (MRD). Here, we review the most common techniques and discuss their sensitivity and specificity. **Key words:** CML, MRD, leukemia, molecular diagnostics, FISH, RT-PCR. **Forum of Clinical Oncology 2 (2):120-125, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al.: Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999, 131:207–219.
- Nowell P, Hungerford D: A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132:1497.
- Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973, 243:290–293.
- Melo JV: The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996, 88:2375–2384.
- Davis RL, Konopka JB, Witte ON: Activation of the c-abl oncogene by viral transduction generates altered c-abl proteins with similar in vitro kinase properties. *Mol Cell Biol* 1985, 5: 204–213.
- Ghaffari S, Daley GQ, Lodish HF: Growth factor independence and BCR/ABL transformation: promise and pitfalls of murine model systems and assays. *Leukemia* 1999, 13:1200–1206.
- Warmuth M, Danhauser-Riedl S, Hallek M: Molecular pathogenesis of chronic myeloid leukemia: implications for new therapeutic strategies. *Ann Hematol* 1999, 78:49–64.
- Lynn Wang Y, Bagg A, Pear W et al: Chronic Myelogenous Leukemia: Laboratory Diagnosis and monitoring. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2001, 32: 97–111.
- Schoch C, Schnittger S, Bursch S et al: Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia* 2002, 16: 53–59.
- Seong D, Hagop M, Kantarjian, Jae Y. et al: Fluorescence In Situ Hybridization for Quantitative Monitoring of Philadelphia Chromosome-Positive Cells in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia During Treatment. *Blood* 1995, 86: 2343– 2349.
- Radich JP, Gehly G, Gooley T et al: Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. *Blood* 1995, 85:2632–2638.
- Verschraegen CF, Talpaz M, Hirsch-Ginsberg CF et al: Quantification of the breakpoint cluster region rearrangement for clinical monitoring in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995, 85:2705–2710.
- Lin F, van Rhee F, Goldman JM et al: Kinetics of increasing BCR-ABL transcript numbers in chronic myeloid leukemia patients who relapse after bone marrow transplantation. *Blood* 1996, 87:4473–4478.
- Lion T, Gaiger A, Henn T et al: Use of quantitative polymerase chain reaction to monitor residual disease in chronic myelogenous leukemia during treatment with interferon. *Leukemia* 1995, 9:1353–1360.
- Hochhaus A, Reiter A, Saussele S et al: Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing

remission. *Blood* 2000, 95:62–66.

16. Nasedkina T, Domer P, Zharinov V et al: Identification of chromosomal translocations in leuke-

mias by hybridization with oligonucleotide microarrays. *Haematologica* 2002, 87:363-372.

Βέλτιστη χειρουργική και συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με τοπικοπεριοχικό γαστρικό καρκίνο

Γ. Πενθερουδάκης

Επιδημιολογία

Το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου είναι μια κακοήθεια της οποίας η επίπτωση βαίνει μειούμενη στις βιομηχανικά αναπτυγμένες κοινωνίες τα τελευταία 50 έτη¹. Αποτελεί το 10% των νέων περιπτώσεων καρκίνου ετησίως και προκαλεί 12% των κακοήθων θανάτων στις αναπτυγμένες χώρες. Η επίδοση αυτή το κατατάσσει στις χώρες αυτές στην 8^η θέση των πλέον θανατηφόρων όγκων του ανθρώπου². Μολονότι η συνολική επίπτωση του γαστρικού καρκίνου κυμαίνεται από 5 ως 15 νέες περιπτώσεις σε 100.000 γενικού πληθυσμού, η επίπτωση του εγγύς αδενοκαρκινώματος (καρδιοοισοφαγικής συμβολής και καρδίας στομάχου) αυξάνεται σταθερά. Από 20% των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου στο πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα, αντιπροσωπεύει πλέον στον 21^ο αιώνα το 30-50% των περιπτώσεων. Σε αντίθεση με τις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες, το καρκίνωμα του στομάχου εξακολουθεί να αποτελεί συχνή κακοήθεια στις αναπτυσσόμενες περιοχές του πλανήτη, γεγονός που εξηγεί την 3^η θέση που κατέχει στις αιτίες κακοήθων θανάτων παγκοσμίως. Επιπρόσθετα, φαίνεται να είναι ενδημικό σε περιοχές όπως η Άπω και Μέση Ανατολή, η Ανατολική Ευρώπη, η Καραϊβική και χώρες της Λατινικής Αμερικής όπου η επίπτωση φτάνει τις 50-70 νέες περιπτώσεις ετησίως σε 100.000 πληθυσμού³.

Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων. Διεύθυνση Γ. Πενθερουδάκης, Γραμματεία Ογκολογικής Κλινικής, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, 45110 Ιωάννινα. Τηλ-φαξ 26510-99394, e-mail: avassou@otenet.gr

Η σταδιοποίηση της νόσου περιγράφεται με το TNM σύστημα το οποίο αναθεωρήθηκε πρόσφατα⁴. Ενώ τα στάδια T1-4 παραμένουν αμετάβλητα, τα αντίστοιχα N1-3 περιγράφουν πλέον αριθμό διηθημένων τοπικοπεριοχικών λεμφαδένων και όχι εντόπισή τους (Πίνακας 1). Ανάμεσα στις πολυάριθμες διαφορές που παρατηρούνται στην επιδημιολογία, διάγνωση, θεραπεία και πρόγνωση του γαστρικού καρκίνου μεταξύ Δύσης και Ιαπωνίας, η συχνότητα διάγνωσης ασθενών με πρώιμη νόσο είναι μία. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι ένας γαστρικός όγκος T1-2 N0 M0 αποτελεί πρώιμη νόσο με ικανοποιητική 5ετή επιβίωση 60-75% μετά από γαστρεκτομή⁵. Δυστυχώς, ασθενείς με πρώιμους όγκους συνιστούν <10% των περιπτώσεων στην Δύση σε αντίθεση με το 40-60% των περιπτώσεων στην Ιαπωνία, διαφορά που οφείλεται σε διαφορές screening και πιθανώς γενετικές. Οι ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο στομάχου αποτελούν μια ευρύτερη ομάδα που περιλαμβάνει νόσο T1-4 N1-

Πίνακας 1. TNM ταξινόμηση 2002

Περιγραφή	
T1	Διήθηση βλεννογόνου-υποβλεννογονίου χιτώνα
T2	Διήθηση μυϊκού χιτώνα-υπορογονίου
T3	Διήθηση ορογόνου χιτώνα
T4	Διήθηση παρακειμένων οργάνων
N	
N1	Ως 6 διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
N2	7-15 διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
N3	>15 διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
M	
M0	Χωρίς μακρινές μεταστάσεις
M1	Μακρινές μεταστάσεις παρούσες

Πίνακας 2. Πενταετής επιβίωση ασθενών με γαστρικό καρκίνο κατά στάδιο σε ΗΠΑ και Ιαπωνία.

	ΗΠΑ 1982-1987	Ιαπωνία 1971-1985
Στάδιο I	(18%) 50%	(46%) 91%
Στάδιο II	(16%) 29%	(12%) 72%
Στάδιο III	(36%) 13%	(21%) 44%
Στάδιο IV	(30%) 3%	(20%) 9%

Εντός παρένθεσης το ποσοστό αρρώστων που διαγιγνώσκονται στο αντίστοιχο στάδιο επί του συνόλου των περιπτώσεων.

3 Μ0 και συνιστούν την πλειοψηφία στην Ιαπωνία (80%) αλλά μόλις 50-60% των περιπτώσεων στην Δύση. Επιπρόσθετα εντυπωσιακές διαφορές υπάρχουν και στην έκβαση των ασθενών σε όλα τα στάδια της νόσου (Πίνακας 2)⁶. Στην Δύση, από τους αρρώστους με εντοπισμένο καρκίνο στομάχου που θα υποστούν δυναμικά θεραπευτική γαστρεκτομή, η πλειοψηφία θα βιώσει υποτροπή της κακοήθειας ταυτόσημη με ανίατη νόσο. Στο σύνολο των υποτροπών, 50% θα είναι τοπικοπεριοχικές μόνο, 25% απομακρυσμένες μόνο και 25% τόσο τοπικοπεριοχικές όσο και απομακρυσμένες⁷. Αυτό σημαίνει ότι στοιχείο τοπικοπεριοχικής νόσου υπάρχει στο 75% και στοιχείο μεταστατικής νόσου στο 50% του συνόλου των υποτροπών του γαστρικού καρκίνου. Τα ζοφερά αυτά επιδημιολογικά στοιχεία καταδεικνύουν την αναγκαιότητα τόσο βελτίωσης του τοπικού ελέγχου του γαστρικού καρκίνου όσο και αποστείρωσης μικρομεταστατικών εστιών κατά την αρχική διάγνωση εντοπισμένης κακοήθειας.

Χειρουργική θεραπεία

Μετά το στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση, η χειρουργική εκτομή είναι η επόμενη διαφοροποίηση μεταξύ Δυτικής και Ιαπωνικής πρακτικής. Στην Δύση οι περισσότεροι ασθενείς υφίστανται D0 (εκτομή όλου ή τμήματος του στομάχου με τον όγκο χωρίς εκτομή περιγαστρικών λεμφαδένων) ή D1 (εκτομή όλου ή τμήματος του στομάχου με τον όγκο και αφαίρεση περιγαστρικών λεμφαδένων πρώτης βαθμίδας) επέμβαση. Σαφώς η D0 εκτομή είναι ανεπαρκής τοπική θεραπεία καθώς ουσιαστικά αφήνει υπολειμματική νόσο *in vivo*, λόγος για τον οποίο το σπάνια χειρουργικής θεραπείας στην Δύση είναι η D1 εκτομή με αφαίρεση τουλάχιστον 15 περιγαστρικών λεμφαδένων⁸. Αντιθέτως στην Ιαπωνία το σπάνια εγχείρησης είναι η D2 εκτομή κατά την οποία εξαιρούνται όλο ή τμήμα του στομάχου με τον όγκο και οι λεμφαδένες πρώτης βαθμίδας

(περιγαστρικοί) και δεύτερης βαθμίδας (άξονας κοιλιακής αρτηρίας και κοινής ηπατικής, αριστεράς γαστρικής και σπληνικής), μετά την τεκμηρίωση καλύτερου τοπικού ελέγχου νόσου και ανώτερης επιβίωσης σε ιαπωνικές σειρές ασθενών⁹. Γνωστή είναι η παρατήρηση και από Δυτικές σειρές ασθενών ότι όσο περισσότεροι λεμφαδένες αφαιρούνται τόσο συχνότερα ανευρίσκεται νεοπλασματική διήθηση με αποτέλεσμα την υπερσταδιοποίηση της νόσου μέχρι τον αριθμό-ουδό των 30 εξαιρεθέντων λεμφαδένων. Όταν επιτελείται D2 εκτομή, 50% των ασθενών έχουν τους λεμφαδένες της δεύτερης βαθμίδας διηθημένους⁸. Συνεπώς η D2 εκτομή φαίνονταν να είναι μια λογική και ελκυστική χειρουργική προσέγγιση η οποία έπρεπε να αποδείξει και στην Δύση ότι τεκμηρίωσε στην Άπω Ανατολή.

Η θνητότητα και νοσηρότητα της D1 επέμβασης στην Δύση είναι 1-5% και 15-20% αντίστοιχα, ενώ η θνητότητα της D2 λεμφαδενοεκτομής κυμαίνεται από <1% στην Ιαπωνία σε 10-13% στην Δύση¹⁰! Η πρώτη σύγκριση μεταξύ D1 και D2 γαστρεκτομής στον Δυτικό κόσμο έγινε το 1999 από τον Cuschieri *et al* σε τυχαίοποιημένη μελέτη 400 ασθενών του MRC¹¹. Η 5ετής επιβίωση στα δύο σκέλη ήταν ταυτόσημη (35% και 33%). Μια μεγαλύτερη Ολλανδική μελέτη τυχαίοποίησε 996 ασθενείς μεταξύ D1 και D2 εκτομής και ανέφερε το 1999 πανομοιότυπη 5ετή επιβίωση 45% και 47%¹². Η περιεγχειρητική θνητότητα ήταν αυξημένη για την D2 εγχείρηση (10% έναντι 6%), όπως και η νοσηρότητα (40% έναντι 25%). Σε ανάλυση υποομάδων φάνηκε ότι άρρωστοι με N2 λεμφαδενοπάθεια (δεύτερης βαθμίδας) ωφελούνταν από την D2 εκτομή καθώς είχαν 10ετή επιβίωση 23% έναντι 0% για τους N2 αρρώστους που υπέστησαν μόνο D1 εκτομή. Δυστυχώς η υποομάδα αυτή αρρώστων με μικροσκοπικά διηθημένους λεμφαδένες δεύτερης βαθμίδας δεν είναι δυνατόν να αναγνωριστεί προεγχειρητικά με οποιονδήποτε τρόπο. Συμπερασματικά, η D2 εκτομή δεν βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με γαστρικό καρκίνο στην Δύση λόγω της αυξημένης εγχειρητικής θνητότητας, του γεγονότος ότι πιθανώς άρρωστοι με λεμφαδενοπάθεια πρώτης βαθμίδας δεν την χρειάζονται και τέλος λόγω της ύπαρξης μικρομεταστάσεων σε απομακρυσμένες εντοπίσεις, πρόβλημα που δεν ελέγχει η χειρουργική θεραπεία. Σε αντίθεση με την Δύση, οι Ιάπωνες τυχαίοποίησαν 520 αρρώστους με γαστρικό καρκίνο σε μελέτη D2 έναντι D4 εκτομής. Η τελευταία είναι επέμβαση διάρκειας 8-9 ωρών που απαιτεί μετεγχειρητική νοσηλεία 6 εβδομά-

δων. Εξαιρούνται και οι παραορτικοί λεμφαδένες, ενώ η αναφερόμενη εγχειρητική θνητότητα είναι μόλις 1%! Αποτελέσματα της μελέτης αναφέρονται το 2005 αλλά το χάσμα μεταξύ θεραπευτικών πρακτικών Ιαπωνίας-Δύσης πλαταίνει με την είσοδο στον νέο αιώνα.

Συμπληρωματική (adjuvant) μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

Η συμπληρωματική μετεγχειρητική χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε τα τελευταία 30 έτη σε πλήθος τυχαίοποιημένων μελετών χημειοθεραπείας έναντι παρατήρησης, οι περισσότερες εκ των οποίων δεν ανέδειξαν όφελος επιβίωσης. Το μειονέκτημα τέτοιων κλινικών δοκιμών είναι η έλλειψη στατιστικής ισχύος να αποκλείσουν την null hypothesis (έλλειψη οφέλους) λόγω του μικρού αριθμού ασθενών για την ανίχνευση μέτριας βελτίωσης της επιβίωσης. Την λύση στο πρόβλημα έδωσαν στο μέτρο του δυνατού οι μετα-αναλύσεις, σύνθεση πολλών μικρότερων δοκιμών φάσεως III με αποτέλεσμα την αύξηση του πληθυσμού αρρώστων και της στατιστικής ισχύος. Η πρώτη μετα-ανάλυση διενεργήθηκε από τον Hermans et al το 1993, περιελάμβανε 11 τυχαίοποιημένες μελέτες και στην αρχική δημοσίευση απέτυχε να αποδείξει ύπαρξη οφέλους από την χημειοθεραπεία (Hazard ratio HR 0.88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 0.78-1.08)¹³. Κατά περίεργο τρόπο, το 1994 οι ίδιοι ερευνητές ισχυρίστηκαν ότι σε νέα ανάλυση των δεδομένων τους με το ίδιο follow-up ασθενών βρήκαν HR 0.82 (95% CI 0.68-0.97), εύρημα που υποδηλώνει βελτίωση της επιβίωσης από την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία¹⁴. Κατά την επαναληπτική ανάλυση των δεδομένων εισήγαγαν και δύο τυχαίοποιημένες μελέτες που δεν είχαν περιληφθεί στην αρχική μετα-ανάλυση. Πάραυτα, το αποτέλεσμα αυτό δημοσιεύτηκε μόνο υπό μορφή γράμματος (addendum) και ως εκ τούτου δεν έτυχε αποδοχής. Το 1999 οι Earl et al ανέλυσαν 13 μελέτες φάσεως III που εξελίχθηκαν από το 1980 ως το 1996 μόνο σε χώρες της Δύσης¹⁵. Η "Δυτική" αυτή μετα-ανάλυση απέδωσε HR 0.94 (95% CI 0.89-1.00), αποτέλεσμα που δεν αποδεικνύει όφελος επιβίωσης από την χημειοθεραπεία έναντι παρατήρησης. Ανάλυση υπο-ομάδων όμως έδειξε βελτίωση της επιβίωσης στις μελέτες στις οποίες άνω των 2/3 των ασθενών είχαν N+ γαστρικό καρκίνωμα ή σε μελέτες όπου η συμπληρωματική θεραπεία περιείχε 5FU/ανθρακυκλίνη. Μια τρίτη Σκανδιναβική μετα-ανάλυση 21 μελετών από το

1969 ως το 1996 επιβεβαίωσε αυτό που είναι ήδη γνωστό στην ιατρική κοινότητα, τις διαφορές της κακοήθειας αυτής σε Δύση και Ιαπωνία¹⁶. Μολονότι το HR για όλες τις μελέτες ήταν 0.84 (95% CI 0.74-0.96, οριακή σημαντικότητα), οι μελέτες της Δύσης απέδιδαν HR 0.96 (95% CI 0.83-1.12, μη στατιστικά σημαντικό), ενώ οι μελέτες της Άπω Ανατολής HR 0.58 (95% CI 0.44-0.76, σημαντική βελτίωση επιβίωσης με την χημειοθεραπεία). Παράγοντες που πιθανώς ευθύνονται για την διαφορετική επίδραση της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στην Ιαπωνία είναι η D2 γαστρεκτομή, η έναρξη της χημειοθεραπείας από την 1^η μετεγχειρητική ημέρα και η χορήγηση Tegafur per os για 6 μήνες, όπως και άγνωστες γενετικές διαφορές. Μία ακόμα μετα-ανάλυση δημοσιεύτηκε το 2000 από τον Mari et al, αλλά η απήχησή της ήταν περιορισμένη λόγω σημαντικών μεθοδολογικών σφαλμάτων¹⁷. Συγκεκριμένα συμπεριελήφθη η ίδια θετική μελέτη δύο φορές λόγω της ανακοίνωσης ενημερωμένων αποτελεσμάτων σε δύο ημερομηνίες, με αποτέλεσμα το HR να είναι 0.82 (95% CI 0.75-0.89). Η απήχηση της λοιπόν ήταν περιορισμένη.

Αξίζει να τονιστεί ότι σε όλες τις παραπάνω μετα-αναλύσεις (Πίνακας 3) τα σχήματα συμπληρωματικής θεραπείας που αξιολογήθηκαν περιελάμβαναν συνδυασμούς 5FU, ανθρακυκλινών, ανθρασενδιόνων ή νιτροζουριών. Μοντέρνα σχήματα με βάση την πλατίνα δεν έχουν εκτιμηθεί παρά μόνο σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες με σχετικά περιορισμένο αριθμό ασθενών^{18,19}. Και οι δύο αυτές μελέτες δεν έδειξαν ύπαρξη βελτίωσης της επιβίωσης, μολονότι η μία πρότεινε ύπαρξη οφέλους σε αρρώστους με >6 διηθημένους λεμφαδένες (5ετής επιβίωση 42% με χημειοθεραπεία έναντι 22% με παρατήρηση, $p < 0.01$). Σίγουρα η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω στην συμπληρωματική θεραπεία του εκταμέντος καρκίνου στομάχου. Η μελέτη MAGIC (3 κύκλοι ECF πριν και 3 μετά την γαστρεκτομή έναντι άμεσης γαστρεκτομής) ανακοίνωσε βελτίωση επιβίωσης ελεύθερης νόσου με το σκέλος EFS στο ASCO 2003.

Συμπερασματικά οι μετα-αναλύσεις συμπληρωματικής χημειοθεραπείας μετά από γαστρεκτομή στην Δύση ανέδειξαν είτε απουσία οφέλους είτε μικρό όφελος επιβίωσης οριακής στατιστικής σημαντικότητας. Στις "θετικές" μετα-αναλύσεις, το μικρό όφελος επιβίωσης μπορεί να περιγραφεί ως μια απόλυτος μείωση της πιθανότητας υποτροπής της κακοήθειας στα 5 έτη κατά 4% (από 65% σε 61%). Κατά συνέπεια είναι ιδανικό η συ-

Πίνακας 3. Λόγοι σχετικού κινδύνου για υποτροπή ή θάνατο (Hazard ratio) με την χρήση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας έναντι παρατήρησης μετά από γαστρεκτομή για καρκίνο στομάχου σε μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών.

Μετα-ανάλυση	Hazard ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Hermans et al, JCO 1993	0.88	0.78-1.08
Hermans et al, addendum, JCO 1994	0.82	0.68-0.97
Earl et al, EJC 1999	0.94	0.89-1.00
Janunger et al, Acta Oncol 2001		
Όλες	0.84	0.74-0.96
Δύση	0.96	0.83-1.12
Άπω Ανατολή	0.58	0.44-0.76
Mari et al, Ann Oncol 2000	0.82	0.75-0.89

μπληρωματική χημειοθεραπεία να χορηγείται μόνο στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Εκτός μελετών, άρρωστοι < 60-65 ετών ιδιαίτερα με N+ γαστρικό καρκίνο μπορούν να έχουν την δυνατότητα επιλογής μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, αφού ενημερωθούν για το αβέβαιο του οφέλους και την τοξικότητα.

Μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία

Η μετεγχειρητική ή διεγχειρητική ακτινοθεραπεία από μόνη της δεν έχει θέση

στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου γαστρικού καρκίνου όταν έχει λάβει χώρα δυναμικά θεραπευτική γαστρεκτομή με υγιή όρια εκτομής. Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες συνέκριναν μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία έναντι παρατήρησης σε αρρώστους με καρκίνωμα στομάχου και απέτυχαν να ανιχνεύσουν οποιαδήποτε βελτίωση τοπικού ελέγχου της νόσου ή ολικής επιβίωσης^{20,21}. Αντιθέτως, η συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική. Η λογική πίσω από την απόπειρα συνδυασμού των δύο στηρίζεται στην αθροιστική τοξικότητα των δύο θεραπειών για τους πληθυσμούς νεοπλασματικών κυττάρων, ακτινοβιολογικές θεωρήσεις και πρώιμο έλεγχο μικρομεταστατικών εστιών.

Οι πρώτες προσεγγίσεις της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με παράλληλο χορήγηση 5FU έγιναν από τους Dent²² και Moertel²³ στα 1979 και 1984 αντίστοιχα. Μολονότι η δεύτερη μελέτη έδειξε όφελος επιβίωσης, η χημειοακτινοθεραπεία ήταν ιδιαίτερα τοξική, η δε απήχηση τους ήταν περιορισμένη λόγω της ιδιαίτερα πτωχής έκβασης στα δύο σκέλη και του μικρού αριθμού ασθενών. Το 2001 ο Mc Donald εκ μέρους της SWOG τάραξε τα ύδατα με τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης 556 αρρώστων με T2-4 Nany M0 καρκίνω-

μα στομάχου²⁴. Οι άρρωστοι τυχαιοποιήθηκαν σε γαστρεκτομή και παρατήρηση έναντι γαστρεκτομής με 1 κύκλο Mayo 5FU/Leucovorin μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από τοπικοπεριοχική ακτινοθεραπεία 45 Gy με 5FU/Leucovorin στις πρώτες 4 και τελευταίες 3 ημέρες της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και 2 κύκλους Mayo 5FU/Leucovorin μετά το πέρας της. Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία βίωσαν σημαντική τοξικότητα καθώς 35% παραβίασαν το πρωτόκολλο της χημειοακτινοθεραπείας, 54% είχαν μυελοκαταστολή grade Υ 3 και 4, 33% γαστρεντερική τοξικότητα grade 3 και 4, 6% σημαντική νεφρική βλάβη, ενώ υπήρξαν 3 τοξικοί θάνατοι. Παρά την τοξικότητα, η χημειοακτινοθεραπεία βελτίωσε την ολική επιβίωση των αρρώστων (5ετής επιβίωση 40% έναντι 28%, p=0.005). Η ευεργετική επίδραση της οφειλονταν στην μείωση των τοπικοπεριοχικών υποτροπών. Η μελέτη αυτή καθιέρωσε την μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία ως στάνταρ αγωγής για τους αρρώστους με εκταμέν γαστρικό καρκίνωμα στις ΗΠΑ. Η νέα πολυκεντρική μελέτη που διεξάγεται τώρα τυχαιοποιεί αρρώστους σε Mayo ή infusional ECF πριν και μετά ακτινοθεραπεία 50 Gy με παράλληλο συνεχή έγχυση 5FU.

Σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, σοβαρές διαφωνίες ενέσκηψαν στην Ευρώπη για το πραγματικό μήνυμα της μελέτης. Η πλειοψηφία των αρρώστων (54%) στην SWOG κλινική δοκιμή υπέστη D0 εκτομή, μια επέμβαση σαφώς ανεπαρκή καθώς καταλείπει υπολειμματική νόσο στους περιοχικούς λεμφαδένες. Κατά συνέπεια, η βελτίωση της επιβίωσης με την χημειοακτινοθεραπεία μπορεί να χαρακτηριστεί αναμενόμενη αφού κατά πολλούς απλώς αναπληρώνει το έλλειμμα της ανεπαρκούς χειρουργικής αντιμετώπισης. Πραγματικά, η 40% 5ετής επιβίωση των αρρώστων που έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία στην μελέτη SWOG δεν εί-

ναι ανώτερη της 5ετούς επιβίωσης 45% που είχαν οι ασθενείς στην Ολλανδική μελέτη DGCG οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με D1 εκτομή μόνο χωρίς οποιαδήποτε συμπληρωματική αγωγή (Πίνακας 4). Η μελέτη της SWOG μας λέει ότι για τον άρρωστο που αντιμετωπίστηκε με D0 ή Δάγνωστο γαστρεκτομή, η μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο της κακοήθειας και την επιβίωση. Δεν μας λέει όμως αν ο ασθενής που υπέστη επαρκή D1 ή D2 γαστρεκτομή χρειάζεται την συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία ή αν αυτή είναι περιττή και τοξική. Η αναμενόμενη μελέτη της EORTC, που θα τυχαιοποιήσει ασθενείς που έλαβαν D1 εκτομή σε μετεγχειρητική χημειοΑΚΘ ή παρατήρηση, θα απαντήσει το ερώτημα αυτό. Μέχρι τότε, η συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία δεν μπορεί να θεωρηθεί σπάντα αγωγής, τουλάχιστον σε Ευρωπαϊκές χώρες, όπου οι περισσότεροι άρρωστοι υφίστανται επαρκή λεμφαδενοεκτομή (D1).

Εισαγωγική θεραπεία

Η θεωρητική τεκμηρίωση της εισαγωγικής θεραπείας περιλαμβάνει την ανώτερη δραστηριότητα χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας λόγω αδιατάρακτης αιμάτωσης του όγκου, καλύτερη ανοχή, πρώιμο αντιμετώπιση μικρομεταστατικών εστιών και συρρίκνωση πρωτοπαθούς όγκου, δυνατότητα παθολογοανατομικής αξιολόγησης της απάντησης στην εισαγωγική θεραπεία και ανάλογο προσαρμογή της στρατηγικής. Σε αντίθεση με τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου, στον γαστρικό καρκίνο η εισαγωγική χημειοθεραπεία δεν βελτίωσε την επιβίωση σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες έναντι της άμεσης γαστεκτομής²⁵. Τα αποτελέσματα της μελέτης MAGIC θα ρίξουν περισσότερο φως στο πεδίο αυτό. Αντιθέτως, η εισαγωγική ακτινοθεραπεία προ της γαστρεκτομής βελτίωσε την επιβίωση αρρώστων με εντοπισμένο καρκίνωμα στο-

μάχου σε μία Κινέζικη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 370 ασθενών²⁶ και σε δύο Ρωσικές που δημοσιεύθηκαν υπό μορφή abstract μόνο²⁵. Κατά αντίστοιχο τρόπο, η εισαγωγική χημειοακτινοθεραπεία υπόσχεται τουλάχιστον εφάμιλλη δραστηκότητα και καλύτερο προφίλ τοξικότητας από την μετεγχειρητική. Επί του παρόντος μελετάται ευρύτατα στις ΗΠΑ σε μελέτες φάσεως II.

Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία

Η παρατήρηση της υψηλής συχνότητας υποτροπών γαστρικού καρκίνου σε περιτόναιο και ήπαρ έθεσε τις βάσεις για την μελέτη της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Με την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση κυτταροτοξικών με ή χωρίς υπερθερμία, επιτυγχάνεται υψηλή συγκέντρωσή τους στις επιφανειακές στοιβάδες του περιτοναίου και μέσω συστηματικής απορρόφησης, στο ήπαρ. Επτά τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκριναν την συμπληρωματική περιτοναϊκή θεραπεία μετά από γαστρεκτομή έναντι παρατήρησης²⁵. Μολονότι σε δύο από αυτές^{27,28} υπήρξαν ενδείξεις μείωσης των τοπικοπεριοχικών υποτροπών και βελτίωσης της επιβίωσης, τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές και αφορούσαν Ασιάτες ασθενείς. Αντιθέτως κοινός παρονομαστής σε όλες τις μελέτες ήταν η ύπαρξη τεχνικών επιπλοκών και η περίπλοκη φύση της θεραπείας με αποτέλεσμα τοξικότητα για τους ασθενείς, ακόμα και τοξικοί θάνατοι. Μέχρι στιγμής η ενδοπεριτοναϊκή συμπληρωματική θεραπεία πρέπει να περιορίζεται στο πλαίσιο της κλινικής έρευνας.

Επίλογος

Συνολικά στην πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα, η χειρουργική εκρίζωση του γαστρικού καρκίνου εξακολουθεί να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος μιας επιτυχημένης θεραπευτικής στρατηγικής. D1

Πίνακας 4. Επιβίωση ασθενών σε μελέτες SWOG και DGCG

<i>Μελέτη SWOG γαστρεκτομής με ή χωρίς χημειοακτινοθεραπεία</i>	<i>Μελέτη DGCG γαστρεκτομής D1 έναντι D2</i>
5ετής ολική επιβίωση, γαστρεκτομή μόνο 28%	5ετής ολική επιβίωση, D1 γαστρεκτομή 45%
5ετής ολική επιβίωση, γαστρεκτομή + χημειοακτινοθεραπεία 40%	5ετής ολική επιβίωση, D2 γαστρεκτομή 47%
5ετής ελευθέρα νόσου επιβίωση, γαστρεκτομή μόνο 25%	5ετής ελευθέρα νόσου επιβίωση, D1 γαστρεκτομή 37%
5ετής ελευθέρα νόσου επιβίωση, γαστρεκτομή + χημειοακτινοθεραπεία 38%	5ετής ελευθέρα νόσου επιβίωση, D2 γαστρεκτομή 43%

λεμφαδεκτομή φαίνεται να είναι απαραίτητη ενώ επιθετικότερες παρεμβάσεις δεν απέδωσαν στην Δύση. Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία δεν έχει πείσει για την χρησιμότητά της, αλλά νεότερα σχήματα με βάση την πλατίνα δεν έχουν εκτενώς αξιολογηθεί. Δεν είναι γνωστό αν η μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία ωφελεί αρρώστους που έχουν λάβει επαρκή D1 ή D2 επέμβαση, ενώ σίγουρα βοηθά εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με D0 μόνο εκτομή. Η θέση της εισαγωγικής χημειοακτινοθεραπείας μελετάται, ενώ υπάρ-

χει η ελπίδα ότι νέα κυτταροτοξικά όπως οι ταξάνες, η οξαλιπλάτινα και οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης I θα αποδειχθούν περισσότερο δραστικά στην εκρίζωση μικρομεταστατικής νόσου. Προς το παρόν η συμπληρωματική θεραπεία των αρρώστων με πρώιμο καρκίνο στομάχου αναμένει ένα μεγάλο βήμα που θα ανοίξει νέους οριζόντες αισιοδοξίας. Η συνεισφορά του κάθε κλινικού πρέπει να είναι η ενεργός συμμετοχή σε ερευνητικά κλινικά πρωτόκολλα παρά η χάραξη “δαισθητικών” θεραπευτικών στρατηγικών.

ABSTRACT

G. PENTHEROUDAKIS: **Surgical and adjuvant treatment of patients with gastric cancer**

Gastric cancer is still the 3rd leading cause of malignant deaths worldwide despite a declining incidence in developed countries. Surgical resection of whole or part of the stomach with the tumour and at least 15 perigastric lymph nodes (D1) is the standard of care in the West, whereas D2 resection (additional resection of second echelon coeliac axis lymph nodes) failed to improve survival in Western countries, in sharp contrast to the Japanese experience. Adjuvant chemotherapy did not result in survival prolongation in most randomised trials, whereas four meta-analyses suggested either absence of survival benefit or modest survival improvement of marginal statistical significance. Postoperative radiotherapy is not effective while chemoradiotherapy definitely improves survival in patients who only had a D0 resection (no lymphadenectomy performed). The question whether postoperative chemoradiotherapy benefits patients after appropriate surgical management (D1 or D2 resection) is still unanswered and it may well prove to be toxic overtreatment. Intraperitoneal therapy is cumbersome and no firm data support its use outwith clinical trials. Preoperative chemotherapy did not result in superior patient outcome but induction radiotherapy or combined chemoradiotherapy are quite promising. Although modern platinum-based regimens as well as regimens incorporating taxanes, oxaliplatin or topo-I inhibitors have to be studied more extensively, no major breakthrough has been achieved in the adjuvant treatment of locoregional gastric adenocarcinoma. Clinical research is imperative to improve the inferior outcome of Caucasian patients. **Keywords:** Gastric cancer, adjuvant treatment, chemotherapy, radiotherapy. **Forum of Clinical Oncology 2 (2):126-132, 2003.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Physician Data Query. Gastric cancer. Cancer-Net. Available : www.cancer.gov/cancer-information/cancer-type/stomach.
2. Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1994; 20:217-240.
3. Gunderson LL, Donohue JH, Burch PA. Stomach. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. New York: Churchill-Livingstone, 1995:1209-1241.
4. TNM Classification of Malignant Tumours (6th edition), UICC. Hermanek P, Sobin LH, editors. Springer Verlag, Berlin 2002.
5. Middleton G, Cunningham D. Current options in the management of gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6(suppl 1):S17-26.
6. Nakajima T. Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19:570-574.
7. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1357-1362.
8. Hundahl SA. Gastric cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5:129-144.

9. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11:418-425.
10. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347:995-999.
11. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79:1522-1530.
12. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908-914
13. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection of gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11:1441-1447.
14. Hermans J, Bonenkamp H. Meta-analyses need time, collaboration and funding. *J Clin Oncol* 1994; 12:879-880.
15. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35:1059-1064.
16. Janunger KG, Halfstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40(2/3):309-326.
17. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000; 11:837-843.
18. Ducreux M, Nordlinger B, Ychou M, et al. Resected gastric adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5FU-cisplatin (FUP). Final results of the FFCD 8801 trial (abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:241a (abstract 934).
19. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Ann Oncol* 2002; 13:299-307.
20. Hallissey MT, Dunn HA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow up. *Lancet* 1994; 343:1309-1312.
21. Kramling HJ, Wilkowski R, Duhmke E, et al. Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113:211-213.
22. Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44:385-391.
23. Moertel CG, Childs DS, O Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:1249-1254.
24. McDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
25. Earle CC, Maroun J, Zuraw L, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *J Can Chir* 2002; 45(6):438-446.
26. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:929-934.
27. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994; 18:150-155.
28. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995; 19:565-569.

Συγκριτική μελέτη εναλλασσόμενης και σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγος

Χ. Ανδρεάδης¹, Δ. Μίχου¹, Χ. Ηλιοπούλου², Ι. Θωμαΐδης³, Θ. Σιδηράς³, Δ. Μουρατίδου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η συγκριτική μελέτη της δραστικότητας και τοξικότητας δύο ανεξαρτήτων μη τυχοποιημένων πρωτοκόλλων εναλλασσόμενης και σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας (ΧΑΘ) στον προχωρημένο καρκίνο λάρυγγος από πλακώδες επιθήλιο. **Υλικό-Μέθοδοι:** Πενήντα ασθενείς (49 άνδρες, 1 γυναίκα), διάμεσης ηλικίας 60 ετών (διακύμανση 43-73 έτη), με προχωρημένο σταδίου III (8 ασθ) και IV (42 ασθ), ιστολογικώς τεκμηριωμένο καρκίνο λάρυγγος από πλακώδες επιθήλιο, υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο εναλλασσόμενης (21 ασθ) ή σύγχρονης (29 ασθ) ΧΑΘ. Στην εναλλασσόμενη ΧΑΘ, μετά από 2-4 κύκλους εισαγωγικής χημειοθεραπείας με συνδυασμό σισπλατίνης 100 mg/m² (μέρα 1) και φθοριοουρακίλης 1000 mg/m² (μέρες 1-5), στους ασθενείς με πλήρη ή μερική ύφεση ακολουθούσε ακτινοθεραπεία 180-200 cGy ημερησίως μέχρι συμπληρώσεως 65-72 Gy. Στη σύγχρονη ΧΑΘ, η ως άνω ακτινοθεραπεία δινόταν συγχρόνως με καρβοπλατίνη 300 mg/m² ανά 21 μέρες ή πακλιταξέλη 80 mg/m² ανά 7 μέρες. Στο τέλος των πρωτοκόλλων, ασθενείς χωρίς πλήρη ανταπόκριση υποβαλλόταν (όπου ήταν εφικτό) σε λαρυγγεκτομή ή/και λεμφαδενικό τραχηλικό καθαρισμό. **Αποτελέσματα:** Σε όλους τους ασθενείς έγινε εκτίμηση της θεραπευτικής απάντησης, της τοξικότητας και της επίπτωσης στο ελεύθερο νόσου διάστημα (ΕΝΔ) και την ολική διάμεσο επιβίωση (ΟΔΕ). Δεν υπήρξε τοξικός θάνατος. Η συχνότερη τοξικότητα ήταν η στοματίτιδα. Όλες οι grade IV παρενέργειες εμφανίστηκαν σε ασθενείς με σύγχρονη ΧΑΘ. Συνολικώς, σε 31 ασθενείς (62%) επιτεύχθηκε διατήρηση του λάρυγγα. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερο, αλλά όχι στατιστικώς σημαντικό, ποσοστό απαντήσεων στην ομάδα της σύγχρονης ΧΑΘ (82,8% έναντι 66,7%). Η ΟΔΕ όλων των ασθενών ήταν 27 μήνες, χωρίς διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Μετά από μέση παρακολούθηση 44 μηνών, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σύγχρονη ΧΑΘ εμφάνισαν καλύτερο ΕΝΔ (p:0.04) και υψηλότερα ποσοστά διατήρησης του λάρυγγος (p<0.05), αλλά με πιο αυξημένα ποσοστά τοξικότητας. **Συμπεράσματα:** Από τη μελέτη μας φαίνεται ότι η σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία είναι πλέον τοξική, προσδίδει καλύτερο ΕΝΔ και ποσοστά διατηρήσεως του λάρυγγος από την εναλλασσόμενη, χωρίς όμως να υπερέρχει σημαντικώς στα ποσοστά απάντησης και ολικής επιβίωσης. Χρειάζονται τυχοποιημένες μελέτες για την επικύρωση των ανωτέρω αποτελεσμάτων. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (2):133-142.**

¹Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας "Θεαγενείου" Α.Ν. Θεσσαλονίκης, ²Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα "Θεαγενείου" Α.Ν. Θεσσαλονίκης, ³Ω.Ρ.Α. Κλινική "Θεαγενείου" Α.Ν. Θεσσαλονίκης. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Χαράλαμπος

Ανδρεάδης, Παθολόγος-Ογκολόγος, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο "Θεαγένειο", Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2, 57004, Θεσσαλονίκη, FAX: 2310888500, e-mail: elkageba@otenet.gr

Εισαγωγή

Το όφελος της χημειοθεραπείας στην 5-ετή επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου όταν αυτή προστίθεται στην τοπικο-περιοχική θεραπεία έχει μελετηθεί σε μεγάλη μετα-ανάλυση 63 τυχαιοποιημένων μελετών στις οποίες συμπεριλήφθηκαν πάνω από 10000 ασθενείς. Τα ευρήματα συνηγορούν για ένα μικρό (4%), αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος στην 5-ετή επιβίωση από την προσθήκη της χημειοθεραπείας. Διάφορες υποαναλύσεις έδειξαν ότι το μεγαλύτερο όφελος προήλθε από μελέτες στις οποίες η χημειοθεραπεία προστέθηκε στην ακτινοθεραπεία υπό την μορφή εναλλασσόμενης (alternating) ή σύγχρονης (concurrent) χημειοακτινοθεραπείας, ενώ δεν βρέθηκε να υπάρχει όφελος στις μελέτες που η χημειοθεραπεία χορηγήθηκε σαν εισαγωγική (neoadjuvant) ή σαν επικουρική (adjuvant) θεραπεία¹.

Ειδικώς για τον καρκίνο του λάρυγγος, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που δημοσιεύτηκαν την δεκαετία του '90 απέδειξαν ότι η χρήση θεραπευτικών πρωτοκόλλων εναλλασσόμενης χημειοακτινοθεραπείας (εισαγωγική χημειοθεραπεία και ακολούθως ακτινοθεραπεία στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν) είχαν παρόμοια επίπτωση στην επιβίωση σε σύγκριση με την κλασική θεραπεία της εγχείρησης και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο (σταδίου III και IV) καρκίνο λάρυγγος. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν σημαντικό ποσοστό ασθενών στους οποίους επετεύχθη διατήρηση του λάρυγγος (συνολικώς 58% της ομάδος της εισαγωγικής χημειοθεραπείας)^{2,3}. Επιπλέον, η θεραπευτική αυτή προσέγγιση ανέδειξε την σημασία της ποιότητας ζωής στους ασθενείς με καρκίνο λάρυγγος^{2,4}. Πολλές νεότερες ανάλογες μη-τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαίωσαν τις ανωτέρω δύο μελέτες⁵⁻¹⁰.

Σε αντίθεση με τα πρωτόκολλα εναλλασσόμενης χημειοακτινοθεραπείας, ελάχιστες μελέτες σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας έχουν γίνει για τον προχωρημένο λαρυγγικό καρκίνο¹¹⁻¹³. Τα πρωτόκολλα αυτά έδειξαν πολύ υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων (μέχρι 87,5%) και μεγάλο ποσοστό ασθενών στους οποίους διατηρήθηκε ο λάρυγγας (μέχρι 92%). Στην μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη της Intergroup R91-11, στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της εναλλασσόμενης χημειοακτινοθεραπείας σε σύγκριση με την σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία και την απλή ακτινοθεραπεία μετά από λαρυγγεκτομή, αποδείχτηκε ότι η ολική 2ετής και 5ετής επιβίωση δεν είχε στατιστική

διαφορά ανάμεσα στις τρεις θεραπευτικές παρεμβάσεις, αλλά ο τοπικοπεριοχικός έλεγχος της νόσου ήταν καλύτερος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία¹⁴.

Στη μελέτη μας έγινε μια αναδρομική ανάλυση των ανταποκρίσεων, της τοξικότητας, του διαστήματος μέχρι την επιδείνωση και της ολικής επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο λαρυγγικό καρκίνο και εκτιμήθηκε η υποομάδα αυτών στους οποίους επετεύχθη η διατήρηση του οργάνου. Εκτιμήθηκαν δύο ομάδες ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δύο ανεξάρτητα πρωτόκολλα εναλλασσόμενης και σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά της βιβλιογραφίας.

Υλικό και μέθοδοι

Επιλογή ασθενών

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με ιστολογικώς επιβεβαιωμένο καρκίνο του λάρυγγος από πλακώδες επιθήλιο. Κριτήρια επιλογής των ασθενών στην μελέτη ήταν: νόσος σταδίου III και IV (συμφώνως με το σύστημα σταδιοποίησης της International Union Against Cancer-IUAC¹⁵), χωρίς προηγούμενη οποιαδήποτε θεραπεία, ηλικία ≤ 75 ετών, κλινική κατάσταση (performance status-PS) ≤ 2 κατά την κλίμακα ECOG, παρουσία μετρήσιμης νόσου, προσδόκιμο επιβίωσης > 2 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ικανοποιητική καρδιακή λειτουργία, ικανοποιητική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη ορού $< 2\text{mg/ml}$, τρανσαμινάσες ορού χαμηλότερες του τετραπλασίου των φυσιολογικών επιπέδων), η κάθαρση κρεατινίνης να είναι $> 60\text{ml/min}$ (Cockcroft-Gault formula) και να έχουν τιμές λευκών αιμοσφαιρίων $> 4000/\text{mm}^3$, ουδετερόφιλων $> 1500/\text{mm}^3$, Hb $> 10\text{gr/dl}$ και αιμοπεταλίων $> 100000/\text{mm}^3$.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς υποβαλλόταν σε ενδοσκοπική μέτρηση του μεγέθους του λαρυγγικού όγκου, κλινική εκτίμηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων του τραχήλου, πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, μέτρηση ηλεκτρολυτών ορού, γενική ούρων, ΗΚΓ, μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης (Cockcroft-Gault formula), ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία σπλαγχνικού κρανίου και τραχήλου και σπινθηρογράφημα οστών. Όπου ήταν αναγκαίο, γινόταν υπερηχογραφικός έλεγχος, αξονική τομογραφία πνευμόνων ή άλλων ανατομικών δομών. Πριν από κάθε χημειοθεραπευτικό κύκλο και ανά εβδομάδα μετά το πέρας της έγχυσης των

φαρμάκων οι ασθενείς υποβαλλόταν σε αιματολογική και βιοχημική εξέταση.

Θεραπευτικά πρωτόκολλα και τροποποίηση των δόσεων

Η θεραπεία των ασθενών αφορούσε τις εξής θεραπευτικές μεθόδους:

α) *Εναλλασσόμενη χημειοακτινοθεραπεία:* εισαγωγική χημειοθεραπεία και ακολούθως ακτινοθεραπεία. Στο σκέλος της χημειοθεραπείας δινόταν ο συνδυασμός Cisplatin 100 mg/m² τη 1^η μέρα σε 3ωρη έγχυση (μετά προηγούμενη ολονύκτια ενυδάτωση και φόρτιση με μαννιτόλη) και 5-Fluorouracil 1000 mg/m² τις μέρες 1-5 σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, σε κύκλους 21 ημερών. Μετά από τον 2^ο κύκλο γινόταν εκτίμηση της απάντησης' επί πλήρους ανταποκρίσεως οι ασθενείς υποβαλλόταν σε ακτινοθεραπεία. Επί μερικής ανταπόκρισης γινόταν άλλοι 1-2 κύκλοι και ακολούθως -εφ' όσον δεν υπήρχε επιδείνωση- σε ακτινοθεραπεία. Ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην εισαγωγική χημειοθεραπεία υποβαλλόταν σε εγχείρηση λαρυγγεκτομής ή -επί ανάγκης- σε τραχειοστομία και ακολούθως σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία άρχιζε σε διάστημα όχι μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων από την τελευταία χημειοθεραπεία ή από την εγχείρηση. Η ημερήσια δόση ήταν 1,8-2 Gy ημερησίως στον πρωτοπαθή όγκο και σε αμφότερα τα τραχηλικά πεδία, επί 5 μέρες εβδομαδιαίως μέχρι συμπλήρωσεως 65-72 Gy.

β) *Σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία:* δινόταν ακτινοθεραπεία με την ίδια μεθοδολογία, όπως προηγουμένως, με σύγχρονη χορήγηση Carboplatin 300 mg/m² τις μέρες 1, 22, 43 ή Paclitaxel 80 mg/m² ανά 7 μέρες μέχρι συμπληρώσεως της προβλεπόμενης ακτινοθεραπείας.

Σταθερή αντιεμετική αγωγή δινόταν σε όλους τους ασθενείς πριν και κατά την διάρκεια της έγχυσης των κυτταροτοξικών με βάση τον συνδυασμό οντανσετρόνης και δεξαμεθαζόνης. Στους ασθενείς που έπαιρναν Paclitaxel γινόταν προετοιμασία με χορήγηση μεθυλ-πρεδνιζολόνης 16 mg p.o., ρανιτιδίνης 150 mg p.o. και σετιριζίνης 10 mg p.o. 12 και 2 ώρες πριν και 18 ώρες μετά από την χορήγηση του κυτταροστατικού.

Η εκάστοτε χημειοθεραπευτική ώση αναβαλλόταν για 1 εβδομάδα όταν υπήρχε αιματολογική τοξικότητα grade I-III. Σε αιματολογική τοξικότητα grade IV ή στοματίτιδα >grade II γινόταν διακοπή της ακτινοθεραπείας για 1 εβδομάδα και οι δόσεις των φαρμάκων στην επόμενη ώση μειω-

νόταν κατά 50%. Η 5-Fluorouracil μειωνόταν κατά 50% σε περιπτώσεις προηγούμενης βλεννογονίτιδος >grade II. Στις περιπτώσεις ουδετεροπενίας επιτρεπόταν η χορήγηση G-CSF (αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων) για 5 μέρες υποδορίως και σε πτώση της Hb <10 g/ml επιτρεπόταν η χρήση ερυθροποιητίνης 10000 μονάδων υποδορίως, τρεις εβδομαδιαίως, για διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών συγχρόνως με χορήγηση σιδήρου από το στόμα.

Σε διάστημα 4-6 εβδομάδων από το τέλος των πρωτοκόλλων οι ασθενείς υποβαλλόταν σε εκτίμηση της απάντησης στην θεραπεία με κλινική εξέταση, λαρυγγοσκόπηση, βιοψίες λάρυγγος και αξονική τομογραφία σπλαγχνικού κρανίου και τραχήλου. Ασθενείς, οι οποίοι στο τέλος των θεραπευτικών πρωτοκόλλων είχαν υπολειμματική τοπική (ενδολαρυγγική) νόσο υποβαλλόταν σε λαρυγγεκτομή και (όπου χρειαζόταν) σε τραχηλικό χειρουργικό καθαρισμό. Όσοι απαντούσαν με πλήρη κλινική ύφεση έμεναν σε παρακολούθηση με κλινική εξέταση, λαρυγγοσκόπηση και λήψη βιοψιών από ύποπτες αλλοιώσεις του βλεννογόνου του λάρυγγος ανά 2 μήνες και με αξονική τομογραφία σπλαγχνικού κρανίου και τραχήλου και ακτινογραφία θώρακος ανά 4-6 μήνες. Σπινθηρογράφημα οστών γινόταν ανά έτος και λοιπές απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, αξονικές τομογραφίες θώρακος ή κοιλίας, ή μαγνητικό συντονισμό) επί ειδικών κλινικών ενδείξεων.

Κριτήρια απάντησης

Η τοξικότητα της χημειοθεραπείας μετριόταν με βάση τα κριτήρια τοξικότητας κατά WHO¹⁶. Η κλινική εκτίμηση γινόταν στην Ογκολογική Μονάδα του Νοσοκομείου από σταθερή ομάδα ιατρών, στην οποία συμπεριλαμβανόταν ΩΠΛ, Ακτινοθεραπευτές και Παθολόγοι-Ογκολόγοι του Γ' Τμήματος Κλινικής Ογκολογίας του Νοσοκομείου.

Πλήρης ύφεση της νόσου χαρακτηριζόταν η πλήρης κλινική εξαφάνιση της νόσου, διάρκειας τουλάχιστον 4 εβδομάδων, χωρίς εμφάνιση νέων εντοπίσεων και μερική ύφεση η μείωση >50% των μετρήσιμων εντοπίσεων της νόσου, χωρίς εμφάνιση νέων. Βελτίωση θεωρήθηκε η μείωση <50% των μετρήσιμων εντοπίσεων της νόσου χωρίς εμφάνιση νέων εστιών, σταθερή νόσος η παραμονή ίδιας κλινικής εικόνας και επιδείνωση η αύξηση των μετρήσιμων εστιών της νόσου ή η εμφάνιση νέων.

Στατιστική μεθοδολογία

Η μέτρηση της επιβίωσης άρχιζε από την πρώτη μέρα της χημειοθεραπείας. Για την σύγκριση των απαντήσεων χρησιμοποιήθηκε το χ^2 -test μετά διόρθωση κατά Yates. Για την μέτρηση της επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier και για την σύγκριση των επιβιώσεων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία log rank¹⁷. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, έκδοση 8,0.

Αποτελέσματα

Από τον Ιανουάριο 1995 έως τον Δεκέμβριο 2001, στο Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας του "Θεαγνείου" Α.Ν.Θ. μελετήθηκαν συνολικώς 112 ασθενείς με καρκίνο λάρυγγος σταδίων III και IV. Εξ αυτών σε πρωτόκολλο χημειοακτινοθεραπείας μπήκαν συνολικά 50 ασθενείς. Σε πρωτόκολλο εισαγωγικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (εναλλασσόμενη χημειοακτινοθεραπεία) υποβλήθηκαν 21 και στο πρωτόκολλο σύγχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας 29 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών κατά ομάδες φαίνονται στον Πίνακα 1. Όλοι οι ασθενείς

νοσηλεύτηκαν στο Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου "Θεαγένειο", εκτιμήθηκαν χειρουργικώς στην ΩΡΛ κλινική και υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπείες στο Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα του ίδιου Νοσοκομείου. Η πλήρης ανάλυση των θεραπευτικών χειρισμών καταγράφονται στον Πίνακα 2.

Απάντηση στη θεραπεία

Και στους 50 ασθενείς εκτιμήθηκε η απάντηση, η τοξικότητα της θεραπείας, το ελεύθερο νόσου διάστημα (ΕΝΔ) και η διάμεση επιβίωση. Η ολική ανταπόκριση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εναλλασσόμενη χημειοακτινοθεραπεία ήταν 66,7%. Με πλήρη ύφεση της νόσου απάντησαν 11 (52,4%) ασθενείς, με μερική ύφεση 3 (14,3%). Στο τέλος των εισαγωγικών χημειοθεραπειών πλήρη κλινική ανταπόκριση εμφάνισαν 7 (33%) ασθενείς και μερική ανταπόκριση επίσης 7 (33%). Στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι πήραν σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία παρατηρήθηκε συνολική ανταπόκριση 82,8%, με πλήρεις ανταποκρίσεις σε 20 (69%) και μερικές σε 4 (13,8%)

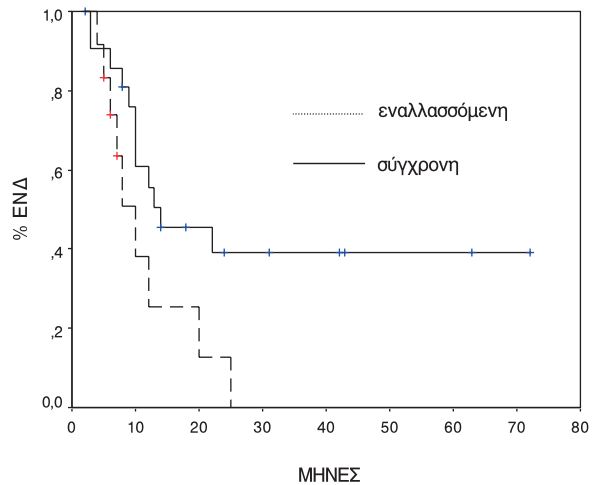
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών ενταγμένων σε πρωτόκολλο διατήρησης λάρυγγος

Χαρακτηριστικό	Είδος Θεραπείας			
	εναλλασσόμενη		σύγχρονη	
	n=21	%	n=29	%
φύλο				
άνδρες	21	100	28	96,5
γυναίκες	0	0	1	3,5
Ηλικία				
διάμεση (έτη)	60		59	
διακύμανση (έτη)	48-73		43-70	
στάδιο				
III	5	23,8	3	10,3
IV	16	76,2	26	89,7
πρωτοπαθής όγκος (T)				
T1	3	14,3	1	3,4
T2	1	4,8	2	6,9
T3	7	33,3	10	34,5
T4	10	47,6	16	55,2
λεμφαδενικές μεταστάσεις (N)				
N0	8	38,1	12	41,4
N1	3	14,3	2	6,9
N2	4	19	8	27,6
N3	6	28,6	7	24,1
διαφοροποίηση όγκου (Grade)				
G1	3	14,3	2	6,9
G2	9	42,9	16	55,2
G3	5	23,8	8	27,6
Gx	4	19	3	10,3

Πίνακας 2. Ανάλυση της θεραπευτικής αγωγής

Είδος θεραπείας	n
Εισαγωγική ΧΜΘ και ΑΚΘ	21
αριθμός εισαγωγικών κύκλων ΧΜΘ	1-4
συνολικός αριθμός κύκλων ΧΜΘ	54
διάμεση τιμή	2,7
Σύγχρονη ΑΚΘ+ΧΜΘ	29
σύγχρονη ΑΚΘ+Carboplatin	20
αριθμός κύκλων Carboplatin	52
διακύμανση κύκλων Carboplatin	1-3
σύγχρονη ΑΚΘ+Paclitaxel	9
αριθμός κύκλων Paclitaxel	53
διακύμανση κύκλων Paclitaxel	5-7

Συντμήσεις: ΧΜΘ; Χημειοθεραπεία, ΑΚΘ; Ακτινοθεραπεία



Σχήμα 2. Ελεύθερο νόσου διάστημα (ΕΝΔ) ασθενών με πρωτόκολλο εναλλασσόμενης έναντι σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας (p=0.04)

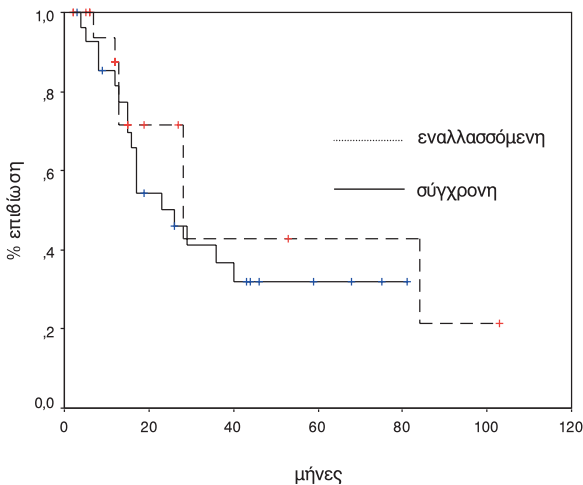
ασθενείς. Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις ολικές απαντήσεις των δύο ομάδων (p=0,959).

Η ολική διάμεση επιβίωση των ασθενών των δύο ομάδων ήταν 28 μήνες (95% CI 10,22-45,78) και 26 μήνες (95% CI 15,74-36,26) αντίστοιχως, Log Rank test, p=0,4516) (Σχήμα 1).

Το διάμεσο ελεύθερο νόσου διάστημα των ασθενών της ομάδας με εναλλασσόμενη χημειοακτινοθεραπεία ήταν 10 μήνες (95% CI 6,18-13,82) και των ασθενών της ομάδας με σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία 14 μήνες (95% CI 0,87-27,13), Log Rank test, p=0.0397 (Σχήμα 2).

Διατήρηση λάρυγγος

Όλοι οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση



Σχήμα 1. Ολική διάμεση επιβίωση όλων των ασθενών με εναλλασσόμενη και σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία (p=0.45)

στα δύο πρωτόκολλα χημειο-ακτινοθεραπείας (31 ασθενείς, 62%) διατήρησαν λειτουργικώς τον λάρυγγά τους. Κατά τον χρόνο της ανάλυσης, και μετά από μέση παρακολούθηση 44 μηνών, 6 (50%) ασθενείς της ομάδος εισαγωγικής χημειοθεραπείας και 3 (13,6%) ασθενείς της ομάδος σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας (p<0.05) υποβλήθηκαν αργότερα σε λαρυγγεκτομή ή τραχειοστομία λόγω υποτροπής της νόσου στον λάρυγγα. Η διάμεση επιβίωση του συνόλου των ασθενών με διατήρηση του λάρυγγος ήταν 26 μήνες (95% CI 10,78-41,22). Η 12μηνη επιβίωση ήταν 75% για την ομάδα εναλλασσόμενης χημειοακτινοθεραπείας και 81,8% για την ομάδα της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας. Τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών που επιβίωσαν 24 μήνες ήταν 25% και 59,1%. Δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά στην 12μηνη και 24μηνη επιβίωση ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Παρενέργειες της θεραπείας

Συνολικώς, οι παρενέργειες grade III και IV εμφανίστηκαν στο 33,3% των ασθενών της εναλλασσόμενης και στο 48,3% των ασθενών της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας (p=0.5). Το κυριότερο πρόβλημα τοξικότητας ήταν η θλεννογονίτιδα, η οποία ήταν πλέον εκσεσημασμένη στην ομάδα ασθενών της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας, 5 ασθενείς (17,2%) της ομάδος αυτής αναγκάστηκαν να διακόψουν το πρωτόκολλο για 7-10 μέρες. Όλες οι τοξικότητες grade IV απο-

ρούσαν ασθενείς της ίδιας ομάδας σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας. Δύο ασθενείς από την ομάδα εναλλασσόμενης χημειοακτινοθεραπείας εμφάνισαν επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής, ο ένας κατά την διάρκεια του 4^{ου} κύκλου εισαγωγικής χημειοθεραπείας και ο δεύτερος κατά τον 3^ο κύκλο. Τα επεισόδια αρρυθμίας ανατάχθηκαν μετά ενδοφλέβιο χορήγηση αμιοδαρόνης και ακολούθως χορηγήθηκε αντιαρρυθμική αγωγή από του στόματος. Δεν επαναλήφθηκε άλλος χημειοθεραπευτικός κύκλος. Οι δύο ασθενείς είχαν ήδη απαντήσει στην εισαγωγική χημειοθεραπεία, ο ένας με μερική και ο δεύτερος με πλήρη κλινική ύφεση και συνέχισαν με ακτινοθεραπεία, χωρίς να επαναληφθεί η αρρυθμία, ούτε άλλο καρδιολογικό πρόβλημα.

Σε ένα ασθενή που υποβαλλόταν σε σύγχρονη ακτινοθεραπεία και Paclitaxel εμφανίστηκαν μέλαινες κενώσεις μετά την 4^η ώση του φαρμάκου και ενώ είχε πάρει ακτινοθεραπευτική δόση 40 Gy. Είχε μέτρια πτώση του αιματοκρίτου (από 37,0 % σε 32,5 %), χωρίς αιμοδυναμικές διαταραχές. Δεν χρειάστηκε μετάγγιση η άμεση γαστροσκόπηση ανέδειξε μικρό ενεργό έλκος 12/δακτύλου. Ο ασθενής δεν είχε θρομβοπενία, ούτε διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Η αιμορραγία αποδόθηκε στην λήψη κορτικοειδών σαν αντιαλλεργικής θεραπείας για την Paclitaxel σε έδαφος ενεργού έλκους. Μετά από διακοπή μιας εβδομάδος, ο ασθενής συνέχισε την ακτινοθεραπεία, χωρίς την σύγχρονη χορήγηση της Paclitaxel.

Πλήρης ανάλυση της τοξικότητας των δύο θεραπευτικών πρωτοκόλλων φαίνονται στον Πίνακα 3.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική εκτίμηση της δραστηριότητας και τοξικότητας δύο ανεξαρτήτων, μη-τυχαιοποιημένων πρωτοκόλλων χημειοακτινοθεραπείας που υλοποιήθηκαν στο κέντρο μας κατά τα έτη 1995-2001. Φαίνεται, ότι ο συνδυασμός χημειο- και ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση των ασθενών με προχωρημένο λαρυγγικό καρκίνωμα είναι ιδιαίτερα δραστήριος. Το ποσοστό πλήρων κλινικών ανταποκρίσεων των ασθενών μας έφτασαν το 62%, επιβεβαιώνοντας πολλές μελέτες με ανάλογο υλικό ασθενών και παρόμοια θεραπευτική παρέμβαση¹⁸⁻²¹. Η δραστηριότητα της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας φάνηκε ισχυρότερη αυτής του πρωτοκόλλου εισαγωγικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (ολικές απαντήσεις 82,8% και 66,7% αντιστοίχως),

χωρίς να υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Επίσης, χωρίς διαφορά βρέθηκε η ολική διάμεσος επιβίωση (26 και 28 μήνες αντιστοίχως). Όμως, το ελεύθερο νόσου διάστημα των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση μετά από σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά έναντι των ασθενών μετά από εισαγωγική χημειοθεραπεία (14 έναντι 10 μήνες, $p=0.0397$). Επίσης, στην ομάδα των ασθενών μετά από σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία παρατηρήθηκε σημαντικώς μικρότερο ποσοστό λαρυγγεκτομών απ' ότι στην ομάδα της εισαγωγικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας.

Τα ανωτέρω αναδρομικά αποτελέσματα συμφωνούν σε αρκετά σημεία με αυτά της Intergroup Trial R91-11¹⁴, παρά το γεγονός ότι το υλικό των δικών μας ασθενών είχε μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών σταδίου IV και το θεραπευτικό πρωτόκολλο είχε σαφείς διαφορές. Στην ανωτέρω μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 547 ασθενείς με προχωρημένο, αλλά εγχειρήσιμο λαρυγγικό καρκίνο εκτιμήθηκε η δραστηριότητα τριών θεραπευτικών τεχνικών. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με δύο κύκλους εισαγωγικής χημειοθεραπείας με συνδυασμό σισπλατίνης 100 mg/m² και φθοριοουρακίλης 1000 mg/m² σε συνεχή έγχυση 120 ωρών, εκτίμηση της απάντησης, τρίτο κύκλο στους ασθενείς με ανταπόκριση και ακολούθως ακτινοθεραπεία. Η ανωτέρω τεχνική συγκρίθηκε με πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας με σύγχρονη χημειοθεραπεία (σισπλατίνη 100 mg/m² τις μέρες 1, 22 και 43) και με ακτινοθεραπεία μόνον. Η ακτινοθεραπευτική δόση και στις τρεις ομάδες ήταν ίδια (70 Gy, με ημερήσια δόση 2 Gy). Τα κυριότερα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι η ολική 2-ετής και 5-ετής επιβίωση δεν είχε στατιστικές διαφορές στις τρεις ομάδες των ασθενών, ο τοπικο-περιοχικός έλεγχος της νόσου ήταν στατιστικώς καλύτερος στους ασθενείς με σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία, η 2-ετής επιβίωση των ασθενών που διατήρησαν τον λάρυγγα ήταν στατιστικώς καλύτερη στην ομάδα ασθενών μετά από σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία συγκρινόμενη με την ακτινοθεραπεία και ότι το ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τον λάρυγγα ήταν στατιστικώς καλύτερο στην ομάδα της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας, απ' ότι στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με εισαγωγική χημειοθεραπεία ή με ακτινοθεραπεία μόνον. Ο αριθμός των λαρυγγεκτομών στα 2 έτη για τις τρεις τεχνικές ήταν 21, 43 και 49 αντιστοίχως.

Πίνακας 3. Τοξικότητες των δύο πρωτοκόλλων εναλλασσόμενης (ομάδα Α) και σύγχρονης (ομάδα Β) χημειοακτινοθεραπείας

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΑ	Grade							
	I		II		III		IV	
	ΟΜΑΔΕΣ (Α; n=21, Β; n=29)							
	A	B	A	B	A	B	A	B
ναυτία-έμετοι	6(28,6)	5(17,2)	7(33,3)	4(13,8)	2(9,5)	-	-	-
αναιμία	4(19)	8(27,6)	2(9,5)	1(3,4)	-	2(6,9)	-	-
λευκοπενία	4(19)	9(31)	3(14,3)	8(27,6)	-	2(6,9)	-	1(3,4)
ουδετεροπενία	3(14,3)	4(13,8)	2(9,5)	6(20,7)	1(4,8)	2(6,9)	-	-
θρομβοπενία	4(19)	7(33,3)	4(19)	3(10,3)	1(4,8)	2(6,9)	-	-
XNA	3(14,3)	-	-	-	-	-	-	-
στοματίτιδα	4(19)	9(31)	5(23,8)	10(34,5)	1(4,8)	3(14,3)	-	1(3,4)
εντερίτιδα	-	-	-	1(3,4)	-	-	-	-
καρδιοτοξικότητα	-	-	-	-	2(9,5)	-	-	-
νευροτοξικότητα	3(14,3)	-	-	-	-	-	-	-
ηπατοτοξικότητα	1(4,8)	-	-	-	-	-	-	-
γαστρορραγία	-	-	-	-	-	-	-	1(3,4)

Σε μια Ιαπωνική μελέτη η Carboplatin σε εβδομαδιαία χορήγηση 100-120 mg/m² χρησιμοποιήθηκε συγχρόνως με ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο λάρυγγος σταδίων II, III και IV. Η εκτίμηση της απάντησης στα 40 Gy έδειξε μείζονες ανταποκρίσεις στο 87,5% των ασθενών, που ήταν συγκριτικά καλύτερο (p<0.01) με αυτό ιστορικού υλικού που είχε αντιμετωπιστεί μόνο με ακτινοθεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ασθενών με διατήρηση λάρυγγος και στις 5ετείς επιβιώσεις των ασθενών που πήραν σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία συγκριτικά με τους ιστορικούς ασθενείς¹³.

Οι Keane και συν¹², μελέτησαν 212 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο λάρυγγος και υποφάρυγγος, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να αντιμετωπιστούν με ακτινοθεραπεία μόνον (50 Gy σε 20 κλάσματα σε 28 μέρες), ή με σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία (25 Gy σε 10 κλάσματα σε 14 μέρες, διακοπή 4 εβδομάδων και ακολούθως ακτινοθεραπεία άλλα 25 Gy σε 10 κλάσματα σε 14 μέρες, μαζί με χημειοθεραπεία με Mitomycin C μέρες 1 και 43 και 5FU σε συνεχή έγχυση τις μέρες 1-4 και 43-46). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 4,4 ετών δεν βρέθηκαν διαφορές στο διάστημα χωρίς τοπική υποτροπή (local relapse-free rate) (p = 0.91), στο διάστημα χωρίς περιοχική υποτροπή (regional relapse-free rate) (p=0.17, adjusted) και στην ολική επιβίωση (p= 0.86).

Σε τρίτη μελέτη σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας, οι Tomićic και συν¹¹ εκτίμησαν την δραστηριότητα της ακτινοθεραπείας 45-70Gy σε συνδυασμό με paclitaxel και carboplatin σε ομάδα 24

ασθενών με σταδίων III και IV λαρυγγικό καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο. Η ολική διάμεση επιβίωση ανήλθε σε 31 μήνες. Σε 18 (75%) ασθενείς διαπιστώθηκε παθολογοανατομική πλήρης ύφεση της νόσου και σε 22 (92%) ασθενείς υπήρξε λειτουργική διατήρηση του λάρυγγος.

Οι τρεις τελευταίες μελέτες έχουν σαφέστερες διαφορές στο υλικό και τις μεθόδους από την δική μας μελέτη και είναι δύσκολη κάθε σύγκριση. Δείχνουν όμως τα υψηλά ποσοστά των απαντήσεων που επιτυγχάνονται με τα πρωτόκολλα σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας, τα υψηλά ποσοστά διατηρήσεως του λάρυγγος, ενώ η επιβίωση δεν δείχνει τάσεις βελτίωσης.

Από την άλλη μεριά, η εμπειρία της βιβλιογραφίας από μελέτες συνδυασμού εισαγωγικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στον προχωρημένο λαρυγγικό καρκίνο είναι μεγαλύτερη. Η πλειονότητα των ερευνητών χρησιμοποιούν τον συνδυασμό σισπλατίνης και φθοριοουρακίλης σε συνεχή έγχυση. Βάση στην σχεδίαση των περισσότερων μελετών εισαγωγικής χημειοθεραπείας είναι η λειτουργική διατήρηση του λάρυγγος μετά από την επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης. Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες τα ποσοστά πλήρων ανταποκρίσεων με την μέθοδο αυτή κυμαίνονται από 30% έως 60%^{6,9,21-23} και τα ποσοστά διατηρήσεως του λάρυγγος από 48% έως 75% των ασθενών^{25,24,13,15,26,9,10}. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες απέδειξαν τα υψηλά ποσοστά διατήρησης του λάρυγγος (50%-62%), αλλά οι επιβιώσεις των ασθενών δεν βελτιώθηκαν συγκριτικώς με την κλασική θεραπεία της εγχείρησης και μετεγχει-

ρητικής ακτινοθεραπείας^{2,3,24}. Σε μετα-ανάλυση αυτών των 3 μελετών από τον Lefebvre στο ASCO 1998, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 602 ασθενείς, αποδείχτηκε στατιστικώς μη σημαντική διαφορά στην επιβίωση (45% για την ομάδα με χειρουργική, έναντι 39% των ασθενών με εισαγωγική χημειοθεραπεία) μετά από διάμεση παρακολούθηση 5,8 ετών. Η διατήρηση του λάρυγγος επιτεύχθηκε τελικώς στο 58% των ασθενών με επιβίωση 5 ετών²⁵. Στην δική μας αναδρομική μελέτη με πλήρη ανταπόκριση στο πρωτόκολλο εναλλασσόμενης χημειοακτινοθεραπείας απάντησε το 52,4% των ασθενών. Η διάμεση επιβίωση έφτασε τους 28 μήνες.

Η διατήρηση του λάρυγγος θεωρείται στόχος σε πολλές μελέτες συνδυασμού ακτινο- και χημειοθεραπείας. Στο υλικό των δικών μας ασθενών το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι διατήρησαν λειτουργικώς τον λάρυγγά τους ήταν 76% από την ομάδα της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας και 57% από αυτήν της εισαγωγικής χημειοθεραπείας (σύνολο 62%), αποτέλεσμα που συναντάται σε πολλές αντίστοιχες μελέτες^{2,3,14,22,23}. Τελικώς, όμως, με την μέθοδο της σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας λιγότεροι ασθενείς μας

υποτροπίασαν ενδολαρυγγικώς, ώστε να υποβληθούν σε λαρυγγεκτομή, αποτέλεσμα που διαπιστώθηκε και στην Intergroup Trial R91-11¹⁴.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήσαμε αποδείχτηκαν ασφαλείς, χωρίς τοξικό θάνατο. Πλέον τοξική και με περισσότερα επεισόδια διακοπών αποδείχτηκε η σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία, κάτι που αναφέρεται και σε άλλες δημοσιεύσεις^{26,27}.

Δεν είναι ακόμη κοινά αποδεκτός ο καταλληλότερος τρόπος αντιμετώπισης του προχωρημένου λαρυγγικού καρκίνου. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις^{19,20} λόγω του μικρού αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών. Εξ άλλου, οι στόχοι των διαφόρων πρωτοκόλλων διατηρήσεως του λάρυγγος έχουν πολλές διαφορές (ανατομική διατήρηση, διατήρηση ομιλίας, κατάποσης, κοκ). Φαίνεται, όμως, ότι μέχρι σήμερα, η σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία δείχνει σημεία υπεροχής στο ελεύθερο νόσου διάστημα, στα ποσοστά επίτευξης διατηρήσεως του οργάνου και στο διάμεσο διάστημα χωρίς λαρυγγεκτομή (laryngectomy-free survival)²⁸. Χρειάζονται όμως περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για να τεκμηριωθούν ασφαλείς κρίσεις.

ABSTRACT

C. ANDREADIS, D. MICHOU, C. ILIOPOULOU, J. THOMAHIDIS, T. SIDIRAS, D. MOURATIDOU: **Comparative study of alternating and concurrent chemoradiotherapy in advanced larynx cancer**

Aim: The study of effectiveness and toxicity of two independent no-randomized protocols of alternating or concurrent chemoradiotherapy (CRT) in patients with advanced squamous cell cancer of the larynx. **Material-Methods:** Fifty patients (49 men, 1 woman), aged 43-73 years (median age 60 years), with advanced, stage III (8 pts) and IV (42 pts), histologically confirmed squamous cell cancer of the larynx, were submitted in a protocol of alternating (21 pts) or concurrent (29 pts) CRT. In the group of alternating CRT, after 2-4 cycles of induction combined chemotherapy with cisplatin 100 mg/m² (day 1) and 5-FU 1000 mg/m² (days 1-5), patients with complete or partial remission underwent radiotherapy 180-200 Gy daily up to completion 65-72 Gy. In the other group of concurrent CRT, the above-mentioned radiotherapy was given simultaneously with Carboplatin 300 mg/m² per 21 days or paclitaxel 80 mg/m² per 7 days. In the end of protocols, patients without complete response were submitted (where it was feasible) to laryngectomy and/or neck lymph node resection. **Results:** All patients were assessed for response, toxicity, progression-free survival (PFS) and overall median survival (OMS). No toxic death was observed. Stomatitis was the more frequent toxicity. Concurrent CRT had higher incidence of grade III and IV side effects. The overall larynx preservation rate was 62%. No statistically important difference in response rate and OMS was found between the two groups. After median follow-up of 44 months, the patients submitted in concurrent CRT showed better PFS (p:0.04) and higher rates of larynx preservation (p<0.05). **Conclusions:** Concurrent compared to alternating CRT seems to be more toxic, showed longer PFS and higher rate of larynx preservation. No differences in response rate and OMS were demonstrat-

ed between the two protocols. Randomized studies are needed to confirm these results.
Forum of Clinical Oncology 2 (2):133-142, 2003.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949-955
2. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 14:273-279
3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34:224-228
4. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:964-971
5. Leon X, Quer M, Orus C, Moran J, Recher K. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002 ;259:32-36
6. Mantz CA, Vokes EE, Kies MS, et al. Sequential induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy in the management of locoregionally advanced laryngeal cancer. *Ann Oncol* 2001 ;12:343-347
7. Keum KC, Kim GE, Suh CO, et al. Role of definitive radiation therapy for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol.* 1999; 28:245-251
8. Thakar A, Bahadur S, Tandon DA, et al. Laryngeal preservation by treatment with induction chemotherapy and radiotherapy protocol for stage III & IV carcinoma larynx—results of a pilot study. *J Laryngol Otol* 1999; 113:433-438
9. de Andres L, Brunet J, Lopez-Pousa A, et al. Function preservation in stage III squamous laryngeal carcinoma: results with an induction chemotherapy protocol. *Laryngoscope* 1995; 105(8 Pt 1):822-826
10. Eisbruch A, Thornton AF, Urba S, et al. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2322-2330
11. Tomicic JT, Wanebo HJ, Koness J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel (P) and carboplatin (C) and concurrent radiation 45-70Gy is associated with a high rate of laryngeal preservation (92%) in patients with high staged larynx cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 229a (abstr 914)
12. Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:613-618
13. Nishioka T, Shirato H, Fukuda S, et al. A phase II study of concomitant chemoradiotherapy for laryngeal carcinoma using carboplatin. *Oncology* 1999; 56:36-42
14. Forastiere AA, Berkey B, Maor M, et al. Phase III Trial to Preserve the Larynx: Induction Chemotherapy and Radiotherapy Versus Concomitant Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone, Intergroup Trial R91-11. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:2a
15. International Union Against Cancer. *TNM Atlas*. Third Edition. Springer-Verlag, Berlin 1990, pp.3-61
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655
17. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481
18. Gilbert J, Forastiere AA. Organ preservation trials for laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 35:1035-54
19. Forastiere AA. Larynx preservation trials: a critical appraisal. *Semin Radiat Oncol.* 1998; 8:254-261
20. Laramore GE, Coltrera MD. Organ preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4:15-25
21. Demard F, Chauvel P, Santini J, et al. Response to chemotherapy as justification for modification of the therapeutic strategy for pharyngolaryngeal carcinomas. *Head Neck* 1990; 12:225-231
22. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O, et al. Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:219-223 25.

23. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM, et al. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head Neck* 1994; 16:39-44
24. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:890-899
25. Lefebvre J, Wolf G, Luboninski, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (mach-nc): (2) larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy (ct) in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:382a (abstr 1473)
26. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Post-operative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:777-782
27. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98
28. Wolf GT. Commentary: phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concurrent chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy—intergroup trial R91-11. *J Clin Oncol* 2001; 19(18 Suppl):28S-31S

Ψυχοκοινωνική κατάσταση ογκολογικών ασθενών με καρκίνο ορχέων κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας

Βασιλική Μέγκα, Γρηγόρης Β. Οικονόμου, Άγγελος Κ. Κούτρας, Μαρίνα Παύλου, Χαράλαμπος Π. Καλόφωνος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των επιπτώσεων του καρκίνου των όρχεων στην ψυχολογική, σεξουαλική, κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα των ασθενών κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Καταγράψαμε την εμπειρία 26 ασθενών με κακοήθεις νεοπλασίες όρχεων που δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη σε ειδικά διαμορφωμένα ερωτηματολόγια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, σημαντικό ποσοστό των ασθενών αντιμετώπισε έντονα ψυχοκοινωνικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής, ο φόβος για πιθανή υποτροπή της νόσου διατηρήθηκε σε υψηλά επίπεδα παρά την καλή εξέλιξη της υγείας τους και την επάνοδο σε φυσιολογικά επίπεδα της καθημερινής λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής. Επίσης, οι ασθενείς αξιολόγησαν ως ιδιαίτερα θετική τη στάση των συντρόφων και του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος, γεγονός που αποδεικνύει ότι η οικογένεια και το ευρύτερο περιβάλλον υποστηρίζουν τον ασθενή σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και κατά την περίοδο της επανένταξής του. Συμπερασματικά, η κατανόηση των αναγκών και η ψυχοκοινωνική υποστήριξη της ευαίσθητης αυτής ομάδας ογκολογικών ασθενών πρέπει να αποτελεί κύριο μέλημα των υπηρεσιών υγείας με σκοπό την πλήρη και ταχεία επανένταξή τους. **Λέξεις ευρετηρίου:** Καρκίνος όρχεων, Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις, Χημειοθεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (2):143-147.**

Εισαγωγή

Ο καρκίνος των όρχεων, ο οποίος αποτελεί περίπου το 1% των κακοήθων νεοπλασιών στον ανδρικό πληθυσμό είναι το συχνότερο καρκίνωμα σε νέους ηλικίας από 20 έως 34 ετών και θεραπεύεται ριζικά σε πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών.^{1,2} Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν συντελεσθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση και στους δείκτες επιβίωσης πολλών νεοπλασματικών παθήσεων συμπεριλαμβανομένου και του

Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο.

Μέρος της μελέτης ανακοινώθηκε στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, Αθήνα 29-31 Μαρτίου 2001.

Διεύθυνση: Χαράλαμπος Π. Καλόφωνος M.D., Ph.D., Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών 265 00 Ρίο, Πάτρα, Τηλ: 2610 - 999535, Fax: 2610 - 994645. e-mail: kalofon@med.upatras.gr

καρκίνου των όρχεων, η ίδια η νόσος καθώς και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν συχνά δυσμενείς επιπτώσεις στην κοινωνική, επαγγελματική και ψυχολογική ζωή των ασθενών.^{3,4} Για παράδειγμα, η ορχεκτομή αντιμετωπίζεται συχνά ως ακρωτηριασμός με συνέπειες στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.⁵ Η χημειοθεραπεία συχνά προκαλεί έντονη τοξικότητα, όπως ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, αλωπεκία, νευροτοξικότητα, αναιμία, λευκοπενία, άγχος και κατάθλιψη. Η ακτινοθεραπεία επίσης, μπορεί να προκαλέσει δερματοπάθεια, μετακτινικές βλάβες στους ιστούς, εντερίτιδα, κόπωση, άγχος και κατάθλιψη. Σε σχετικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι περίπου το 25% των ογκολογικών ασθενών κατά την πορεία της νόσου θα εμφανίσει μέτρια και το 25% έντονη διαταραχή του συναισθηματός με καταθλιπτική και/ή αγχώδη διάθεση.⁶⁻⁸

Τα παραπάνω δεδομένα ήταν το κύριο ερέθισμα να προβούμε στην καταγραφή των ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα των όρχεων καθώς ελάχιστες μελέτες έχουν μέχρι σήμερα πραγματοποιηθεί σε αυτή την ευαίσθητη ομάδα ασθενών στην Ελλάδα.^{5,9,10} Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει τα προβλήματα των ασθενών, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και μετά την ολοκλήρωσή της στην ψυχολογική, σεξουαλική, κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα .

Υλικό μέθοδος

Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 38 ασθενείς με κακοήθεις νεοπλασίες όρχεων, που υπεβλήθησαν σε θεραπευτική αγωγή στο Ογκολογικό Τμήμα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών. Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν με δομημένο ερωτηματολόγιο. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και υπέγραψαν το απαιτούμενο έγγραφο συγκατάθεσης.

Καταγράψαμε τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, επάγγελμα, οικογενειακή κατάσταση), την ανακοίνωση σε αυτούς ή μη της ταυτότητας της νόσου, τη θεραπευτική αντιμετώπιση, την κοινοποίηση σε τρίτους του προβλήματος εκ μέρους των ασθενών, τη σεξουαλική δραστηριότητα, την ψυχολογική κατάσταση, τη στάση των συζύγων - συντρόφων, την επαγγελματική δραστηριότητα, την οικονομική κατάσταση, καθώς επίσης τη συνολική ποιότητα ζωής τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγω-

γής. Συνολικά αναζητήθηκαν 38 ασθενείς, 2 δεν ανευρέθησαν και προσεγγίστηκαν 36 ασθενείς. Αναποκρίθηκαν στην πρόσκληση 26 ασθενείς, ενώ 10 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Τα δεδομένα συνελέγησαν με προσωπική συνέντευξη και αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 9.0.

Αποτελέσματα

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 34 έτη (εύρος 23 - 67). Πρωτοβάθμια εκπαίδευση είχε ολοκληρώσει ποσοστό 30.8% των ασθενών, δευτεροβάθμια 46.2% και τριτοβάθμια 23.1%. Από τους ασθενείς ποσοστό 57.7% ήταν άγαμοι. Επίσης, σχετικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση, 96.2% των ασθενών υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, 88.5% σε χημειοθεραπεία, 19.2% σε ακτινοθεραπεία και 3.8% σε ορμονική αναπλήρωση.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, το πρόβλημα υγείας ανακοινώθηκε στους ασθενείς από το γιατρό σε ποσοστό 73% και σε ποσοστό 27% από το άμεσο συγγενικό περιβάλλον. Το 84.6% των ασθενών ανακοίνωσε τη διάγνωση στο στενό οικογενειακό περιβάλλον και μόλις το 34.6% τη γνωστοποίησε στο ευρύτερο φιλικό περιβάλλον.

Οι επιπτώσεις της νόσου και της θεραπείας επηρέασαν αρκετά έως πολύ την αυτοεικόνα των ασθενών σε ποσοστό 52%. Επίσης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας το 34% ανέφερε αρκετή ή μεγάλη απομόνωση από τις κοινωνικές δραστηριότητες, ενώ το 50% των ασθενών διέκοψε προσωρινά την εργασία του με συνέπεια την οικονομική επιβάρυνση της οικογένειας που διαπιστώθηκε σε ποσοστό 53.8% (Πίνακας 2). Παράλληλα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάζεται έντονη ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, από τα αρνητικά συναισθήματα (φόβος, ανησυχία, θλίψη, θυμός) ο φόβος διαπιστώθηκε ότι παραμένει στα ίδια υψηλά επίπεδα χωρίς βελτίωση και μετά το πέρας της θεραπείας. Αντίθετα, η ανησυχία, η θλίψη, ο θυμός και το άγχος μειώνονται αισθητά μετά την

Πίνακας 1. Ανακοίνωση διάγνωσης

<i>• Ποιος σας ανακοίνωσε τη διάγνωση;</i>	
73%	Γιατρός
27%	Άλλος
<i>• Σε ποιον κοινοποιήσατε τη διάγνωση;</i>	
84.6%	Στενό οικογενειακό περιβάλλον
34.6%	Ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον

Πίνακας 2. Επιπτώσεις χημειοθεραπείας (%)

• Αυτοεικόνα	52.0	Επηρεάστηκε αρκετά έως πολύ
• Απομόνωση	34.6	Απομονώθηκε αρκετά έως πολύ
• Επαγγελματική δραστηριότητα	50.0	Διέκοψε εργασία
	25.0	Μείωσε εργασία
	5.0	Άλλαξε εργασία
• Οικονομική επιβάρυνση	54.0	Επιβαρύνθηκε αρκετά έως πολύ

Πίνακας 3. Ψυχολογική / συναισθηματική λειτουργικότητα (%)

	Υπό χημειοθεραπεία	Μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας
Θλίψη	30.8	7.7
Ανησυχία	42.3	11.5
Άγχος	27.0	15.4
Θυμός	23.1	7.7
Φόβος	38.5	38.5

ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής.

Ο Πίνακας 4 απεικονίζει τις συνέπειες της χημειοθεραπείας στη σεξουαλική ζωή των ασθενών. Συγκεκριμένα, το 25% των ασθενών δήλωσε αποχή από την σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και το 29.2% μείωση, ενώ μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας το 95.7% δήλωσε φυσιολογική σεξουαλική δραστηριότητα.

Σχετικά με τη στάση των συζύγων - συντρόφων τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και μετά την ολοκλήρωσή της, διαπιστώσαμε πως η θετική - υποστηρικτική συμπεριφορά προς τους ασθενείς ήταν σε πολύ υψηλά επίπεδα (95%). Τέλος, η συνολική ποιότητα ζωής μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας αξιολογήθηκε από τους ασθενείς ως καλή (74%) ή άριστη (26%).

Συζήτηση

Η διάγνωση του καρκίνου ακόμα και σε νεο-

Πίνακας 4. Σεξουαλική δραστηριότητα (%)

	Υπό χημειοθεραπεία	Μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας
Διακοπή	25.0	0
Μείωση	29.2	4.3
Φυσιολογική	45.8	95.7

πλάσματα με καλή πρόγνωση όπως τα κακοήθη νεοπλάσματα των όρχεων, αποτελεί ψυχοπιεστικό γεγονός που συχνά συνοδεύεται από πληθώρα αρνητικών αντιδράσεων.^{3,11} Αρκετοί ασθενείς με καρκινώματα όρχεων εκλαμβάνουν την εμφάνιση της νόσου ως κοινωνικό στίγμα και απειλή στην αίσθηση της αρρενωπότητας με αποτέλεσμα την περιορισμένη επικοινωνία με τον κοινωνικό περίγυρο.^{11,12} Έτσι, μόνο ένα μικρό ποσοστό από τους ασθενείς που εξετάσαμε ανακοίνωσε το πρόβλημά του στο ευρύτερο φιλικό περιβάλλον, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό δήλωσε ότι η αυτοεικόνα του επηρεάστηκε αρνητικά σε μεγάλο βαθμό.

Η πλειοψηφία των ασθενών με καρκινώματα όρχεων μετά τη χειρουργική επέμβαση υποβάλλονται σε παρακολούθηση ή χημειοθεραπεία, ενώ ένα μικρό ποσοστό σε ακτινοθεραπεία με ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τόσο οργανικά όσο και ψυχικά τον ασθενή. Όσον αφορά την επαγγελματική δραστηριότητα διαπιστώσαμε – όπως και προηγούμενες εργασίες – ότι ένα υψηλό ποσοστό των ασθενών διέκοψε προσωρινά την εργασία του κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με συνέπεια την οικονομική επιβάρυνση του ίδιου και της οικογένειας.⁵

Επίσης, σημαντικό ποσοστό από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δήλωσαν ότι βίωσαν ευρύ φάσμα αρνητικών συναισθημάτων ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε άλλες χώρες⁵ και στην Ελλάδα.¹⁰ Οι περισσότερες από αυτές τις αρνητικές αντιδράσεις υποχώρησαν αισθητά μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής. Εξάιρεση αποτέλεσε ο φόβος που παρέμεινε στα ίδια υψηλά επίπεδα παρά την ομαλή εξέλιξη της υγείας του συνόλου των ασθενών. Στην παρούσα εργασία διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς παρά την άριστη έκβαση του προβλήματος της υγείας τους και την παρέλευση αυξημένου χρονικού διαστήματος εξακολουθούν να πιστεύουν ότι απειλούνται από πιθανή υποτροπή της νόσου στο μέλλον, κάτι το οποίο έχει κατ' επανάληψη τονιστεί στη σχετική βιβλιογραφία.^{12,13}

Ένα άλλο επακόλουθο αυτών των προβλημάτων που έχει εκτενώς συζητηθεί σε προηγούμενες εργασίες είναι η μειωμένη σεξουαλική λειτουργικότητα.^{5,11} Όμως, η υπομονή, η θετική στάση της συντρόφου και η παροδικότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας συντελούν στην επαναφορά της σεξουαλικής δραστηριότητας στα φυσιολογικά επίπεδα.

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας η ψυχοσωματική κατάσταση των ασθενούς βελτιώθηκε σταδιακά στα προηγούμενα προ της ασθένειας επίπεδα. Η πλειοψηφία αξιολόγησε την ποιότητα ζωής ως πολύ καλή ή άριστη που υποδηλώνει την παροδικότητα και το αναστρέψιμο των προβλημάτων.⁵

Τέλος, εξετάζοντας τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καθώς επίσης και άλλες εργασίες που αναφέρονται στη στάση - σχέση της οικογένειας με τον ασθενή,^{13,14} διαπιστώνουμε πως η οικογένεια αποτελεί το σημαντικότερο υποστηρικτικό δίκτυο του ασθενούς από τη διάγνωση της νόσου, κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως την επανένταξή τους. Η εμφάνιση της νόσου και η φροντίδα του ασθενούς επηρεάζει και φορτίζει τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, γεγονός που προκαλεί έντονες διαταραχές του συναισθήματος, κόπωση και άλλες αρνητικές αντιδράσεις - συχνά σε υψηλότερα επίπεδα από τον ίδιο τον ασθενή.¹⁵⁻¹⁷

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας οδηγούν σε μια σειρά προτάσεων για την πιο ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των ασθενών με καρκινώματα όρχεων αλλά και γενικά με κακοήθεις νεοπλασίες. Στόχος κάθε θεραπευτικής παρέμβασης εκτός από την ίαση της νόσου είναι και η βελτίωση της

ποιότητας ζωής των ασθενών.¹⁸ Η παροχή ολιστικής φροντίδας για την αντιμετώπιση τόσο των οργανικών όσο και των ψυχοκοινωνικών προβλημάτων των ασθενών αποτελεί ένα μέσο για την επίτευξη αυτού του στόχου. Η ανάγκη δημιουργίας ειδικής θεραπευτικής ομάδας με τη συμμετοχή εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας διαφορετικών ειδικοτήτων, όπως γιατρός, νοσηλεύτης, ψυχολόγος, κοινωνικός λειτουργός και φυσιοθεραπευτής που θα απευθύνεται τόσο στον ίδιο τον ασθενή, όσο και στα μέλη της οικογένειας είναι επιτακτική.¹² Η λειτουργία τέτοιων ομάδων όπως έχει καταδειχθεί από τη διεθνή εμπειρία, συμπληρώνεται με τη συνεργασία μη κερδοσκοπικών οργανώσεων με ειδικά καταστατικά και ενώσεων εθελοντών.^{3,12,13}

Αυτό όμως που κυρίως απαιτείται είναι ο μακρόπνοος σχεδιασμός και συντονισμός των φορέων που εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα με την αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς, η εκπαίδευση των εθελοντών από ειδικούς επιστήμονες και η ευαισθητοποίηση του κοινού σε αυτές τις αντιλήψεις. Τέλος, η οργάνωση τομέων ψυχοκοινωνικής ογκολογίας στα νοσηλευτικά ιδρύματα είναι απαραίτητη καθώς θα συμβάλλει στην παροχή εξειδικευμένων υπηρεσιών στους ασθενείς και στις οικογένειές τους κατά την περίοδο της θεραπείας και της αποκατάστασης.

ABSTRACT

V. MEGA, G. ICONOMOU, A. KOUTRAS, M. PAVLOU, H.P. KALOFONOS: **Psychosocial status of patients with testicular cancer during and after chemotherapy**

Purpose: The aim of this study was to assess the impact of testicular cancer on emotional, sexual, social and vocational functioning of patients during and after the completion of chemotherapy. *Patients and methods:* Twenty-six patients with testicular cancer participated in the study and data were collected through structured interviews. *Results:* Our results indicated that a significant proportion of patients experienced severe psychosocial problems, especially during chemotherapy. Although the vast majority of patients reported improved quality of life and returned to normal functioning at the period following completion of treatment, fear of recurrence remained at high levels despite favorable prognosis. In addition, the patients perceived the behavior of primary caregivers as being positive and supportive thus pointing to the central role of the family during treatment and rehabilitation. *Conclusions:* In conclusion, health services have to identify and meet the psychosocial needs of this sensitive group of cancer patients along the disease continuum and assist them to rehabilitate as fully as possible. **Key words:** Testicular cancer, Psychosocial impact, Chemotherapy. **Forum of Clinical Oncology 2 (2):143-147, 2003.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σπηλιώτης Ι: Καρκίνος - Από την Άγνοια στο Φόβο. Αχαϊκές Εκδόσεις, Πάτρα 1999.
2. Petridou E, Roukas KI, Dessypris N, et al: Baldness and other correlates of sex hormones in relation to testicular cancer. *Int J Cancer* 1997, 71: 982-985.
3. Guex P: An Introduction to Psycho-Oncology. Routledge, London 1994.
4. Harper P: Recent progress in improving quality of life in cancer patients. *Int J Pharm Med* 2000, 14: 85-87.
5. Πεκτασίδης Δ, Πεκτασίδη Μ: Ψυχοσεξουαλικές και κοινωνικές επιπτώσεις του καρκίνου και της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο των όρχεων. *Ιατρική* 2002, 81: 295-301.
6. Massie MJ, Holland JC: Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 1990, 51: 12-19.
7. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al: Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in-patients. *Br J Psychiatry*; 1990, 156: 79-83.
8. Nordin K, Berglund G, Glimelius B, et al: Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer* 2001, 37: 376-384.
9. Ρηγάτος Γ: Ψυχοκοινωνικά προβλήματα των ασθενών με καρκίνο όρχεως. Στο: Καρκίνος Όρχεως και Ωοθηκών από Γεννητικά Κύτταρα. Διευθυντές σύνταξης: Πεκτασίδης Δ, Αθανασίου Α. Αθήνα 1992.
10. Δαμίγος Δ, Σιαφάκα Β, Φούντζηλας Γ, κ.ά.: Χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και διασύνδεση ψυχολογικών παραμέτρων σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχοκοινωνικής Ογκολογίας, Πρόγραμμα – Περιλήψεις, Αθήνα 1999, σελ. 55.
11. Ιακωβίδης Β, Ιακωβίδης Α: Αρχές Ψυχοογκολογίας. Μαστορίδης, Θεσσαλονίκη 2001.
12. Ρηγάτος Γ. Ψυχοκοινωνική Ογκολογία. Ascent, Αθήνα 2000.
13. Barraclough J. Cancer and emotion: a practical guide to psycho-oncology. 3rd edn. Wiley, Chichester 1999.
14. Ramirez A, Addington-Hall J, Richards M: ABC of palliative care: the carers. *Br Med J* 1998, 316: 208-211.
15. Τζωρτζίνη Ι: Οι ανάγκες της οικογένειας που υποστηρίζει ασθενή με καρκίνο. *Ελληνική Ογκολογία* 1994, 30: 123-125.
16. Iconomou G, Vagenakis AG, Kalofonos HP. The informational needs, satisfaction with communication, and psychological status of primary caregivers of cancer patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001, 9: 591-596.
17. Iconomou G, Viha A, Kalofonos HP, Kardamakis D. Impact of cancer on primary caregivers of patients receiving radiation therapy. *Acta Oncol* 2001, 40: 766-771.
18. Roila F, Cortesi E: Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol* 2001, 12 (Suppl. 3): S3-S6.

Ευθανασία

Ι. Κουντουράς, Δ. Χατζόπουλος, Χ. Ζαβός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη αυτή ανασκοπεί διεξοδικά το θέμα της ευθανασίας, η οποία λαμβάνει προοδευτικά αυξανόμενες διαστάσεις, προβληματίζοντας την Ιατρική κοινότητα λόγω των σοβαρών επιπτώσεών της. Ιδιαίτερα επικεντρώνεται στη διεθνώς ισχύουσα ορολογία της ευθανασίας, στην ιστορική διαδρομή της και δίνει ξεχωριστή έμφαση στα επιχειρήματα τόσο των αντιτιθεμένων όσο και των θιαστών της ευθανασίας. Επισημαίνονται οι διαμάχες για την ηθική και την νομιμοποίηση της ευθανασίας, η συχνή παραβίαση των κριτηρίων που επιτρέπουν την ευθανασία και οι συνέπειες νομιμοποιήσεώς της που εστιάζονται, κατά κύριο λόγο, στη σχέση ασθενούς-ιατρού και στην πρακτική άσκηση της Ιατρικής. Τέλος, γίνεται αναφορά στη σύγχρονη τοποθέτηση του παγκόσμιου ιατρικού κόσμου έναντι της ευθανασίας, σε σχέση με τη θεώρηση του Ιπποκρατικού όρκου. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003, 2 (2):148-156.**

Η ευθανασία (Ε) αποτελεί ένα θέμα άκρως σοβαρό και επίκαιρο το οποίο λαμβάνει πορεία καταρράκτου που δυνητικά σαρώνει ποικιλοτρόπως τις πτυχές της ανθρώπινης ύπαρξης. Στον χώρο κάθε ιατρικής ειδικότητας, επισημαίνεται ότι αν στο κύτταρο ενεργοποιηθεί ο καταρράκτης των κασπασών, τότε το κύτταρο υφίσταται απόπτωση, προγραμματισμένο θάνατο· το κύτταρο αυτοκτονεί¹⁻³. Στην ανθρώπινη κοινωνία, αν αναλογικά ενεργοποιηθεί και ήδη έχει ενεργοποιηθεί, ο σχετιζόμενος καταρράκτης του εκφυλισμού ή της καταπτώσεως που σαν τις κασπάσες αποδιοργανώνει το κύτταρο της κοινωνίας, την ανθρώπινη ζωή, τότε προγραμματίζει το θάνατό της, την αυτοκτονία της, δια της εφαρμογής της Ε, το νόημα της οποίας παρερμηνεύεται.

Β' Παθολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη. Υπεύθυνος για αλληλογραφία: Ιωάννης Κουντουράς, Αναπληρωτής Καθηγητής ΑΠΘ, Παθολόγος – Γαστρεντερολόγος. Φαναρίου 8, Βυζάντιο, 551 33, Θεσσαλονίκη. Τηλ. 2310-438714, Fax. 2310-453838. E-mail: jannis@med.auth.gr

Το άρθρο αυτό ανασκοπεί διεξοδικά το θέμα της Ε και θέτει προβληματισμούς ιδιαίτερα στον κλινικό κάθε ειδικότητας, κατά την εξάσκηση του λειτουργήματος της ιατρικής, όπως συνοπτικά το καθορίζει ο Ιπποκρατικός όρκος.

Ορισμός ή ορισμοί;

Ο πίνακας 1 υποδηλώνει ότι η διεθνώς ισχύουσα ορολογία της Ε⁴ έχει πολλαπλή έκφραση. Αυτή η πολλαπλότητα των όρων της Ε δημιουργεί δυσκολίες στην προσέγγιση και αντιμετώπιση του όλου προβλήματος. Εντούτοις, γενικά δύναται να

Πίνακας 1. Διεθνώς ισχύοντες ορισμοί της Ευθανασίας^{4,5-8}

1. Εκούσια ενεργός ευθανασία
2. Ακούσια ενεργός ευθανασία
3. Μη εθελοντική ενεργός ευθανασία
4. Παθητική ευθανασία (τερματισμός θεραπευτικής προσεγγίσεως που συντηρεί την ανθρώπινη ζωή)
5. Έμμεση ευθανασία
6. Ιατρο-υποβοηθούμενη αυτοκτονία

λεχθεί ότι η διάκριση των αναφερόμενων όρων της Ε γίνεται με βάση την πρόθεση του ιατρού, την φύση της κριτικής πράξεως και την συγκατάθεση ή την απαίτηση του ασθενούς για Ε.

Εκούσια ενεργός Ε: Ορίζεται ως η σκόπιμη χορήγηση από τον ιατρό φαρμακευτικών παραγόντων ή εφαρμογή άλλων ιατρικών πράξεων που οδηγούν στο θάνατο του ασθενούς. Επισημαίνεται ότι για την πράξη αυτή απαιτείται ρητή απαίτηση και πλήρης θετική συγκατάθεση του ασθενούς.

Ακούσια ενεργός Ε. Προσδιορίζεται, επίσης, ως σκόπιμη χορήγηση από τον ιατρό φαρμάκων ή εφαρμογή άλλων ιατρικών πράξεων που οδηγούν στο θάνατο του ασθενούς. Υπάρχει όμως η ακόλουθη ουσιώδης διαφορά: Ο ασθενής είναι μεν διανοητικά ικανός, αλλά δεν υπάρχει εκ μέρους του, ρητή απαίτηση και πλήρης συγκατάθεση. Για παράδειγμα, ο ασθενής δεν ρωτήθηκε αν θέλει να τερματίσει τη ζωή του.

Μη εθελοντική ενεργός Ε: Το πρώτο σκέλος ορισμού είναι παρόμοιο και περιλαμβάνει σκόπιμες ιατροφαρμακευτικές παρεμβάσεις που θανατώνουν τον ασθενή. Εντούτοις, ο ασθενής παρουσιάζει διανοητική έκπτωση (διανοητική αναπηρία) και κατά συνέπεια αδυνατεί ρητά να απαιτήσει το θάνατό του. Για παράδειγμα, ο ασθενής βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση.

Παθητική Ε: Ορίζεται ως η διακοπή ή η απόσυρση μιας υποστηρικτικής για τη ζωή του ασθενούς θεραπευτικής αγωγής, με συνέπεια να επισπεύδεται η κατάληξή του. Π.χ. αποσύρεται η μηχανική συσκευή που στηρίζει ουσιωδώς τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος ή άλλων ζωτικών οργάνων, με αποτέλεσμα τον θάνατο του ασθενούς.

Έμμεση Ε: Ορίζεται ως η χορήγηση ναρκωτικών, ή άλλων φαρμακευτικών παραγόντων για την ανακούφιση της συμπτωματολογίας του άλγους του ασθενούς, που έχει όμως, ως έμμεσο επακόλουθο, τη βαθμιαία πρόκληση σοβαρού βαθμού καταστολής του αναπνευστικού συστήματος του ασθενούς και τελικά τον θάνατό του⁹⁻¹².

Ιατρο-υποδοηθούμενη αυτοκτονία: Εστιάζεται στον ιατρό ο οποίος εφαρμόζοντας φαρμακευτικές ή άλλες παρεμβάσεις στον ασθενή, γνωρίζει συνειδητά ότι ο ασθενής προτίθεται να τις χρησιμοποιήσει για τερματισμό της ζωής του.

Η κριτική ανάλυση της ισχύουσας ονοματολογίας της Ε, εστιαζόμενη στις αναφερόμενες λεπτομερειακές αλλά θεμελιώδεις διαφορές των όρων της, συνεπιφέρει ηθικές και νομικές επιπτώσεις ποικίλης σοβαρότητας^{4,13,14}. Έτσι, για

παράδειγμα, στην εκούσια ενεργό Ε η επίπτωση διαφαίνεται πολύ σοβαρή επειδή η πρόθεση του ιατρού και του ασθενούς είναι ο τερματισμός της ζωής του τελευταίου. Όταν προτίθεται ο κλινικός να τερματίσει τη ζωή του ασθενούς αυτό έχει σοβαρό αντίκτυπο. Αντίθετα, στην παθητική ή έμμεση Ε, οι επιπτώσεις φαίνεται ότι μετριάζονται επειδή η πρόθεση του ιατρού είναι διαφορετική, πχ να ανακουφίσει το άλγος του ασθενούς παρόλο που με τη χορήγηση του ναρκωτικού τον θανατώνει, ή να αποσύρει μια ενοχλητική, φορτική και οδυνηρή για τον ασθενή υποστηρικτική θεραπευτική αγωγή, μια συσκευή που διατηρεί τη ζωή αλλά πιθανόν καταντάει ανυπόφορη για τον ασθενή. Κι από άλλη πλευρά, η κριτική επικέντρωση της προσοχής κυρίως στον ασθενή δείχνει ότι π.χ. στην ακούσια ενεργό Ε, ο ασθενής είναι μεν διανοητικά ικανός και δύναται να συγκαταθέσει, αλλά ή αρνείται ή δεν ενημερώνεται και εντούτοις θανατώνεται, πολύ δε περισσότερο στην μη εθελοντική ενεργό Ε όπου ο ασθενής έχει πλήρη διανοητική έκπτωση και δεν είναι σε θέση να συγκαταθέσει^{13,14}. Οι δειγματοληπτικοί αυτοί και επεξηγηματικοί συσχετισμοί υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός “διαπλεκόμενου” δικτύου ορολογίας της Ε με ποικίλες νομικές και ηθικές επιπτώσεις ή ερμηνείες, το οποίο, όπως φαίνεται κατά την ιστορική διαδρομή της ιατρικής, λαμβάνει διαχρονική επέκταση ή παλινωδία.

Συνοπτική ιστορική αναδρομή και κριτική θεώρηση της ευθανασίας

Το πρόβλημα της Ε ανάγεται στο παρελθόν, δημιουργήσε δε αντιμαχόμενες ομάδες ή στρατόπεδα. Το 1872 ο Williams SD που-σημειωτέον-δεν ήταν ιατρός, συνέστησε τη χρήση αναισθητικών (αιθέρα και χλωροφορμίου) για σκόπιμο τερματισμό της ζωής ασθενών¹⁵. Κατά την δεκαετία 1880, η Ε απετέλεσε το κατεξοχήν επίκαιρο θέμα των διαλέξεων στα ιατρικά συνέδρια και των άρθρων συντάξεως (editorials) ιατρικών περιοδικών της Αγγλίας και Αμερικής^{16,17}. Την δεκαετία 1890 νομικοί και κοινωνιολόγοι αναμίχθηκαν στη διαμάχη για την Ε, μία διαμάχη παράφορη (ragged) γύρω από την ηθική της Ε που έλαβε χώρα στην Αγγλία και την Αμερική¹⁸⁻²⁰.

Ειδικότερα, στο περιοδικό Lancet (έτος 1899), οι διευθυντές συντάξεως (editors) υποστήριζαν ότι η παθητική ή η έμμεση Ε είναι ηθική και νόμιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Αναφερόμενοι στην ενέργεια ενός ιατρού και στον προβληματισμό του αν ορθά χορήγησε μορφίνη και χλωρο-

φόρμιο με σκοπό τη συμπτωματική ανακούφιση του πόνου ασθενούς με καρκίνο ωοθηκών, παρόλο που μια τέτοια πράξη συντόμευσε τη ζωή της ασθενούς, οι διευθυντές συντάξεως επικρότησαν την ιατρική αυτή μεσολάβηση τονίζοντας ότι ο ιατρός κάνει το καθήκον του σε τέτοιες περιπτώσεις.²¹ Αυτή η θεώρηση και άλλες παρόμοιες διαμορφώθηκαν ποικιλοτρόπως από ορισμένους υποστηρικτές οι οποίοι οδηγήθηκαν στο ισχυρισμό ότι οι "ηθικές αρχές" που δικαιολογούν την παθητική ευθανασία δυνατόν να επεκταθούν στην ενεργό Ε και την ιατρο-υποβοηθούμενη αυτοκτονία. Όμως, σε αντίθεση προς τον ανεξέλεγκτο αυτόν καταρράκτη των θεωριών τύπου "κασπασών" που οδηγούσε συνειδητά στον προγραμματισμένο θάνατο του ασθενούς και μάλιστα με το πρόσχημα ότι είναι "ηθικά σωστό", ο Ιπποκρατικός όρκος επηρέαζε την ιατρική κοινότητα με την σαφήνεια και κατηγορηματικότητά του: "Όχι θανάσιμο φάρμακο για οποιοδήποτε ασθενή", ή με την διεθνή έκφραση: "against giving a deadly drug to any patients"⁴.

Τις επόμενες τρεις δεκαετίες μειώθηκε η ένταση της διαμάχης για την Ε στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Βρετανία,²² αλλά αναβίωσε εκ νέου το 1920 στην Γερμανία, όταν οι Hoch και Binding καθηγητές της ψυχιατρικής και νομικής, αντίστοιχα, δημοσίευσαν το σύγγραμμά τους με τίτλο: "Άδεια για καταστροφή της ζωής που είναι ανάξια για ζωή" (The permission to destroy life unworthy of life) υπογραμμίζοντας τα ακόλουθα:²³⁻²⁵ Ορισμένες κατηγορίες ανθρώπων με ανίστες ασθένειες, διανοητικά ανάπηροι ή παραμορφωμένα παιδιά βιώνουν "ανάξια ζωή". Επομένως ο θάνατος για τις ανθρώπινες αυτές κατηγορίες αποτελεί μια σπλαχνική-θεραπευτική αγωγή που είναι συνεπής με την ιατρική ηθική. Αυτές οι "ανάξιες ζωές" κοστίζουν οικονομικά, αφαιμάσσουν την κοινωνία και ρυπαίνουν τη δεξαμενή των γονιδίων με ελαττωματικά γονίδια (these "unworthy lives" impose a financial drain on society and pollute the gene pool with defective genes). Κατά συνέπεια, η κοινωνία οφείλει να προστατευθεί εξαλείφοντας αυτές τις "ανάξιες ζωές". Η θεωρία των Hoch και Binding έγινε αναπόσπαστο τμήμα της προπαγάνδας των Ναζί (Hoch and Binding's ideas became integral to the Nazi propaganda that co-opted physicians to practice mercy killing)⁴, ο δε Lifton υπογράμμισε το 1986: οι Binding και Hoch έγιναν οι προφήτες του άμεσου ιατρικού θανάτου (Binding and Hoch turned out to be the prophets of direct medical killing)²⁴.

Η ιστορική αυτή διαδρομή της Ε με τον έντο-

νο και προκλητικό της χαρακτήρα, δείχνει ότι από παλιά είχαν διαμορφωθεί δύο αντιμαχόμενες ομάδες: οι υποστηρικτές και οι αρνητές της Ε.

Επιχειρήματα υπέρ της Ευθανασίας

Τα επιχειρήματα των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας εστιάζονται σε 4 θεωρήσεις (Πίνακας 2)

1^ο επιχειρήμα: Το αυτεξούσιο, η αυτονομία του ανθρώπου, δικαιολογεί την Ε.²⁶⁻³⁰ Πράγματι, εφόσον η κοινωνία προστατεύει το αυτεξούσιο του ανθρώπου, με βάση την αυτονομία του ο άνθρωπος δύναται να επιλέγει όχι μόνον την έκταση της μορφώσεώς του, το γάμο, την σταδιοδρομία του ή τους επαγγελματικούς στόχους αλλά και τον χρόνο και τον τρόπο του θανάτου του.²⁶⁻³⁰ Κατ' επέκταση, το άτομο έχει δικαίωμα να αρνείται τις ιατρικές παρεμβάσεις και να τερματίζει τη ζωή του, όταν τέτοιες παρεμβάσεις συγκρούονται με το όραμά του για καλή ζωή. Και τούτο επειδή, σε τελευταία ανάλυση, δεν υπάρχει ένα και μοναδικό μοντέλο καλής ζωής, στο οποίο οφείλουν να προσαρμοστούν όλοι. Οι άνθρωποι λαμβάνουν διαφορετική στάση απέναντι στη ζωή και εφόσον η ζωή ενός ατόμου έπαυσε να έχει νόημα και σκοπό ή γίνεται ανυπόφορη, τότε δύναται να την τερματίσει. Προς υποστήριξη των απόψεών τους, οι θιασώτες της ευθανασίας αναφέρουν και γνώμες φιλοσόφων που επικροτούν την Ε. Έτσι, η άποψη του φιλοσόφου Dan Brook²⁶ διατυπώνεται ως ακολούθως: "Εφόσον η λήψη αποφάσεως αποτελεί θεμελιώδη αξία και εφόσον οι άνθρωποι κρατούν ποικίλη στάση απέναντι στην Ε, με βάση τη θεμελιώδη αυτή αξία οι άνθρωποι δύναται να ελέγχουν τον τρόπο, τις περιστάσεις και τον χρόνο του θανάτου τους". Επιπλέον, ο Eugene Debs³¹ ισχυρίζεται: "Η ζωή είναι ιερή όταν συνεισφέρει στη χαρά και την ευτυχία. Όταν δεν συνεισφέρει στη χαρά αλλά προσφέρει αγωνία, είναι προνόμιο κάθε ανθρώπινου όντος να διασχίζει τον ποταμό προς την αντίπερα όχθη με το πλοίο της δικής του επιλογής "

Πίνακας 2. Επιχειρήματα για Ευθανασία (Ε)

1. Το αυτεξούσιο του ανθρώπου δικαιολογεί την Ε
2. Η αγαθοεργία είναι συμβατή με την Ε
3. Από ηθικής σκοπιάς η Ε δεν διαφέρει από τη διακοπή υποστηρικτικής για τη ζωή του ασθενούς αγωγής
4. Οι κακές συνέπειες της επιτρεπόμενης Ε είναι μακρινές -θεωρητικές

2ο επιχείρημα: Η αγαθοεργία δικαιολογεί την Ε.^{26-29,32-35} Πράγματι, σε ορισμένες περιπτώσεις η συνέχιση της ζωής του ατόμου επιφέρει περισσότερο πόνο-βάσανο από ότι ο θάνατος καθατός, όπως π.χ. στις ανιάτες, τις βασανιστικές, τις μοιραίες ασθένειες, υπό τις οποίες οι ασθενείς θα καταλήξουν μέσα σε αφόρητους πόνους⁴. Κατά συνέπεια, στις περιπτώσεις αυτές ο τερματισμός ανθρώπινης ζωής από τον ιατρό είναι όχι μόνο ηθικά σωστός αλλά και “πράξη ανθρωπιάς, αλτρουισμού”⁴. Επιπλέον, τονίζεται εκ νέου ότι εφόσον κάθε άτομο έχει διαφορετική άποψη περί του “καλού και πολύτιμου”, το άτομο αποφασίζει τότε η συνέχιση της ζωής του καθίσταται πιο βαρετή και ανυπόφορη από τον θάνατο. Στην περίπτωση αυτή η Ε δύναται να λειτουργήσει, σύμφωνα με τη ρήση του Brooks²⁶, ως “ψυχολογική ασφάλεια” για να ανακουφίσει την αγωνία του ατόμου, επειδή έχει ανεξέλεγκτο πόνο, βάσανο και αγωνία πριν από το θάνατό του.

3ο επιχείρημα: Από μια ηθική σκοπιά η Ε δεν διαφέρει από τη διακοπή ή την απόσυρση μιας υποστηρικτικής για τη ζωή του ασθενούς θεραπευτικής αγωγής^{26,27,30,33,36}. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι το ίδιο: ο θάνατος του ασθενούς. Παρομοίως, ο ασθενής που εκλιπαρεί τον ιατρό να του χορηγήσει τη θανατηφόρα ένεση ή να του αποσύρει την υποστηρικτική για τη ζωή του θεραπευτική αγωγή, έτσι και αλλιώς συγκατατίθεται να καταλήξει. Επομένως, η πρόθεση του ιατρού και στις 2 περιπτώσεις είναι ίδια: ο τερματισμός της ανθρώπινης ζωής. Η μόνη διαφορά, έστω ουσιαστική, είναι ότι στην 1η περίπτωση ο ιατρός χορηγεί τη θανατηφόρα ένεση, ενώ στην 2η περίπτωση αποφεύγει την ιατρική παρέμβαση ή μεσολάβηση⁴. Κατά συνέπεια, οι υποστηρικτές της Ε ισχυρίζονται ότι δεν υφίσταται σπουδαία ηθική διαφορά στις δύο αυτές διαφορετικές ιατρικές πράξεις. Κατ’ επέκταση δεν υφίσταται ηθική διαφορά μεταξύ τελικού αποτελέσματος, συγκατάθεσης ασθενούς και της πρόθεσης του ιατρού. Συνδυάζοντας αυτές τις θεωρήσεις, οδηγούνται στο απώτερο σκεπτικό που τονίζει ότι σε τελική ανάλυση δεν υφίσταται ηθική διάκριση μεταξύ ενεργού-παθητικής Ε, πράξης-παράλειψης του ιατρού, φόνου ή ευκαιρίας που δίνουν οι ιατροί στον ασθενή αφήνοντάς τον να καταλήξει⁴...

4ο επιχείρημα: Οι κακές πρακτικές ή συνέπειες της επιτρεπόμενης Ε είναι μακρινές και πολύ θεωρητικές. Πράγματι, ο ισχυρισμός ότι η επιτρεπόμενη Ε υποσκάπτει την εμπιστοσύνη που είναι ουσιώδης στη σχέση ιατρού και ασθενούς,

δεν φαίνεται να ευσταθεί σύμφωνα με την πείρα της Ολλανδίας^{26,28,29,33}. Στη χώρα αυτή δίδεται η εντύπωση, εκ πρώτης όψεως, ότι δεν υφίσταται θέμα τέτοιας διάβρωσης εμπιστοσύνης. Οι ιατροί παρέχουν βοήθεια για θάνατο μόνο όταν τους ζητηθεί ρητά από τον ασθενή και δεν προβαίνουν σε αυθαίρετες, παράλογες πράξεις, οι οποίες τους εκθέτουν καταργώντας αυτή την σχέση εμπιστοσύνης. Παρομοίως, ο ισχυρισμός ότι η επιτρεπόμενη Ε υπονομεύει τη θεμελιακή ηθική υποχρέωση του ιατρού για φροντίδα ασθενούς, η οποία οδηγεί συχνά σε αδιαφορία του ιατρού, έλλειψη ενδιαφέροντος για τον ασθενή του, ώστε να προβαίνει σε εύκολες λύσεις θανάτου, δεν ισχύει σύμφωνα πάλι με την εμπειρία της Ολλανδίας. Οι ιατροί φαίνεται ότι προβαίνουν στην Ε μόνον όταν υπάρχει αξίωση, απαίτηση του ασθενούς για θάνατο οπότε την διενεργούν ως μια “επιπρόσθετη θεραπεία”^{26,28,29,33}. Επομένως, οι “σπλαχνικοί” ιατροί δεν χάνουν την ηθική τους υποχρέωση για φροντίδα των ασθενών ακόμη και όταν επιτρέπεται η Ε. Εντούτοις, κατά την διενέργεια αυτών των λεπτών θεραπευτικών προσεγγίσεων, για να αποφευχθούν ενδεχομένως ανεπιθύμητα ιατρικά συμβάματα ή ολισθήματα των ιατρών, κρίνεται απαραίτητο να ισχύουν οι ακόλουθες εγγυήσεις νομομοποιήσεως της Ε^{26,29,30,37,38}:

1. Ο ασθενής που πάσχει από σοβαρή ασθένεια να απαιτεί το θάνατό του επανειλημμένα και πιθανώς εγγράφως.
2. Ο ασθενής να μη πάσχει από κατάθλιψη ή άλλες ψυχολογικές διαταραχές.
3. Η Ε κρίνεται απαραίτητο να διενεργείται από εξειδικευμένο προσωπικό που για την παρέμβασή του αυτή δεν πρέπει να αμείβεται.
4. Τα περιστατικά της Ε να καταγράφονται στο ιατρικό αρχείο λεπτομερώς.
5. Να γίνεται αναφορά των περιστατικών Ε στον επίσημο ιατρικό φορέα, ώστε να διερευνώνται πιθανές καταχρήσεις και ολισθήματα.

Συμπερασματικά, τα επιχειρήματα των υποστηρικτών της Ε συνοψίζονται ως ακολούθως: Οι αξίες της αυτονομίας του ασθενούς και της ευεργεσίας ή της ανθρωπιάς των ιατρών δικαιολογούν τον τερματισμό της θεραπευτικής παρεμβάσεως που υποστηρίζει τη ζωή του ασθενούς (π.χ. τις αναπνευστικές συσκευές) αλλά και την Ε, επειδή δεν υπάρχει ουσιώδης ηθική διάκριση μεταξύ φόνου και δυνατότητας ή ευκαιρίας που δίνεται σε κάποιον να καταλήξει. Επιπλέον, η διενέργεια Ε δυνατόν να μη περιορίζεται μόνο στους ετοιμοθάνατους αλλά και σε οποιονδήποτε ασθενή που συνειδητά και επίμονα ζητάει τον τερματι-

σμό της ζωής του.

Για την διενέργεια της Ε, το 293 άρθρο Ολλανδικού Ποινικού Κώδικα καθορίζει τους ακόλουθους 3 όρους που επιτρέπουν την εκτέλεση Ε:⁴

1. Ο ασθενής να λαμβάνει ο ίδιος πρωτοβουλία απαιτώντας την Ε, κατ' επανάληψη, συνειδητά και ελεύθερα.
2. Ο ασθενής να υποφέρει, η δε μόνη ενδεδειγμένη λύση και ανακούφιση να είναι ο θάνατος.
3. Ο ιατρός που θα προβεί στην Ε να ζητήσει και τη γνώμη δευτέρου ιατρού και από κοινού να συμφωνήσουν ότι η Ε είναι η κατάλληλη αγωγή στη συγκεκριμένη περίπτωση. Επιπλέον, για τον θάνατο απαιτείται ενημέρωση των αρχών.

Εντούτοις, στην καθημερινή ιατρική πράξη, τα τρία αυτά κριτήρια που επιτρέπουν την Ε συχνά παραβιάζονται. Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι ιατροί της Ολλανδίας αναφέρουν επισήμως προοδευτικά λιγότερες περιπτώσεις Ε³⁹. Τα ευρήματα αυτά εγείρουν ερωτηματικά εάν οι περιπτώσεις Ε όντως μειώνονται ή εάν οι ιατροί ανταποκρίνονται ή όχι στις νομικές υποχρεώσεις τους για τη διενέργεια της Ε και επιπλέον γνωστοποιούν αυτές στις αρχές³⁹.

Επιχειρήματα εναντίον της Ευθανασίας

Κατ' αντιστοιχία με τους θιασώτες της Ε, οι επικριτές της εκφράζουν προβληματισμό επισημαίνοντας τα ακόλουθα αντίθετα επιχειρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας:

1ο επιχειρήμα: Ενώ το αυτεξούσιο αποτελεί θεμελιώδη αξία, εντούτοις δεν δικαιολογεί την Ε^{40,41}. Όλες οι εκούσιες ενέργειες εκάστου ανθρώπου, έστω κι αν δεν κάνουν κακό στους άλλους, δεν επιτρέπονται με την επίκληση του αυτεξουσίου. Ο άνθρωπος δεν δύναται θεληματικά και αμετάκλητα να παραιτείται από τους θεμελιώδεις όρους που διέπουν την αυτονομία. Για παράδειγμα, η κοινωνία μας απαγορεύει, και ορθώς πράττει, την εκούσια υποδούλωση ή την μονομαχία. Η εκούσια υποδούλωση ή η θανάτωση ικανών ατόμων που

ωστόσο συγκατατίθενται σ' αυτό, αποτελούν στοιχία ασυμβίβαστα με τους θεμελιώδεις όρους που είναι απαραίτητοι για τους ανθρώπους που υπερασπίζονται την ιδέα μιας καλής ζωής^{40,41}. Ο John Stuart Mill ισχυρίζεται ότι όλες οι εκούσιες πράξεις μας δεν δικαιολογούνται από την αυτονομία. Το άτομο πουλώντας τον εαυτό του σκλάβο ταυτόχρονα παραιτείται από την ελευθερία... Ελευθερία που απομακρύνει από την ελευθερία είναι ανεπίτρεπτη, παράλογη⁴².

Επεκτείνοντας την ανάλυση από την υποδούλωση στην Ε, είναι προφανές ότι ο θάνατος αλλοτριώνει και απομακρύνει αμετάκλητα την αυτονομία, δεν δικαιολογείται ούτε συγχωρείται με την επίκληση της αυτονομίας⁴, διότι η αυτονομία είναι συνυφασμένη άμεσα με τη ζωή. Επιπλέον, ενώ πολλές χώρες έχουν αποποινικοποιήσει την αυτοκτονία αναγνωρίζοντας ότι δεν δύναται να διωχθεί ποινικά ένα άτομο που επιθυμεί να θανατώσει τον εαυτό του, δεν δύναται να ισχυρισθεί κάποιος ότι κατ' επέκταση επιτρέπεται και η Ε διότι δεν υπάρχει αναλογία. Η Ε απαιτεί την ενεργό συμμετοχή και άλλων προσώπων, των ιατρών, είτε ως συνταγογραφούντων είτε ως χορηγούντων τις θανατηφόρες αγωγές^{40,41}. Και ενώ ο άνθρωπος υποστηρίζει το "δικαίωμα" να αρνηθεί την θεραπεία, δεν έχει δικαίωμα να αναμίξει στην πράξη του αυτή τους ιατρούς. "Ιατροποίηση" του θανάτου⁴³ είναι ανεπίτρεπτη. Ούτε δύναται κανείς να νομιμοποιήσει την Ε παρέχοντας δικαίωμα στην Ε.^{4,44} Την τελευταία άποψη εκφράζει ο φιλόσοφος Francis Kamm ως ακολούθως: "Όπως οι άνθρωποι έχουν δικαίωμα να αρνηθούν τη θεραπεία και εμείς δεν έχουμε δικαίωμα να αναμιχθούμε στο δικαίωμά τους αυτό⁴⁵. Κατά συνέπεια, φαίνεται λογική η μη ανάμειξη των ιατρών σε πράξεις στις οποίες δυνατόν να εμπλακούν, αν το επιθυμούν, συγγενείς, κληρονόμοι και νομικοί...

2ο επιχειρήμα: Παραμένει αδιευκρίνιστο αν η αγαθοεργία δικαιολογεί την νομιμοποίηση της Ε. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι ιατροί και το σύστημα ιατρικής φροντίδας γενικά δεν επαρκούν, με την έννοια ότι δεν ασχολούνται ικανοποιητικά με την αντιμετώπιση του πόνου των "καταδικασμένων" ασθενών που πάσχουν από θανατηφόρες ασθένειες⁴. Εντούτοις, αυτό συνήθως δεν ισχύει στις χώρες της δύσεως οι οποίες διαθέτουν εξειδικευμένα κέντρα, όπου επιτυγχάνεται άριστος χειρισμός του πόνου με σύγχρονα αναλγητικά και επιπλέον με λογοθεραπεία μόνο ένα ελάχιστο ποσοστό ασθενών υποφέρουν. Όμως, για το τελευταίο μηδαμινό ποσοστό δικαιολογείται η καθιέρωση της Ε; "Σπλαχνική μεσολάβηση"

Πίνακας 3. Επιχειρήματα εναντίον της Ευθανασίας (Ε)

1. Το αυτεξούσιο του ανθρώπου δεν δικαιολογεί την Ε
2. Αδιευκρίνιστο αν η αγαθοεργία δικαιολογεί την νομιμοποίηση της Ε
3. Υφίσταται ηθική διάκριση μεταξύ ενεργού και παθητικής Ε
4. Η επιτρεπόμενη Ε είναι δημόσια πολιτική με δυσάρεστες συνέπειες

με Ε στις ελάχιστες αυτές “ανθεκτικές” περιπτώσεις δεν δικαιολογεί αλλαγή κοινωνικής πολιτικής και γενίκευση-νομιμοποίηση της Ε, επισημαίνοντας ότι οι ιατροί δεν πρέπει να σκοτώνουν (doctors must not kill)^{46,47}.

3ο επιχείρημα: Η ηθική διάκριση μεταξύ ενεργού και παθητικής Ε, μεταξύ φόνου και εγκαταλείψεως του ασθενούς να καταλήξει, υφίσταται και έχει βάση λογική, αληθινή^{40,41,47,48}. Πράγματι, οι ιατρικές πράξεις διαφέρουν σημαντικά στις δύο αυτές περιπτώσεις: στην Ε ο ιατρός εισάγει φάρμακο στον οργανισμό για να τον θανατώσει, ενώ στη διακοπή ή απόσυρση της ιατρικής αγωγής ο ιατρός απέχει, δεν χορηγεί θανατηφόρο φάρμακο, αλλά μόνο αποσύρει την φορτική και οδυνηρή για τον ασθενή αγωγή ή το μηχανήμα που συντηρεί τη ζωή. Το σπουδαιότερο όμως είναι ότι η πρόθεση του ιατρού διαφέρει ουσιαστικά στις δύο περιπτώσεις: στην πρώτη η πρόθεσή του είναι ο θάνατος του ασθενούς, ενώ στην δεύτερη περίπτωση ο ιατρός προτίθεται να τερματίσει την οχληρή, οδυνηρή και ανυπόφορη για τον ασθενή θεραπευτική αγωγή. Αυτή η διαφορά αντανακλάται στην κλασική περίπτωση της ασθενούς Quinlan, στην οποία ενώ οι γονείς της αποδέχθηκαν την αποσύνδεση της αναπνευστικής συσκευής που τη στήριζε στη ζωή, εντούτοις η ασθενής έζησε 9 επιπλέον έτη. Οι γονείς της ισχυρίστηκαν ότι σκοπός τους ήταν η απομάκρυνση της φορτικής ιατρικής προσεγγίσεως και όχι ο τερματισμός της ζωής της⁴.

4ο επιχείρημα: Η νομιμοποίηση της Ε αποτελεί επικίνδυνη δημόσια πολιτική^{42,47,49}, οι δε δυσάρεστες συνέπειές της εστιάζονται, κατά κύριο λόγο, στη σχέση ασθενούς–ιατρού και στην πρακτική άσκηση της ιατρικής^{41,46,47}. Πράγματι, η νομιμοποίησή της φαίνεται ότι υπονομεύει την εμπιστοσύνη του ασθενούς προς τον ιατρό. Έστω και μια μοναδική αναφορά καταχρήσεως, οδηγεί στην κατάργηση της εμπιστοσύνης και της καλής σχέσεως ασθενούς προς τον ιατρό. Η νομιμοποίησή της υπονομεύει, επίσης, την οφειλόμενη σπλαχνική-ανθρώπινη φροντίδα των ιατρών προς τους ανιάτως πάσχοντες⁴. Οι ιατροί δυνατόν να θεωρούν την Ε πιο εύκολη, ταχεία, αποτελεσματική και αποδοτική μέθοδο συγκριτικά με την επίπονη και συνεχή ιατρική προσπάθεια, η οποία είναι αναγκαία για έλεγχο των συμπτωμάτων και των παρεχόμενων συμβουλών προς τους σοβαρά πάσχοντες. Ενίοτε η Ε καθίσταται πλέον προσδοκός για τον ιατρό και για τους κληρονόμους. Επιπρόσθετα, η διαβρωτική επίδραση της Ε επεκτείνεται και στη αλλαγή της θεωρήσεως των

σκοπών της ιατρικής. Η θεραπεία ή η ανακούφιση του πάσχοντος δυνατόν να αντικατασταθούν με την θεώρηση του θανάτου ως θεραπεία.⁴ Ήδη στην Ολλανδία και στο Βέλγιο όπου έχουν νομιμοποιήσει την Ε,⁵⁰ η Ε περιγράφεται ως θεραπεία, μια επιπλέον συνταγογραφία. Ο πρόεδρος του Ολλανδικού Συμβουλίου Υγείας επικροτεί την άποψη αυτή, τονίζοντας ότι “υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η κάλλιστη αντιμετώπιση του ασθενούς είναι να τον βοηθήσει κανείς να πεθάνει ειρηνικά και ο γιατρός που ανταποκρίνεται στην απαίτηση του ασθενούς ενεργεί με ανωτερότητα, με αλτρουισμό”⁵¹. Είναι ακριβώς ο ίδιος τρόπος με τον οποίο οι Ναζί δικαίωναν την “ευεργετική” θανάτωση⁴. Ενώ κανείς δεν ισχυρίζεται ότι η Ολλανδία προσομοιάζει με την Γερμανία των Ναζί (no one claims that the Netherlands is Nazi Germany), εντούτοις εδώ εγείρεται το ακόλουθο ερώτημα: αν η αποδοχή της Ε δύναται να δράσει καταλυτικά στις δεσμεύσεις ενός Ολλανδού ιατρού που σέβεται τον εαυτό του, τότε τι πρόκειται να γίνει αν νομικά την Ε δύναται να την εκτελέσει ο οιοσδήποτε ιατρός⁴;

Ένας άλλος κίνδυνος που ελλοχεύει στη νομιμοποίηση της Ε είναι ο ποικίλος εξαναγκασμός των ασθενών να επιζητήσουν την Ε.⁴ Οι χρονίως πάσχοντες ή οι ασθενείς που πεθαίνουν δυνατόν να καταναγκάζονται να επιλέξουν την Ε με τη θεώρηση ότι οι οικογένειές τους θα αντιμετωπίσουν μειωμένη οικονομική επίπτωση και συγκινησιακή καταπόνηση^{42,47}. Ιδιαίτερα, ο εξαναγκασμός για Ε αναμένεται ότι θα επικεντρώνεται στις τάξεις των φτωχών, υπερηλικών, αναπήρων και άλλων ομάδων αποδυναμωμένων ασθενών του τρίτου κόσμου που είναι απομονωμένοι από το σύστημα ιατρικής φροντίδας. Αν νομιμοποιηθεί η Ε, είναι προφανές ότι οι κατηγορίες αυτές των ασθενών θα είναι υποκείμενες σε καταλυτικό εξαναγκασμό να συναινέσουν για Ε.⁴

Μια άλλη δυσμενής συνέπεια νομιμοποιήσεως της Ε είναι η παρείσδυση δικαστηρίων, κατηγορών, μηνύσεων, δικηγόρων και αστυνομίας στην άσκηση της ιατρικής⁵². Πράγματι, επειδή απαιτούνται δικαστικές εγγυήσεις για την Ε, αναμένεται ο συχνός έλεγχος παραλείψεως, λάθους ή καταχρήσεως, οπότε μοιραία εισβάλλει το σύστημα ποινικού δικαίου στα νοσοκομεία με δυναμική εμπλοκή των ιατρών⁵².

Τέλος, η πιο συζητημένη δυσμενής συνέπεια νομιμοποιήσεως της Ε είναι ο κίνδυνος επεκτάσεως της από τους διανοητικά ικανούς στους μη ικανούς ασθενείς, στους ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση, στα ανήμπορα

παιδιά και στους ψυχασθενείς^{40,46,48,51}. Είναι γνωστό ότι η έναρξη νέων ιατρικών πράξεων συμπεριλαμβανομένης της Ε, γίνεται πιλοτικά σε μικρό, καθορισμένο δείγμα πληθυσμού. Εντούτοις, με την απόκτηση της αρχικής εμπειρίας, υπάρχει η τάση επεκτάσεώς της σε ευρύτερο δείγμα ασθενών με βάση τον ισχυρισμό ότι η Ε είναι λύτρωση και το επιχείρημα ότι ο θάνατος είναι πιο ευεργετικός από μια ζωή πόνου ή βασάνων, χωρίς συνείδηση ή υψηλή διάνοηση⁴.

Συνοπτικά τα ιατρικά δεδομένα της Ε δείχνουν ότι οι διαμάχες για την ηθική και την νομιμοποίηση της Ε ανάγονται στο παρελθόν. Για παράδειγμα, τη δεκαετία 1870-1880 όταν οι αναπνευστικές συσκευές, η τεχνητή διατροφή, η αντισηψία και η αναισθησία ήταν υποτυπώδεις, χωρίς συνοδό ανακάλυψη των 'αντιβιοτικών', ξέσπασε διαμάχη για την Ε στην Αμερική και την Αγγλία. Επιπλέον, ενώ με την πρόοδο της ιατρικής τα τελευταία 120 έτη επετεύχθη αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου, εντούτοις η Ε εξακολουθεί να βρίσκεται στο προσκήνιο, υποδηλώνοντας ότι ενώ η τεχνολογική πρόοδος αντιμετωπίζει τον πόνο, άλλες κοινωνικές και πολιτικές δυνάμεις συντηρούν το ενδιαφέρον για την Ε.⁴

Η εμπειρία από την νομιμοποίηση της Ε στην Ολλανδία δείχνει ότι στην συγκριτικά μικρή αυτή χώρα, χαρακτηριζόμενη πολιτιστικά από ομοιογενή πληθυσμό και σεβασμό στη κυβερνητική εξουσία και το νόμο, ένας μεγάλος αριθμός περιπτώσεων Ε σχετίζεται με καταπάτηση των συμφωνημένων όρων και δυσάρεστα επακόλουθα. Αυτό εγείρει ανησυχίες για τους κινδύνους μιας δυνητικά επιτρεπόμενης Ε στην Αμερική, η οποία συγκριτικά είναι μεγάλη χώρα, με ετερογενή στοιχεία πληθυσμού και μακρά παράδοση εξέγερσης εναντίον κυβερνητικών κανονισμών και του νόμου. Επιπλέον, σχετικές σφυγμομετρήσεις του Αμερικανικού και Ολλανδικού κοινού επισημαίνουν ότι ο κύριος λόγος που επιζητούν οι ασθενείς την Ε δεν είναι ο πόνος αλλά η αίσθηση των ασθενών ότι "είναι βάρος" στους άλλους!⁴

Οι σφυγμομετρήσεις αυτές δίνουν έναυσμα στο ερώτημα αν η Ε αφορά ειδικά τους λειτουργούς της Ιατρικής κοινότητας και γενικότερα όλο το πολιτιστικό κοινό!

Η γνώμη των συγγραφέων της παρούσης μελέτης είναι ότι ασφαλώς αφορά τους ιατρούς και άλλους λειτουργούς ή φορείς, όταν, τουλάχιστο μια αναλογία φορέων δυνητικά αρνείται να σηκώσει το βάρος του ασθενούς, επειδή αυτό προκαλεί συναισθηματική φόρτιση-οδύνη, κόπο και αγρυνία στον σοβαρά ασθενή. Αυτή η έλλειψη υπευ-

θυνότητας, φροντίδας, η απουσία ουσιαστικής αγάπης προς τον ασθενή οδηγεί σε αποτρόπαιες πράξεις όπως υποχρεωτική στείρωση φτωχών γυναικών, άμβλωση και Ε. Ενίοτε, αυτό με το ένδυμα της "συμπάθειας ή της φιλανθρωπίας"! Ο ακαδημαϊκός Raoul Follereau στο βιβλίο του "Ταξίδια στις χώρες των Χανσενικών"⁵³ αναφέρει ότι επισκέφτηκε με συνάδελφό του ένα λεπροκομείο που ήταν σκέτος σκουπιδοτενεκές και βλέποντας ένα ασθενή γαγγραινιασμένο που ψυχορραγούσε, καταγράφει:-Συγκρατούμαι για να μην του φωνάξω:-Μα βιάσου λοιπόν να πεθάνεις!... Συγκρατούμαι για να μην ξεφωνίσω. Δεν τολμώ τίποτα. Ντρέπομαι, ντρέπομαι!" Κατ' επέκταση, θεωρούμε ότι στην σημερινή αποπτωτική διεργασία της αγάπης προς τον ασθενή μερικοί ίσως ζητούν να απαλλαγούν το γρηγορότερο από το θέαμα της δυστυχίας του άλλου επειδή τaráζει την ησυχία, το χαμόγελο ή την ευτυχία τους. Εντούτοις, υφίσταται και ο αντίλογος. Σε καρκινοπαθείς με όλες τις συνακόλουθες παρενέργειες της χημειοθεραπείας ή ασθενείς σε κωματώδεις καταστάσεις με πληθώρα κατακλίσεων, αναζητά κανείς τη λύτρωσή τους με Ε. Όμως, ποιος λυτρώνεται από ποιόν; Ο ασθενής ή ο θεράπων ιατρός, το νοσηλευτικό προσωπικό και οι συγγενείς κληρονόμοι; Ερωτήματα που απαιτούν επισταμένη προσέγγιση, επειδή σχετίζονται με τον ακόλουθο ανθρωπολογικό παραλογισμό της Ε: Αυτός που την διενεργεί να παίρνει θέση χορηγού ή ρυθμιστού της ζωής. Μια ιδιότητα που, όπως τονίζεται ως αυταπόδεικτο, δεν του ανήκει αλλά αφορά μόνον στον Χορηγό της ζωής (God-given biological life)⁵⁴. Ειδικά, ο ιατρός οφείλει να αποφασίσει αν θα προβεί στην νομιμοποίηση του παραλογισμού αυτού της Ε ή θα κάνει αυτοκριτική για μια στείρα, καταστρεπτική παρέμβαση που διαταράσσει την ισορροπία της κοινωνίας. Ειδικότερα, στην Ελλάδα δεν υπάρχει επίσημο καθοριστικό πλαίσιο αναφερόμενο στην Ε, γεγονός που απαιτεί προσεκτική προσέγγιση του προβλήματος από φορείς όλων των κοινωνικών τάξεων και όχι μόνον από ορισμένους "ειδικούς" οι οποίοι μη εκφράζοντας την απαιτούμενη κυρίαρχη γνώμη του συνόλου, δυνατόν να οδηγήσουν σε αναπόφευκτη διαταραχή της ισορροπίας της καθορισμένης κοινωνίας του Ελλαδικού χώρου.

Ο συγγραφέας θεωρούν ότι ο άνθρωπος, είτε είναι ασθενής είτε είναι υγιής, ταυτίζεται με τη ζωή, της οποίας το νόημα υποδηλώνεται από την ετυμολογία του ονόματός του "άνω θρώσκειν". Το δε όραμα του ανθρώπου για καλή ζωή τονίζεται ιδιαίτερα από τον απόστολο Παύλο που καταγρά-

φει: “Ει ουν συνηγέρθητε τω Χριστώ τα άνω ζητείτε... Τα άνω φρονείτε, μη τα επί της γης”.⁵⁵ Το “συνηγέρθητε” ταυτίζεται με όραμα ζωής αναστημένης. Ως κριτική απάντηση στην άποψη του Eugene Debs, που τον υποστηρίζουν οι θιασώτες της Ε, θεωρούμε ότι η αναστημένη ζωή, ζωή του “άνω θρώσκειν”, είναι ιερή επειδή συνεισφέρει στη χαρά και την ευτυχία, ακόμη και στον πόνο, την ταπείνωση και την αγωνία γιατί ζει την παρουσία του Θεού και βρίσκει με όποιο πλοίο κι αν διασχίσει τον ποταμό προς την αντίπερα όχθη, την επέκεινα ζωή! Η εμπειρία πολλών ασθενών μας και περιπτώσεις άλλων ασθενών στον διεθνή χώρο βεβαιώνει το τελευταίο⁵⁶. Κατά συνέπεια, ότι αντιτίθεται στο όραμα αυτό της καλής ζωής δύναται να οδηγηθεί σε ευθανασία με αποπτωτικό, προγραμματισμένο θάνατο. Ο Παύλος εκλιπαρεί για αυτού του είδους την Ε: “Ταλαίπωρος εγώ άνθρωπος! Τίς με ρύσεται, εκ του σώματος του θανάτου τούτου;”⁵⁷ Επιπλέον δίδεται η εντύπωση ότι την συνιστά τονίζοντας: “νεκρώσατε ουν τα μέλη υμών τα επί της γης...”⁵⁸ Αυτά τα μέλη ή το

“σώμα”, δηλαδή το φρόνημα που αλλοτριώνει τον ανθρώπινο νου, ώστε να γίνει εκτελεστής των συνανθρώπων του, ασθενών ή μη, αδυνάτων ή μη, ανήμπορων παιδιών ή υπερηλίκων, χρήζει της αποπτωτικής διεργασίας της Ε.

Σε παγκόσμια κλίμακα υποστηρίζεται σήμερα ότι απαιτείται αποφασιστικότητα ώστε όλοι οι ιατροί και οι ιατρικοί σύλλογοι να μην συμμετέχουν στην Ε, ακόμη και όταν ένας εθνικός νόμος θα την επέτρεπε, όπως αυτό συμβαίνει στην Ολλανδία (it “strongly encourages” all doctors and medical associations not to participate in euthanasia “even if national law allows it”).⁵⁹ Έχουμε την αντίληψη ότι οι ιατροί είμαστε εκτελεστές του καθήκοντος που υποδηλώνει ο Ιπποκρατικός όρκος. Δεν είμαστε δικαστές, ούτε ρυθμιστές της ζωής των ασθενών. Έχουμε επιλέξει, ως μονόδρομο, την ιερή υποχρέωση να διαφυλάξουμε τη ζωή των ασθενών μας μέχρι εσχάτων με αγάπη που “πάντα στέγει, πάντα πιστεύει, πάντα ελπίζει, πάντα υπομένει”⁶⁰ χωρίς να υπονομεύει!

ABSTRACT

J. KOUNTOURAS, D. CHATZOPOULOS, C. ZAVOS: **Euthanasia**

Euthanasia, a condition proscribed 2500 years ago in the Hippocratic Oath, continues to provoke intense medical, ethical, and legal debate. This article reviews the definitions related to euthanasia, the historical evidence of debates regarding euthanasia, the arguments for and against euthanasia, and the ethical, and empiric perspectives on euthanasia. **Forum of Clinical Oncology 2 (2):148-156, 2003.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ: Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 48: 556-562, 2001
2. Kouklakis G, Kountouras J, Molyvas E, et al: Oncogenes's expression in bowel tissue samples of patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Hepatogastroenterology* 48 (suppl I): 0-70, 2001
3. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D: Apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 50: 242-249, 2003
4. Emanuel EJ: Euthanasia. *Arch Intern Med* 154: 1890-1901, 1994
5. Oddie G: The moral case for the legislation of voluntary euthanasia. *Law Rev* 28: 207-224, 1998
6. Akabayashi A: Euthanasia, assisted suicide, and cessation of life support: Japan's policy, law, and an analysis of whistle blowing in two recent mercy killing cases. *Soc Sci Med* 55: 517-527, 2002
7. Cerise FP: A critical analysis of physician-assisted suicide. *J La State Med Soc* 154: 130-135, 2002
8. Dickinson GE, Lancaster CJ, Clark D, et al: UK physicians' attitudes toward active voluntary euthanasia and physician-assisted suicide. *Death Stud* 26: 479-490, 2002
9. Meier DE, Morrison S, Cassel CK, et al: Improving palliative care. *Ann Intern Med* 127: 225-230, 1997
10. Levettown M: Palliative care in the intensive care unit. *New Horizons* 6: 383-397, 1998
11. Singel PA, Martin DK, Kelmer M: Quality end-of-life care: patient's perspectives. *JAMA* 281: 163-168, 1999
12. Hawryluck LA, Harvey WR, Lemieux-Charles L,

- et al: Consensus guidelines on analgesia and sedation in dying intensive care unit patients. *BMC Med Ethics* 3: 3, 2002
13. Emanuel EJ: A review of the ethical and legal aspects of terminating medical care. *Am J Med* 84: 291-303, 1988
 14. Meisel A: Legal myths about terminating life support. *Arch Intern Med* 151: 1497-1502, 1991
 15. Williams SD: Euthanasia. London, England: Williams and Norgate, 1872
 16. Editorial: Permissive euthanasia. *Boston Med Surg J* 220: 19-20, 1884
 17. Editorial: The moral side of euthanasia. *JAMA* 5: 382-383, 1885
 18. Baldwin SE: The natural right to a natural death. *St Paul Med J* 1: 875-889, 1899
 19. Rosenberg LJ, Aronstam NE: Euthanasia-a medicolegal study. *JAMA* 36: 10-110, 1901
 20. Editorial: Euthanasia. *JAMA* 41: 1094, 1903
 21. Editorial: Euthanasia. *Lancet* 1: 523, 1899
 22. Editorial: Euthanasia again. *JAMA* 87: 1491, 1926
 23. Binding K, Hoche A: Permitting the destruction of unworthy life: the extent and form. *Issues Law Med* 8: 231-265, 1992
 24. Lifton RJ: The Nazi doctors: Medical killing and the psychology of genocide. New York, NY: Basic Books Inc, 1986
 25. Pfaafflin F: The connection between eugenics, sterilization, and mass murder in Germany from 1933-1945. *Med Law* 5: 1-10, 1986
 26. Brock DW: Voluntary active euthanasia. *Hastings Cent Rep* 22: 10-22, 1992
 27. Rachels J: The end of life: Euthanasia and Mortality. New York, NY: Oxford University Press, 1986
 28. Cassel CK, Meier DE: Morals and moralism in the debate over euthanasia and assisted suicide. *N Engl J Med* 323: 750-752, 1990
 29. Quill TE, Cassel CK, Meier DE: Care of the hopelessly ill: proposed clinical criteria for physician-assisted suicide. *N Engl J Med* 327: 1280-1384, 1992
 30. Note: Physician-assisted suicide and right to die with assistance. *Harvard Law Rev* 105: 2021, 1992
 31. Robinson V: A symposium on euthanasia. *Med Rev* 19: 143-157, 1913
 32. Angell M: Euthanasia. *N Engl J Med* 319: 1348-1388, 1988
 33. Girsh FJ: Physician aid in dying: what physicians say, what patients say. *West J Med* 157: 188-189, 1992
 34. Ryan CJ, Kaye M: Euthanasia in Australia-The northern territory rights of the terminally ill act. *N Engl J Med* 334: 326-328, 1996
 35. Scanlon C: Euthanasia and nursing practice-Right question, wrong answer. *N Engl J Med* 334: 1401-1402, 1996,
 36. Editorial: The final anatomy. *Lancet* 340: 757-758, 1992
 37. Benrubi GI: Euthanasia-the need for procedural safeguards. *N Engl J Med* 326: 167-199, 1992
 38. Misbin RI: Physicians' aid in dying. *N Engl J Med* 325: 1307-1311, 1991
 39. Utrecht TS: Reported euthanasia cases in Holland fall for second year. *BMJ* 324: 1354, 2002
 40. Callahan D: When self-determination runs amok. *Hastings Cent Rep* 22: 52-55, 1992
 41. Kass LR: Is there right to die? *Hastings Cent Rep* 23: 34-43, 1993
 42. Mill JS: On Liberty. Indianapolis, Ind: Hackett Publishing Co Inc, 1978
 43. Aries P: The Hour of Our Death. New York, NY: Alfred A Knopf inc., Chapter 12, 1981
 44. Bostrom BA: In the Michigan Court of Appeals: People vs. Jack Kevorkian. *Issues Law Med* 18: 57-64, 2002
 45. Kamm FM: Creation and abortion: A study in moral and legal philosophy. New York, NY: Oxford University Press, Chapter 1, 1992
 46. Singer PA, Siegler M: Euthanasia-a critique. *N Engl J Med* 322: 1881-1883, 1990
 47. Pellegrino ED: Doctors must not kill. *J Clin Ethics* 3: 95-107, 1992
 48. British Medical Association. Euthanasia. London, England: British Medical Association, 1988
 49. Singer PA: Should doctors kill patients? *Can Med Assoc J* 138: 1000-1001, 1988
 50. Schapowal AG, Baer HU: Medical ethics in peace and in the armed conflict. *Mil Med* 167(Suppl 8): 26-31, 2002
 51. Caopron AM: Euthanasia in the Netherlands: American observations. *Hastings Cent Rep* 22: 30-33, 1992
 52. Wolf SM: Holding the line on euthanasia. *Hastings Cent Rep* 19: 13-15, 1989
 53. Ραούλ Φολερώ: Ταξίδια στις χώρες των Χανσενικών. Αθήναι, Εκδόσεις "Η Δαμασκός", 1957
 54. Glannon W: Tracing the soul: medical decisions at the margins of life. *Christ Bioeth* 6: 49-69, 2000
 55. Απόστολος Παύλος: Προς Κολοσσαείς Ι, 1-5
 56. Editorial: Why active euthanasia and physician suicide should be legalised. *BMJ* 323: 1079-1080, 2001
 57. Απόστολος Παύλος: Προς Ρωμαίους Ζ, 24-25 και Η, 10
 58. Απόστολος Παύλος: Προς Κολοσσαείς Γ, 1-5
 59. Sheldon T: World medical association isolates Netherlands on euthanasia. *BMJ* 325: 675, 2002
 60. Απόστολος Παύλος: Προς Κορινθίους Α, 15° κεφάλαιο

Η χρησιμότητα του προσδιορισμού της μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του εντέρου

A. Απέσσου¹, Γ. Νασιούλας^{1,2}

Εισαγωγή

Οι γνώσεις μας σχετικά με τη γενετική βάση του καρκίνου αυξάνονται παράλληλα με την χαρτογράφηση του ανθρωπίνου γονιδιώματος. Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της μοριακής βιολογίας έχει φωτίσει πολλά κυτταρικά μονοπάτια που σχετίζονται με τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Παραδείγματα, όπως το χιμαιρικό γονίδιο *PML-RARα* στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία ή το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *APC* στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (Familial Adenomatous Polyposis - FAP) τεκμηριώνοντας τη σχέση μεταξύ της εσφαλμένης λειτουργίας γονιδίων, που έχουν μεταλλαχθεί και της εμφάνισης του καρκίνου.

Ο καρκίνος του εντέρου (KE, Colorectal Cancer, CRC), που αποτελεί τον τρίτο σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνο στον ανεπτυγμένο κόσμο φθάνοντας το 12 % του συνόλου των καρκίνων, είναι ίσως η πιο μελετημένη, ως προς τη γονιδιακή της βάση, μορφή καρκίνου. Το μεγαλύτερο ποσοστό του KE είναι σποραδικό, ενώ CRC που μεταβιβάζεται με μεντελικό κληρονομούμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα συνιστά περίπου το 10 % όλων

των καρκίνων του εντέρου και περιλαμβάνει μια σειρά σπανίων συνδρόμων. Η πιο χαρακτηριστική μορφή κληρονομούμενου καρκίνου του εντέρου είναι η FAP με συχνότητα εμφάνισης περίπου 1:8.000 που αντιστοιχεί στο 1 % των καρκίνων του εντέρου. Όμως το σύνδρομο του κληρονομούμενου μη πολυποδιακού καρκίνου του εντέρου (Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer - HNPCC) ή σύνδρομο Lynch, αντιπροσωπεύει τον πιο συχνό καρκίνο του εντέρου με ποσοστό 5-10 % του συνόλου αυτών των καρκίνων¹.

Η πρώτη οικογένεια με HNPCC περιγράφηκε από έναν αμερικανό παθολόγο τον Warthin² το 1913, ενώ το 1966 ο Henry Lynch³ επαναπεριέγραψε το σύνδρομο και ανέφερε τα ευρήματά του σε δύο ακόμα οικογένειες. Στα διεθνή συμπτώσια του Amsterdam⁴ και Bethesda⁵ δόθηκε ο ορισμός του HNPCC και ορίστηκαν τα κριτήρια κατάταξης ενός περιστατικού στο σύνδρομο αυτό (Πίνακας 1). Σε ασθενείς με HNPCC συχνά παρουσιάζονται καρκίνοι και σε άλλα όργανα, εκτός του εντέρου, όπως στο ενδομήτριο, στο μεταβατικό επιθήλιο, στον ουρηθρικό σωλήνα, στο στομάχι και στις ωθήκες. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) εξελίσσεται μέσο χαρακτηριστικών κλινικών και ιστολογικών μονοπατιών που ξεκινούν από αλλοιώσεις του φυσιολογικού βλεννογόνου των κρυπτών για να καταλήξουν μέσο δυσπλασιών και αδενωμάτων στην καρκινική εξαλλαγή. Η πορεία αυτή χαρακτηρίζεται από συσσώρευση μεταλλάξεων στο γονιδίωμα πολλές από τις οποίες οδηγούν σε απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή ενεργοποίηση ογκογονι-

¹Ερευνητικό Κέντρο Μοριακής Βιολογίας ΥΓΕΙΑ, "Αντώνης Παπαγιάννης", ²Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γεώργιος Νασιούλας PhD. Ερευνητικό Κέντρο Μοριακής Βιολογίας ΥΓΕΙΑ, "Αντώνης Παπαγιάννης", Λεωφ.Κηφισίας & Ερ.Σταυρού 4 Μαρούσι 151-23 Αθήνα. Τηλ. +30 - 210 - 686 7932, FAX: +30 - 210 - 686 7933, e-mail: g.nasioul@hygeia.gr.

Πίνακας 1. Α. Τα κριτήρια του Amsterdam⁴. Β. Τα κριτήρια της Bethesda⁵.**Α. Τα κριτήρια του Amsterdam⁴**

- 3 ή περισσότεροι συγγενείς με ιστοχημικά αποδεδειγμένο HNPCC
- Τουλάχιστον ένας από αυτούς με πρώτου βαθμού συγγένεια
- Τουλάχιστον μια γενιά με CRC
- Τουλάχιστον ένας από τους πάσχοντες να είναι κάτω των 50 ετών

Β. Τα κριτήρια της Bethesda⁵

1. Άτομα με καρκίνο σε οικογένειες που ικανοποιούν τα κριτήρια του Άμστερνταμ
2. Άτομα με δύο HNPCC σχετιζομένους καρκίνους συμπεριλαμβανομένων συγχρόνων ή μεταχρονισμένων ή σχετικών εξωεντερικών καρκίνων (ενδομητρίου, ωοθηκών, στομάχου, ηπατοχολικού, λεπτού εντέρου, μεταβατικού επιθηλίου, νεφρικής πυέλου ή ουρητήρα
3. Άτομα με καρκίνο εντέρου και έναν πρώτου βαθμού συγγενή με καρκίνο εντέρου ή/και HNPCC εξωεντερικό ή/και εντερικό αδένωμα, με έναν των καρκίνων πριν τα 45 χρόνια και ένα των αδενωμάτων πριν τα 40 χρόνια.
4. Άτομα με καρκίνο ενδομητρίου ή εντέρου σε ηλικία κάτω των 45 χρόνων.
5. Άτομα με καρκίνο του εντέρου από τη δεξιά πλευρά, αδιαφοροποίητους (συμπαγείς / διάτρητους) σε ιστοπαθολογία με διάγνωση πριν τα 45 χρόνια.
6. Άτομα με "signet ring cell" (>50%) CRC με διάγνωση πριν τα 45 έτη.
7. Άτομα με εντερικά αδενώματα σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών.

δίων. Η δημιουργία όμως των μεταλλάξεων αυτών προϋποθέτει μία γενικότερη γενομική αστάθεια.

Συστήματα επιδιόρθωσης κακοζευγαρώματος βάσεων του DNA

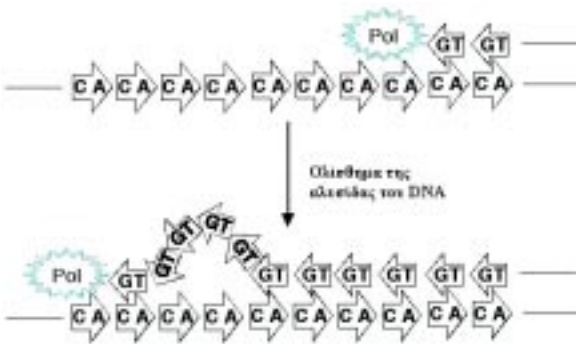
Κατά την αντιγραφή του DNA, στην προετοιμασία του κυττάρου για διαίρεση, ολισθήματα της πολυμεράσης οδηγούν σε κακοζευγαρωμένες βάσεις μεταξύ των δύο αλυσίδων του DNA καθώς και σε ελλείψεις ή προσθήκες, που προκύπτουν από τη δημιουργία θηλιών στο DNA⁶. Για το λόγο αυτό τα κύτταρα ανέπτυξαν ενζυμικά συστήματα επιδιόρθωσης (DNA mismatch repair enzymes, MMR) του γενετικού υλικού. Η ανακάλυψη των γονιδίων αυτών έγινε για πρώτη φορά στο βακτήριο *Escherichia coli*⁷.

Τουλάχιστον έξι πρωτεΐνες συμμετέχουν στο σύστημα επιδιόρθωσης του κακοζευγαρώματος του DNA στον άνθρωπο. Το πρωτεϊνικό σύμπλοκο για την αναγνώριση των λαθών της αντιγραφής αποτελείται από δύο ετεροδιμερή της πρωτεΐνης MSH2 με τις πρωτεΐνες MSH3 και MSH6, που ονομάζονται hMutSa και hMutSβ και αφορούν αντίστοιχα τις κακοζευγαρωμένες βάσεις και τις θηλίες⁸. Ένα άλλο ετεροδιμερές (hMutLa) των πρωτεϊνών MLH1 και PMS2 διασυνδέει το σύμπλοκο αναγνώρισης με άλλες πρωτεΐνες απαραίτητες για την επιδιόρθωση. Αυτές είναι το PCNA, οι DNA πολυμεράσες δ και ε, η DNA SSB (Single Strand Binding) πρωτεΐνη και πιθανόν κάποιες ελικάσες. Ο ρόλος άλλων πρωτεϊνών και των συμπλόκων τους είτε είναι γνωστός όπως για

το ετεροδιμερές των MLH1 – MLH3⁹ (επιδιόρθωση θηλιών), είτε ακόμη ερευνάται όπως για το ετεροδιμερές hMutLβ των MLH1 – PMS1¹⁰⁻¹¹.

Η έννοια του MSI

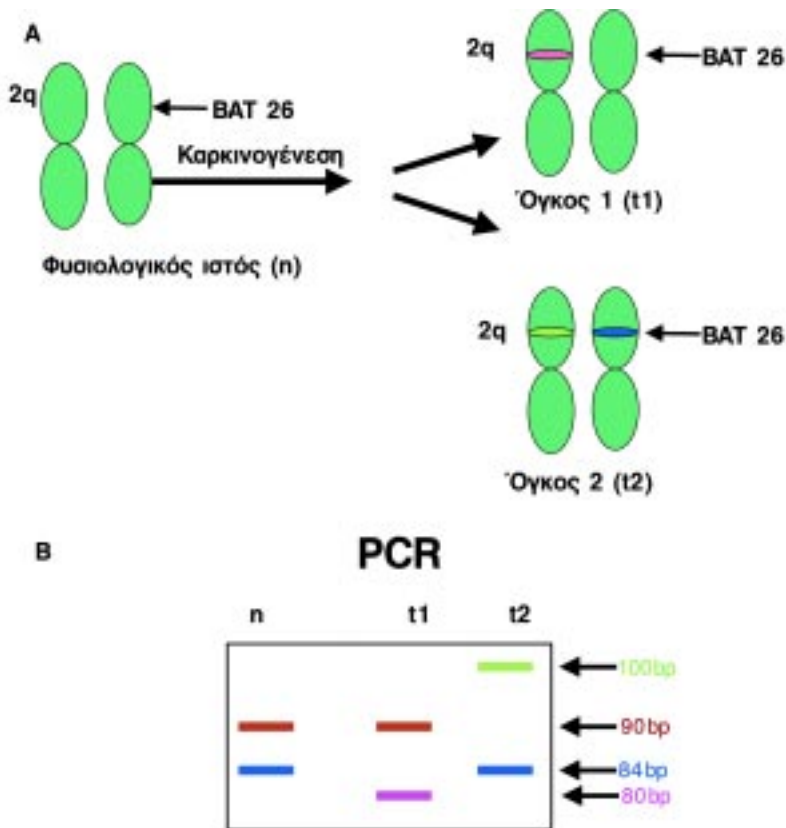
Στον καρκίνο του παχέος εντέρου συναντώνται δύο τύποι γενετικής αστάθειας: μικροδορυφορική (MSI – Microsatellite Instability) και χρωμοσωμική. Ο δεύτερος τύπος αστάθειας συναντάται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου και χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά χρωμοσωμικών αναδιατάξεων. Ο πρώτος τύπος εμφανίζεται ως μικρές αλλαγές στην αλληλουχία του DNA που συμβαίνουν κατά την αντιγραφή, και είναι συνήθως προσθήκες ή απαλοιφές μίας ή δυο νουκλεοτιδικών βάσεων (Εικόνα 1). Υπάρχουν περιοχές του ανθρωπίνου γονιδιώματος στις οποίες λόγω της δομής τους το φαινόμενο αυτό είναι πιο συχνό. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA με μικρή μονάδα επανάληψης, από μία έως τέσσερις βάσεις και είναι γνωστές ως μικροδορυφορικές (Microsatellite) περιοχές του γονιδιώματος. Αυτού του τύπου η γενομική αστάθεια λέγεται μικροδορυφορική αστάθεια (MSI – Microsatellite Instability) και χαρακτηρίζει το σύνδρομο HNPCC σε ποσοστό που φθάνει το 90%, ενώ συναντάται και στο 10%-15% των σποραδικών ΚΠΕ. Επομένως το MSI ορίζεται ως οποιαδήποτε αλλαγή στο μήκος του καρκινικού DNA λόγω προσθήκης ή απαλοιφής μίας ή περισσότερων νουκλεοτιδικών βάσεων σε ένα μικροδορυφόρο σε σύγκριση πάντα με το DNA του φυσιολογικό μικροδορυφόρου του ασθενούς.



Εικόνα 1. Μηχανισμός δημιουργίας διαφορετικών αλληλίων κατά την αντιγραφή του DNA. Ολίσθημα της συμπληρωματικής αλυσίδας DNA οδηγεί στην προσθήκη δύο μονάδων επανάληψης [(GT)2] δημιουργώντας ένα νέο αλληλόμορφο κατά 4 βάσεις μεγαλύτερο από το αρχικό. Η ελαττωματική επιδιόρθωση τέτοιων λαθών οδηγεί MSI.

νή¹² (Εικόνα 2). Γενικότερα οι καρκίνοι του εντέρου μπορούν να διαχωριστούν βάση του ποσοστού MSI που παρουσιάζουν. Έτσι, ένας όγκος λέγεται ότι έχει υψηλό MSI (MSI-H) όταν παρατηρείται αστάθεια σε πάνω από το 30-40% των μικροδορυφόρων που εξετάζονται (συστήματα). Αντίστοιχα καρκίνοι με χαμηλό MSI (MSI-L) είναι αυτοί στους οποίους αστάθεια παρατηρείται σε λιγότερα από 30-40% των, ενώ καρκίνοι αρνητικοί για MSI (microsatellite stable-MSS) είναι αυτοί στους οποίους δεν παρατηρείται αστάθεια.

Πιο πρόσφατα, δύο μεγάλες έρευνες στο MSI απέδειξαν ότι η υποδιαίρεση μεταξύ MSI-L και MSS είναι υπερβολική, καθώς αν εξεταστούν αρκετοί μικροδορυφόροι όλοι οι όγκοι έχουν αστάθεια σε τουλάχιστον έναν από αυτούς¹³⁻¹⁴. Υπάρχουν όμως όγκοι που συστηματικά παρουσιάζουν



Εικόνα 2. Προσδιορισμός της μικροδορυφορικής αστάθειας.

A. Ο μικροδορυφόρος BAT 26 στο χρωμόσωμα 2q. Με διαφορετικά χρώματα φαίνονται τα διαφορετικά αλληλόμορφα στο σχεδιάγραμμα των χρωμοσωμάτων από φυσιολογικό και καρκινικό ιστό.

B. Απεικόνιση των προϊόντων του PCR σε πήκτωμα ακρυλαμιδίου:

n -φυσιολογικός ιστός του ασθενή

t1-καρκινικός ιστός του ασθενή με το ένα αλληλόμορφο μικρότερο κατά 4 βάσεις.

t2-δεύτερος καρκινικός ιστός του ίδιου ασθενή με το άλλο αλληλόμορφο μεγαλύτερο κατά 10 βάσεις..

Τα βέλη δείχνουν το μήκος των αλληλομόρφων σε βάσεις (bp).

υψηλή αστάθεια και έχουν χαρακτηριστικές ιδιότητες. Έτσι, απλώς ο διαχωρισμός μεταξύ καρκίνων με ή χωρίς MSI είναι αρκετός.

Παθολογία του HNPCC σε σχέση με το ποσοστό MSI

Σήμερα οι καρκίνοι του παχέος εντέρου κατηγοριοποιούνται με βάση το ποσοστό μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) που παρουσιάζουν. Όγκοι με MSI παρουσιάζουν μια σειρά από χαρακτηριστικά που τους διαφοροποιούν σαφώς από τους υπολοίπους όγκους του παχέος εντέρου. Συνοπτικά, αυτά που χαρακτηρίζουν τους MSI όγκους είναι τα εξής:

1. Τουλάχιστον το 80% των σποραδικών MSI όγκων ευρίσκονται στο εγγύς κόλον.
2. Μεταλλάξεις σε γονίδια με επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες όπως είναι τα *TGFBRII*, *IGF2R* και *BAX* παρατηρούνται μόνο σε MSI καρκίνους¹⁵.
3. Η απώλεια ετεροζυγωτίας δεν είναι συχνό φαινόμενο στους MSI καρκίνους.
4. Οι MSI όγκοι σπανίως εμφανίζουν μεταλλάξεις στα γονίδια *APC*, *K-ras* και *p53* ή απαλοιφές στις θέσεις 5q, 17p και 18q σε αντίθεση με τους όγκους χωρίς MSI, ενώ έχουν φυσιολογικό πρότυπο ανοσοϊστοχημείας για την β-κατενίνη¹⁶.

Στους καρκίνους, όπου η γενετική αστάθεια είναι σε χαμηλά επίπεδα, μπορούν και συνυπάρχουν η χρωμοσωμική με την μικροδορυφορική αστάθεια, παρά το γεγονός ότι συνήθως η μία αποκλείει την άλλη.

Κλινική μετάφραση των ποσοστών MSI

Η παραπάνω ταξινόμηση των όγκων του παχέος εντέρου δεν θα είχε πρακτική σημασία εάν ταυτόχρονα δεν συνοδευόταν και από διαφοροποίηση μεταξύ τους σε επίπεδο συμπεριφοράς τους ή αντίδρασής τους σε προφυλακτική ή/και θεραπευτική αγωγή. Τέτοιες σημαντικές διαφορές που χαρακτηρίζουν τους MSI όγκους σε σχέση

- με τους υπολοίπους είναι:
1. Οι MSI όγκοι, σποραδικοί ή κληρονομούμενοι, είναι λιγότερο επιθετικοί από τους υπολοίπους¹⁷.
 2. Σχετίζονται λιγότερο με μακρινές μεταστάσεις ή μεταστάσεις σε λεμφαδένες.
 3. Οι ασθενείς με MSI όγκους συνήθως εμφανίζουν πολλαπλούς καρκίνους του παχέος εντέρου είτε σύγχρονους είτε μετάρχρονους¹⁸.
 4. Είναι λιγότερο ευαίσθητοι σε κυτταροστατικά φάρμακα και παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην ενισχυτική χημειοθεραπεία¹⁹, ενώ οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν καλά ποσοστά επιβίωσης στην ακτινοθεραπεία²⁰.
 5. Οι MSI όγκοι παρουσιάζουν ελάχιστη ή καθόλου έκφραση της κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) η οποία καταλύει τη σύνθεση προσταγλαδινών από αραχιδονικό οξύ. Είναι ήδη γνωστό ότι αναστολείς της COX-2 όπως η ασπιρίνη και το sulindac λειτουργούν προστατευτικά εμποδίζοντας την ανάπτυξη αδενωμάτων και όγκων²¹. Επομένως, η μειωμένη έκφραση της COX-2 στους MSI όγκους ίσως και να σημαίνει μειωμένη αντίδραση στη συγκεκριμένη χημειοπροφύλαξη. Επιπρόσθετα, επειδή είναι γνωστό ότι η COX-2 επάγει την αγγειογένεση, είναι δυνατό η μειωμένη έκφρασή της στους MSI-H καρκίνους να εξηγεί, εν μέρει, το μειωμένο μεταστατικό τους δυναμικό²².

Οφέλη από τον έλεγχο για MSI στη σάρωση για HNPCC

Το σύνδρομο HNPCC δεν έχει χαρακτηριστικό φαινότυπο που να το διαχωρίζει από άλλες μορφές CRC. Έτσι, ενώ οικογενειακό ιστορικό, κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, που ορίζονται από τα κριτήρια των Amsterdam⁴ και Bethesda⁵ (Πίνακας 1), μπορούν να κινηθούν υποψίες δεν είναι αρκετά για να γίνει ακριβής διάγνωση του συνδρόμου σε μία οικογένεια. Η μόνη σίγουρη διάγνωση είναι η ανίχνευση της παθογόνου μετάλλαξης σε ένα από τα γονίδια MMR στον ασθενή. Έλλειψη τέτοιας μετάλλαξης όμως δεν

Πίνακας 2. Συστήματα μικροδορυφορικών αλληλουχιών για έλεγχο MSI²⁵.

Μικροδορυφόρος	Μήκος μονάδας επανάληψης	Μονάδα επανάληψης
BAT26	1	(T) _n(A) _n
BAT25	1	TTTT.Ta.TTTT.(T) _n A(T) _n
D2S123	2	(CA) _n (CA) _n (T/G A) _n
D5S346	2	(CA) _n
D17S250	2	(TA) _n(CA) _n

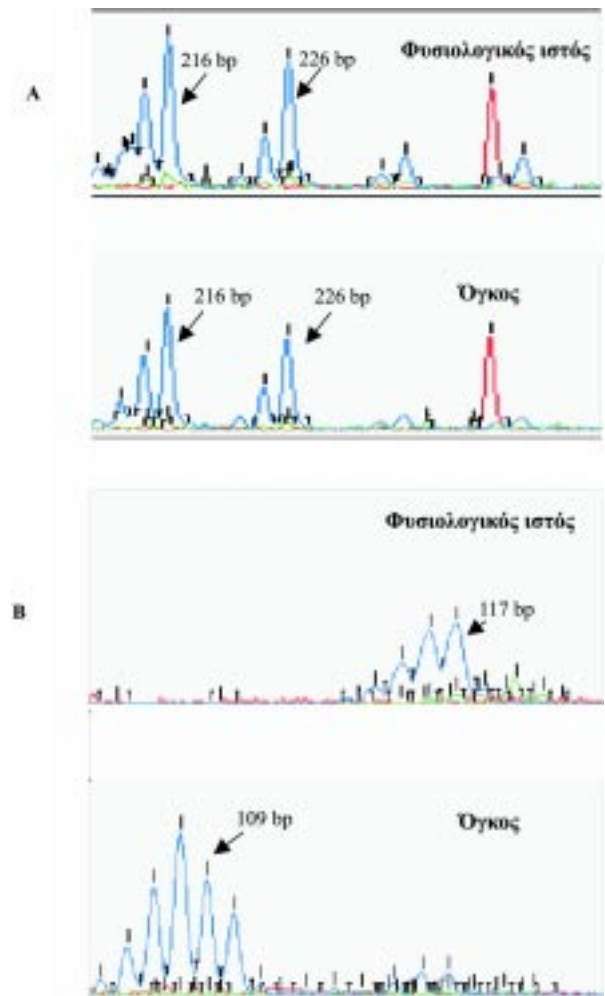
αποκλείει το σύνδρομο σε μία οικογένεια, καθώς η παθογόνος μετάλλαξη δεν ανιχνεύεται σε 14-55 % των οικογενειών²³. Καθώς όμως 90 % των CRC που προέρχονται από άτομα με HNPCC είναι θετικά για MSI, αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την ανάγκη για πιο εξονυχιστική ανάλυση της οικογένειας για την παθογόνο μετάλλαξη.

Παρόλο που η ανίχνευση του MSI σε έναν όγκο συνήθως σημαίνει ότι ο ασθενής πάσχει από HNPCC, MSI εμφανίζεται και στο 10-15 % των σποραδικών CRC. Ο διαχωρισμός μεταξύ κληρονομούμενου και σποραδικού CRC είναι σημαντικός καθώς μπορεί να έχει επιπτώσεις στην θεραπεία του ασθενή αλλά και στην αντιμετώπιση των συγγενών του. Σε οικογένειες με HNPCC στις οποίες η παθογόνος μετάλλαξη έχει βρεθεί, γενετική ανάλυση των συγγενών του ασθενή εντοπίζει τα άτομα εκείνα που έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του παχέος εντέρου ή κάποιου οργάνου, σχετικό με HNPCC (HNPCC related tumour). Έτσι, τα άτομα αυτά μπορούν να επωφεληθούν από εντατική ιατρική παρακολούθηση και προφυλακτική θεραπεία με σκοπό τη μείωση της θνησιμότητας. Συγγενείς, που δεν έχουν την μετάλλαξη, μπορούν να καθησυχαστούν και να ακολουθήσουν την παρακολούθηση, που προτείνεται για τον γενικό πληθυσμό. Παράλληλα, η πρόγνωση για ασθενείς με σποραδικούς καρκίνους που εμφανίζουν MSI είναι καλύτερη²⁴ και όπως έχει προαναφερθεί ανταποκρίνονται διαφορετικά σε θεραπευτικές αγωγές από εκείνους που δεν παρουσιάζουν MSI. Έτσι, ανίχνευση του MSI σε έναν όγκο μπορεί να βοηθήσει πέρα από την κατάταξη ενός περιστατικού σε κληρονομούμενο ή σποραδικό και στην επιλογή θεραπευτικής αγωγής.

Αλγόριθμος και μεθοδολογία για την διάγνωση του HNPCC

Για λόγους οικονομίας και υψηλότερης διαγνωστικής αξίας, συνιστάται η χρήση ενός συνδυασμού κριτηρίων και εξετάσεων για τη διάγνωση του συνδρόμου HNPCC. Αρχικά είναι αναγκαία η εκτίμηση της πιθανότητας ο εξεταζόμενος να έχει HNPCC. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μία σειρά κλινικοπαθολογικών ευρημάτων και ένα λεπτομερές οικογενειακό όπως έχει οριστεί από τα διεθνή συνέδρια του Amsterdam⁴ και Bethesda⁵. Εναλλακτικά, όταν κάποιος ασθενής δεν εκπληρώνει αυτές τις προϋποθέσεις αλλά εμφανίζει εξω-εντερικούς καρκίνους, είτε

είναι σε νεαρή ηλικία χωρίς οικογενειακό ιστορικό, είτε έχει εντερικά αδενώματα σε νεαρή ηλικία, είτε έχει όγκους με ιδιαίτερα παθολογικά χαρακτηριστικά, ενδείκνυται περαιτέρω έλεγχος. Εφ' όσον ένας ασθενής εκπληρώνει τα παραπάνω κριτήρια, συνιστάται έλεγχος του καρκίνου για MSI. Σύμφωνα με τη σύσκεψη του Amsterdam²⁵, υπάρχει ένα σύνολο πέντε μικροδορυφορικών περιοχών (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) οι οποίες προτείνεται να χρησιμοποιού-



Εικόνα 3. Χρωματογράφημα ανάλυσης MSI στον αυτόματο αναλυτή φθορίζοντος DNA ABI PRISM® 310 (Applied Biosystems, USA).²⁶⁻²⁷

- A. Καρκίνος χωρίς MSI. Ο φυσιολογικός και ο καρκινικός ιστός του ίδιου ασθενή παρουσιάζουν το ίδιο μοτίβο 216 και 226 στο σύστημα D2S123.
- B. Καρκίνος με MSI, όπου έχει γίνει απαλοιφή 8 βάσεων στο σύστημα BAT 26 στον καρκινικό ιστό (109 bp) του ασθενή σε σύγκριση με τον φυσιολογικό (117 bp).

νται για τον έλεγχο MSI. Ο έλεγχος γίνεται με σύγκριση του μήκους του DNA των μικροδορυφορικών αλληλουχιών μεταξύ φυσιολογικού (αίμα) και καρκινικού ιστού. Οι συγκεκριμένες περιοχές πολλαπλασιάζονται με την χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και φθορίζοντες εκκινητές (primers). Στη συνέχεια ακολουθεί ηλεκτροφόρηση σε αυτόματο αναλυτή DNA (Εικόνα 3). Αστάθεια σε 3 τουλάχιστον από τα 5 συστήματα μικροδορυφορικών αλληλουχιών κατατάσσει το δείγμα στην κατηγορία MSI-H. Τα δείγματα αυτά στη συνέχεια υποβάλλονται σε ανοσοϊστοχημικές δοκιμασίες για τον έλεγχο της έκφρασης των MMR γονιδίων. Τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας μας καθοδηγούν πλέον πιο

συγκεκριμένα για το ποιο MMR γονίδιο πρέπει να αναλυθεί για ανεύρεση μεταλλάξεων. Στο Ερευνητικό Κέντρο Μοριακής Βιολογίας ΥΓΕΙΑ, "Αντώνης Παπαγιάννης" έχουν παραπεμφθεί οικογένειες με φαινότυπο και οικογενειακό ιστορικό του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε 88 άτομα από 14 οικογένειες με HNPCC, από την εν εξελίξη έρευνά μας για MSI, έχουν βρεθεί 5 οικογένειες που χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο²⁶⁻²⁷. Στον Πίνακα 3 φαίνονται συνοπτικά τα αποτελέσματα για τους ασθενείς που παρουσιάζουν MSI. Σε συνδυασμό με το οικογενειακό ιστορικό στους ασθενείς 1, 2 και 5 έχει αρχίσει ανάλυση στα MMR γονίδια *MLH1* και *MSH2* για την ανίχνευση μεταλλαγών.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ελέγχου MSI μετά από PCR και ανίχνευση της MSI με το λογισμικό GeneScan® Analysis με τον αυτόματο αναλυτή ABI PRISM® 310 (Applied Biosystems, USA)²⁶⁻²⁷.

Ασθενής	BAT26	BAT25	D2S123	D5S346	D17S250	MSI	Κίνδυνος βάση ιστορικού
1	+	+	+	+	A*	4/5	HNPCC
2	+	+	A*	+	+	4/5	HNPCC
3	-	+	+	+	+	4/5	Σποραδικός
4	-	-	+	+	+	3/5	Σποραδικός
5	-	-	-	+	A*	1/5	HNPCC

*Ο καρκινικός ιστός παρουσιάζει MSI σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ιστό του ασθενή

-Ο καρκινικός ιστός του ασθενή δεν παρουσιάζει MSI σε σχέση με τον φυσιολογικό του ιστό

* Απροσδιόριστο (MSI ή LOH)

Λέξεις κλειδιά:

Μικροδορυφορική αστάθεια, MSI, HNPCC, CRC, κληρονομούμενος καρκίνος.

Ευχαριστίες:

Η μελέτη πραγματοποιείται με ερευνητικά προγράμματα από την STAVROS NIARCHOS FOUNDATION FOR CHARITY και το ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ.

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους όσους βοήθησαν για να γραφτεί αυτό το άρθρο: Την ομάδα μελέτης του κληρονομούμενου καρκίνου του παχέος εντέρου της Ελληνικής Εταιρείας Όγκων του Πεπτικού Συστήματος, την HeCOG, τον Μ. Μιχαλάτο, την Κ. Τσιγκάρη και τους συνεργάτες μας στο εργαστήριο.

Βιβλιογραφία

- Lynch HT and de la Chapelle A. (1999) Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 36:801-818.
- Warthin, A.S. (1913) Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med.* 12:546-555.
- Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. (1966) Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med.* 117:206-212.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. (1991) The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 34:424-425.
- Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. (1997) A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89 1758-1762.
- Kolodner RD, Marsischky GT. (1999) Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 9:89-96.
- Service RF. (1994) Stalking the start of colon cancer. *Science* 263:1559-1560.
- Marsischky GT, Filosi N, Kane MF, Kolodner R. (1996) Redundancy of *Saccharomyces cerevisiae*

- siae MSH3 and MSH6 in MSH2-dependent mismatch repair. *Genes Dev.* 10:407-420.
9. Das Gupta R, Kolodner RD. (2000) Novel dominant mutations in *Saccharomyces cerevisiae* MSH6. *Nat Genet.* 24:53-56.
 10. Leung WK, Kim JJ, Wu L, Sepulveda JL, Sepulveda AR. (2000) Identification of a second MutL DNA mismatch repair complex (hPMS1 and hMLH1) in human epithelial cells. *J Biol Chem.* 275:15728-15732.
 11. Μιχαλάτος Μ & Νασιούλας Γ (2002) Γενετικός έλεγχος για τον κληρονομούμενο μη πολυποδιακό καρκίνο του παχέος εντέρου. *Ογκολογία Πεπτικού* 2: 111-117.
 12. Starostik P and Möller-Hermelink HK (2001) Diagnosis of microsatellite instability-positive colorectal cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 1:71-80.
 13. Halford S, Sasieni P, Rowan A, Wasan H, Bodmer W, Talbot I, Hawkins N, Ward R, Tomlinson I. (2002) Low-level microsatellite instability occurs in most colorectal cancers and is a non-randomly distributed quantitative trait. *Cancer Res* 62:53-7.
 14. Laiho P, Launonen V, Lahermo P, Esteller M, Guo M, Herman JG, Mecklin JP, Jarvinen H, Sistonen P, Kim KM, Shibata D, Houlston RS, Aaltonen LA. (2002) Low-level microsatellite instability in most colorectal carcinomas. *Cancer Res.* 62:1166-70.
 15. Jass JR, Do KA, Simms LA *et al* (1998) Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 42:673-679.
 16. Jass JR, Biden KG, Cummings MC *et al* (1999) Characterization of a subtype of colorectal cancer combining features of the suppressor and mild pathways. *J Clin Pathol* 52:455-460.
 17. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA *et al* (1998) Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 83: 259-266.
 18. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF (1996) Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome) *Int J Cancer* 69:38-43.
 19. Carethers JM, Hawn MT, Chauhan DP, Luce MC, Marra G, Koi M, Boland CR. (1996) Competency in mismatch repair prohibits clonal expansion of cancer cells treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Clin Invest* 98:199-206.
 20. Davis TW, Wilson-Van Patten C, Meyers M, Kunugi KA, Cuthill S, Reznikoff C, Garces C, Boland CR, Kinsella TJ, Fishel R, Boothman DA. (1998) Defective expression of the DNA mismatch repair protein, MLH1, alters G2-M cell cycle checkpoint arrest following ionizing radiation. *Cancer Res* 58:767-778.
 21. Karnes WE Jr, Shattuck-Brandt R, Burgart LJ, DuBois RN, Tester DJ, Cunningham JM, Kim CY, McDonnell SK, Schaid DJ, Thibodeau SN. (1998) Reduced COX-2 protein in colorectal cancer with defective mismatch repair. *Cancer Res* 58:5473-5473.
 22. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. (1998) Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell.* 93:705-716.
 23. Moslein G, Tester DJ, Lindor NM, Honchel R, Cunningham JM, French AJ, Halling KC, Schwab M, Goretzki P, Thibodeau SN. (1996) Microsatellite instability and mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 in patients with sporadic, familial and hereditary colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 5:1245-1252.
 24. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, Mecklin JP (1996) Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 110:682-687.
 25. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. (1998) A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 58(22):5248-5257.
 26. Τσιγκάρη Κ (2002) Η μικροδορυφορική αστάθεια ως καρκινικός δείκτης του κληρονομούμενου μη πολυποδιακού καρκίνου του παχέος εντέρου. *ΕΡ.ΒΙ.ΠΕ*, 4 Δεκεμβρίου 2002.
 27. Τσιγκάρη Κ, Μιχαλάτος Μ, Δανιηλίδης Ι, Νταϊλιάνας Λ και Νασιούλας Γ (2002) Η μικροδορυφορική αστάθεια ως καρκινικός δείκτης του κληρονομούμενου μη πολυποδιακού καρκίνου του παχέος εντέρου. *Ογκολογία Πεπτικού*, Σεπτέμβριος-Δεκέμβριος 2002.

Επιμέλεια: Χρήστος Πανόπουλος

Ερωτήσεις πολλαπλών επιλογών

1. Τι από τα παρακάτω αποτελεί την βασική διαφορά μεταξύ των συνδυασμών paclitaxel / cisplatin και paclitaxel / carboplatin στον καρκίνο των ωθηκών;
Α. Το ελεύθερο νόσου διάστημα
Β. Η τοξικότητα
Γ. Η συνολική επιβίωση
2. Η άμεση αποκατάσταση του μαστού μετά από μαστεκτομή:
Α. Δεν πρέπει ποτέ να γίνεται αν υπάρχει η δυνατότητα μετεγχειρητικής ακτινοβολίας
Β. Μπορεί να επηρεάσει των σχεδιασμό των πεδίων
Γ. Περιορίζει την δραστηριότητα της ακτινοβολίας μειώνοντας την δόση που χορηγείται στον όγκο
Δ. Όλα τα παραπάνω
Ε. Β και Γ
3. Ποιά από τα παρακάτω αποτελούν τις βασικές προοπτικές της τεχνολογίας του DNA microarray
Α. Η μέτρηση της έκφρασης του mRNA ενός γονιδίου
Β. Αποτελεί μία φθηνή μέθοδο ανάλυσης της γονιδιακής έκφρασης σε σχέση με άλλες μεθόδους
Γ. Παρέχει την δυνατότητα ταυτόχρονης μέτρησης χιλιάδων γονιδίων σε επίπεδο mRNA
Δ. Μπορεί να εφαρμοσθεί σαν μέθοδος screening στον εντοπισμό δυνητικά σημαντικών μορίων όπως νέοι θεραπευτικοί στόχοι, νέοι προγνωστικοί δείκτες και νέοι δείκτες πρόβλεψης
Ε. Όλα τα παραπάνω
4. Ποιά ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3-4 παρατηρείται σε ποσοστό > 10% των Ασθενών με καρκίνο του μαστού που αντιμετωπίζονται με capecitabine
Α. Διάρροια και ουδετεροπενία
Β. Σύνδρομο χειρός-ποδός και αλωπεκία

- Γ. Διάρροια και σύνδρομο χειρός – ποδός
Δ. Αλωπεκία και ουδετεροπενία

5. Ποιό από τα παρακάτω ΔΕΝ είναι δείκτης πρόγνωσης στον καρκίνο του μαστού
Α. Η κατάσταση των λεμφαδένων
Β. Η ηλικία της ασθενούς
Γ. Ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός διαφοροποίησης
Δ. Τα επίπεδα της p53
Ε. Η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων

Σωστές απαντήσεις

1. Σωστή απάντηση: Β
Ο συνδυασμός cisplatin/paclitaxel , έχει καθορισθεί σαν πρώτη γραμμή θεραπεία στον προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών μετά από μία μεγάλη μελέτη φάσης III της Γυναικολογικής Ογκολογικής Ομάδας (COG), στην οποία συγκρίθηκε με τον συνδυασμό cyclophosphamide/cisplatin. Σε άλλες μελέτες εκτιμήθηκε ο συνδυασμός carboplatin/paclitaxel με στόχο την μείωση της τοξικότητας (κυρίως της νευροτοξικότητας) και των ημερών νοσηλείας. Σε δύο τουλάχιστον μεγάλες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι οι δύο συνδυασμοί είναι ισοδύναμοι όσον αφορά το ελεύθερο νόσου διάστημα και την συνολική επιβίωση. Ο συνδυασμός όμως carboplatin/paclitaxel συνοδεύεται από χαμηλότερη μη αιματολογική τοξικότητα και καλύτερη ποιότητα ζωής. Μελέτες σύγκρισης των δύο συνδυασμών συνεχίζονται.
McGuire WP et al. N Engl J Med 1996;334:1-6
Neijt JP et al. J Clin Oncol 2000;18:3084-3092
Schink JC et al Cancer J. 2001;7:155-164
du Bois A et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 1999;18:
2. Σωστή απάντηση Δ
Η άμεση αποκατάσταση του μαστού μετά από μαστεκτομή συνοδεύεται από καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα και δεν απαιτεί μία δεύτερη

χειρουργική επέμβαση. Το ενδεχόμενο όμως συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας πρέπει όμως πάντοτε να εκτιμάται δεδομένου ότι ο τελικός στόχος είναι η κατά το δυνατόν καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η άμεση αποκατάσταση φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάσει τον σχεδιασμό των πεδίων λόγω της αλλοίωσης της ανατομίας του θωρακικού τοιχώματος. Το μακροχρόνιο αισθητικό αποτέλεσμα μπορεί επίσης να επηρεαστεί κυρίως όταν χρησιμοποιούνται προθέσεις, δεδομένου ότι η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει σημαντική ίνωση. Ο ιδανικός τρόπος συνδυασμού ακτινοθεραπείας και αποκατάστασης του μαστού παραμένει αντικείμενο μελέτης

Harris JR et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:989-990

Recht A et al. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569

Buchholz TA et al. *The Oncologist* 2002;7:539-546

3. Σωστή απάντηση: Δ

Η τεχνολογία των DNA microarrays, αποτελεί σημαντικό νέο εργαλείο, χρήσιμο για την ανάλυση ανθρώπινων ιστών. Η νέα αυτή τεχνολογία επιτρέπει στους ερευνητές την μέτρηση της έκφρασης πολλών χιλιάδων mRNA ταυτόχρονα σε ένα βιολογικό δείγμα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο συγκεκριμένων γονιδίων, με διαφορετική έκφραση στους υγιείς και τους νοσούντες ιστούς με την ελπίδα εντοπισμού νέων στόχων θεραπείας ή νέων γονιδιακών δεικτών πρόγνωσης και πρόβλεψης. Η προσφορά της νέας τεχνολογίας είναι σημαντική στην γνώση της πολύπλοκης βιολογίας του καρκίνου μέσα από την ταυτό-

χρονη παρακολούθηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ εκατοντάδων γονιδίων in vitro και in vivo κατά την διάρκεια της θεραπείας.

King HC, Sinha AA. Gene expression profile analysis by DNA microarrays: promise and pitfalls. *JAMA* 2001;286:2280-2288

Venter JC, Adams MD et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351

4. Σωστή απάντηση Γ

Σε 4 μελέτες η χορήγηση capecitabine συνοδεύεται από ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχουν ενδείξεις σωρευτικής τοξικότητας και η συχνότητα τοξικότητας βαθμού 3/4 είναι χαμηλή. Τοξικότητα βαθμού 4 παρατηρείται σε ποσοστό 2%. Η διάρροια και το σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 3/4 (σε ποσοστό 12% και 15% αντίστοιχα) αποτελούν τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μυελοτοξικότητα και αλωπεκία παρατηρούνται σπάνια.

Blum JL et al. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493

Blum JL et al. *Cancer* 2001;92:1759-1768

Fumoleau P et al. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:285

Reichardt P et al. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 6)

Blum JL et al. *Eur J Cancer* 2001;37 (suppl 6)

5. Σωστή απάντηση: Δ

Η επιλογή της συμπληρωματικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού βασίζεται στα χαρακτηριστικά των ασθενών και στους προγνωστικούς παράγοντες. Η κατάσταση των λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης, η ηλικία και η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων θεωρούνται βασικοί προγνωστικοί παράγοντες. Αυτό δεν ισχύει για την p53.

Eifel P et al. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-989

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου¹, MD, PhD

Νέα μελών της ΕΟΠΕ

ΚΑΛΗ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ και ΚΑΛΟ ΦΘΙΝΟΠΩΡΟ σε όλους !!!

Νέα απ'όλο τον κόσμο

Μεταφραστική Έρευνα (Translational Research): μερικοί ευφυείς ορισμοί...

“Δεν υπάρχει μόνο η επιστήμη αλλά και η εφαρμογή της επιστήμης, όπως οι καρποί ενός δέντρου...” *Louis Pasteur*

Η μεταφραστική έρευνα μπορεί να οριστεί ως η ενδιάμεση φάση μεταξύ βασικής έρευνας και της εφαρμογής της στην κλινική πράξη, για τη διάγνωση, θεραπεία ή πρόληψη μιας νόσου. Με άλλα λόγια, πρόκειται για την εφαρμογή μιας ‘ανακάλυψης’ στην ιατρική πρακτική, και πολλοί πιστεύουν ότι γεννήθηκε στις αρχές του 1800, όταν ο Edward Jenner ξεκίνησε τα πρώτα του ‘κλινικά πειράματα’ για την ανάπτυξη του εμβολίου της ευλογιάς. Σύμφωνα με μια στατιστική της Επιτροπής Επιστημονικών Θεμάτων (Science Affairs Committee) των ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι περίπου 1888 MD PhDs, 3194 MDs, 5703 PhDs και 480 ακόμη ερευνητές με άλλους ακαδημαϊκούς τίτλους, απασχολούνται σήμερα σε τομείς βασικής και κλινικής ογκολογικής έρευνας στην Αμερική. Οι αριθμοί αυτοί ανέρχονται σε ένα σύνολο 11,265 ερευνητών άμεσα ασχολούμενων με την έρευνα του καρκίνου. Χρησιμοποιώντας τον κυτταρικό κύκλο σαν μία ‘επιτηδευμένη’ παρομοίωση, η μεταφραστική έρευνα μπορεί να ειπωθεί σαν μία προοδευτική διαδικασία μέσα από ισχυρά αλληλοσυνδεδεμένα στάδια που τελικά διαμορφώνουν έναν ‘κύκλο’:

- T0, αναμένοντας μία φαινή ιδέα
- T1, η ανακάλυψη
- S, η σύνθεση με την ιατρική γνώση
- T2, η εφαρμογή σε ένα ιατρικό πρόβλημα
- M, η μεταφορά στην ογκολογική κλινική πράξη.

Η φάση T1 της ανακάλυψης αποτελεί την κρίσιμη εκείνη στιγμή που θα θέσει σε κίνηση εκατοντάδες επόμενα βήματα. Μπορεί να ξεκινήσει από μια απλή τυχαία παρατήρηση με σημαντικές προοπτικές, ή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς καλά σχεδιασμένων πειραμάτων. Στη διαδικασία αυτή συνήθως εμπλέκονται εργαστηριακοί ερευνητές, μεταδιδακτορικοί ερευνητές, τεχνικοί και φοιτητές. Στις επόμενες φάσεις S και T2, είναι απαραίτητη η γνώση της ανθρώπινης παθολογίας, ώστε να εφαρμοστεί η ‘ανακάλυψη’ στην ιατρική πρακτική. Στη διαδικασία αυτή είναι αναγκαία η σύνθεση και των δύο ικανοτήτων: εργαστηριακή και κλινική. Τα ίδια ισχύουν και για την τελική φάση, M, όπου η ‘ανακάλυψη’ (π.χ. ένας μοριακός αναστολέας) μεταφέρεται από την προκλινική στην κλινική πράξη, για εκτίμηση σε ασθενείς. Άνθρωποι με διαφορετικές ικανότητες απασχολούνται σε αυτές τις φάσεις, όπως κλινικοί ερευνητές (γιατροί και νοσηλεύτες) αλλά και στατιστικοί, χειριστές δεδομένων, ειδικοί πληροφορικής και άλλοι, απαραίτητοι για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μιας κλινικής μελέτης. Έτσι, η ανάπτυξη ενός νέου θεραπευτικού μορίου, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μια μακρόχρονη διαδικασία. Η φάση της έρευνας και ανάπτυξης μπορεί να χρειαστεί 1-3 χρόνια, οι κλινικές μελέτες φάσης I-III από 2 έως και 10 χρόνια, ενώ οι αιτήσεις και οι εγκρίσεις από τις διάφορες επιτροπές μπορεί να χρειαστούν από 2 μήνες έως και 3 χρόνια. Έτσι, τουλάχιστον όσον αφορά την Αμερική, μπορεί να χρειαστούν από 3 έως και 16 χρόνια προτού ένας καινούργιος θεραπευτικός παράγοντας περάσει στην ευρεία κλινική πρακτική. Τι χρειάζεται για όλα αυτά? Συνεργασία μεταξύ των ερευνητών και ομαδική δουλειά! Γιατί είναι γνωστό ότι ‘οι κλινικοί γιατροί γνωρίζουν όλα τα προβλήματα όμως όχι και όλες τις λύσεις, ενώ οι εργαστηριακοί ερευνητές γνωρίζουν όλες τις λύσεις όμως όχι και όλα τα προβλήματα’... Τα παραπάνω είναι μερικά από αυτά που συζητήθηκαν στην πολύ ενδιαφέρουσα στρογγυλή τράπεζα με θέμα την μεταφραστική έρευνα και τη θέση της σήμερα στις ΗΠΑ, στα πλαίσια

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

του 94^{ου} Ετήσιου Συνεδρίου της American Association for Cancer Research (AACR), που έλαβε χώρα στην Washington, DC, στις 11-14 Ιουλίου 2003.

Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)
31 Μαΐου-3 Ιουνίου 2003, Chicago, IL, USA

- *Στοχευόμενες θεραπείες (targeted therapies): το μέλλον στην αντιμετώπιση πολλών νεοπλασιών*

Μεγάλος αριθμός εργασιών αφορούσε νέες στοχευόμενες θεραπείες καθώς και σημαντικά κλινικά αποτελέσματα από την εφαρμογή αρκετών μοριακών παραγόντων σε κλινικές μελέτες. Τα σημαντικότερα νέα αφορούσαν ίσως τα μονοκλωνικά αντισώματα bevacizumab και cetuximab, τα οποία έδειξαν σημαντική δραστηριότητα έναντι προχωρημένου μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου. Πολλές όμως παρουσιάσεις αφορούσαν και άλλους νέους μοριακούς παράγοντες.

Bevacizumab (Avastin): Για πρώτη φορά μία κλινική μελέτη φάσης III έδειξε ότι ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση. Πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) το οποίο μελετήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με 800 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, που έλαβαν είτε κλασσική θεραπεία με συνδυασμό ιρινοτεκάνης, φθοριουρακίλης, λευκοβορίνης είτε την ίδια θεραπεία μαζί με bevacizumab. Οι ασθενείς που έλαβαν το σκέλος με το αντίσωμα είχαν διάμεση επιβίωση 20.3 μήνες σε σύγκριση με 15.6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (hazard ratio 0.65, $p=0.0003$). Επίσης η χορήγηση bevacizumab με χημειοθεραπεία καθυστέρησε την πρόοδο της νόσου κατά ένα διάμεσο διάστημα 10.6 μηνών σε σύγκριση με 6.2 μήνες για τη χημειοθεραπεία μόνο. Τέλος, τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης ήταν 45% για τους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό bevacizumab και χημειοθεραπείας σε σύγκριση με 35% για εκείνους που έλαβαν μόνο κλασσική χημειοθεραπεία. Ο παράγοντας αυτός θα μελετηθεί σε μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη σε μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη από το NCI, ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για τη χρήση του στη θεραπεία άλλων όγκων, όπως σε μεταστατικό καρκίνο νεφρού ή μαστού.

Gefitinib (Iressa): Ο παράγων αυτός αφού έχει ήδη πάρει έγκριση από το FDA για τη θεραπεία προχωρημένου καρκίνου πνεύμονα, δοκιμάστηκε με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και σε άλλους όγκους, όπως κολοορθικό, εγκεφάλου και μαστού. Ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Stanford ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης φάσης II, όπου το 75% ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, πέτυχαν μερική ανταπόκριση μετά από θεραπεία με gefitinib σε συνδυασμό με leucovorin, 5-fluorouracil, oxaliplatin (FOLFOX), ενώ ένα ποσοστό 29% ασθενών που είχαν προοδευτική νόσο ή υποτροπή νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία, ανταποκρίθηκαν στον παραπάνω συνδυασμό. Δύο άλλες ανακοινώσεις έδειξαν ανταπόκριση σε θεραπεία με gefitinib ασθενών με προχωρημένο καρκίνο μαστού, όπου 32% των ασθενών της μίας μελέτης πέτυχε σταθεροποίηση νόσου για τουλάχιστον 3 μήνες, ενώ 2 από 27 πολυθεραπευμένες ασθενείς της άλλης μελέτης πέτυχαν μερική ανταπόκριση σε μονοθεραπεία με gefitinib. Δύο ακόμη μελέτες έδειξαν ότι το gefitinib μπορεί να είναι δραστικό σε πρωτοπαθείς όγκους εγκεφάλου, όπου επετεύχθησαν ποσοστά σταθεροποίησης νόσου έως και 43% σε ασθενείς που είχαν υποτροπιάσει μετά από ακτινοβολία και προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Erlotinib: Πρόκειται για έναν νέο αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του EGFR, που έδειξε πολύ ενθαρρυντική δραστηριότητα σε ασθενείς με βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα, έναν τύπο μη μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα που θεωρείται γενικά ως χημειοανθεκτικός. Σε μία μελέτη φάσης II, 27% των ασθενών πέτυχαν μερική ανταπόκριση μετά από μονοθεραπεία με erlotinib, με πολύ καλή ανοχή, ενώ συχνότερη παρενέργεια ήταν το εξάνθημα. Παρόλο που το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα αποτελεί μόνο το 3% των ΜΜΚΠ, υπολογίζεται ότι ο ένας στους πέντε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΜΜΚΠ, θα έχει όγκο με κάποια στοιχεία βρογχοκυψελιδικού καρκίνου, οπότε και θα μπορούσε να ωφεληθεί από θεραπεία με erlotinib. Ο παράγοντας αυτός δοκιμάζεται επίσης στη θεραπεία του καρκίνου παγκρέατος.

Ένα νέο αντιλευχαιμικό χάπι: Ένας νέος από του στόματος παράγοντας, με το όνομα PKC 412, που αναστέλλει μια σχετική πρωτεΐνη, την διαμεμβρανική τυροσινική κινάση FLT3, φάνηκε δραστικός στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένη οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (AML). Ανακοινώθηκε ότι σε περίπου το 1/3 των ασθενών

με AML μία επίκτητη ή σημειακή μετάλλαξη προκαλεί τη διαρκή ενεργοποίηση της FLT3, με αποτέλεσμα την συνεχή ανεξέλεγκτη κυτταρική αύξηση. Στην προκαταρκτική μελέτη που ανακοινώθηκε σε 20 ασθενείς στους οποίους επιβεβαιώθηκε με μοριακές τεχνικές η ύπαρξη τέτοιων μεταλλάξεων, η θεραπεία με τον παράγοντα PKC 412 είχε δραματικά αποτελέσματα, μειώνοντας σημαντικά το λευχαιμικό φορτίο σε 14 από αυτούς ενώ σε ένα ασθενή επετεύχθη πλήρης εξαφάνιση των λευχαιμικών κυττάρων. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα με τον παράγοντα αυτό φαίνονται εξίσου ενθαρρυντικά με αυτά του imatinib σε ασθενείς με CML, και αναμένονται αποτελέσματα μεγαλύτερων μελετών. Πνευμονική τοξικότητα ήταν η πιο σοβαρή τοξικότητα που παρατηρήθηκε.

- *Συμπληρωματική χημειοθεραπεία μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (ΜΜΚΠ): update της μελέτης IALT*

Τα αποτελέσματα της διεθνούς μελέτης συμπληρωματικής θεραπείας καρκίνου πνεύμονα (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT) παρουσιάστηκαν από τον Le Chevalier και συν. και αφορούσαν 1867 ασθενείς από 33 χώρες με εξαιρεθέν παθολογοανατομικό στάδιο II-III ΜΜΚΠ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν μετεγχειρητικά σε απλή παρακολούθηση ή σε χορήγηση 3 ή 4 κύκλων χημειοθεραπείας με συνδυασμούς βασισμένους στην cisplatin. Οι συνδυασμοί αυτοί ήταν στο 56% με etoposide, στο 27% με vinorelbine, στο 11% με vinblastine και στο 6% με vindesine. Η ακτινοθεραπεία ήταν προαιρετική. Η διάμεση επιβίωση ήταν 50.5 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία έναντι 44.4 μήνες για τους ασθενείς του σκέλους της παρακολούθησης. Τόσο η συνολική όσο και η ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη στο σκέλος που έλαβε χημειοθεραπεία, τόσο στα 2 χρόνια παρακολούθησης όσο και στα 5 χρόνια. Το απόλυτο όφελος στην συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια ήταν 4.1% ($p < .03$) και στην ελεύθερη νόσου επιβίωση 5.1% ($p < .003$). Δεν φάνηκε κάποια υπομάδα ασθενών να ωφελείται περισσότερο σε σχέση με τις άλλες από τη χημειοθεραπεία, όμως γι' αυτό μπορεί να ευθύνεται η χρήση περισσότερων του ενός χημειοθεραπευτικών συνδυασμών και η μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των συμμετεχόντων κέντρων όσον αφορά τη χειρουργική τεχνική, εξαίρεση μεσοθωρακικών λεμφαδένων, κλπ. Η

διεθνής αυτή μελέτη δείχνει για πρώτη φορά ότι ασθενείς με ΜΜΚΠ που λαμβάνουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα μετά το χειρουργείο, έχουν στατιστικά σημαντικά περισσότερες πιθανότητες επιβίωσης στα 5 χρόνια από αυτούς που υποβάλλονται μόνο σε χειρουργείο.

- *Η μαγνητική μαστογραφία καλύτερη από την απλή μαστογραφία για τον προληπτικό έλεγχο γυναικών υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού*

Τρεις ανακοινώσεις, από τη Νέα Υόρκη, τη Γερμανία και την Ολλανδία αντίστοιχα, έδειξαν ότι η μαγνητική μαστογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την απλή μαστογραφία στο να διακρίνει κακοήθειες σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μαστού. Επιπλέον γυναίκες με ιστορικό οικογενούς καρκίνου μαστού (ή φορείς γονιδίων BRCA 1 ή 2) είναι περισσότερο ευάλωτες στη μεταλλαξιγόνο δράση της μικρής δόσης ακτινοβολίας που λαμβάνουν από την μαστογραφία, και όμως είναι αυτές οι γυναίκες που έχουν ανάγκη στενής απεικονιστικής παρακολούθησης (screening). Η μεγαλύτερη από τις μελέτες που ανακοινώθηκαν, από την Ολλανδία, αφορούσε 1874 γυναίκες με κίνδυνο ³15% οικογενή ή γενετικό για ανάπτυξη καρκίνου μαστού. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 2.1 ετών, η ευαισθησία της μαγνητικής ήταν 71% ενώ η κλινική εξέταση μαστού και η απλή μαστογραφία διέκριναν 16% και 36% των κακοηθειών, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά ιδιαίτερα όσον αφορά διηθητικούς καρκίνους, όπου η μαγνητική διέκρινε 83% των όγκων σε σύγκριση με μόνο 26% διάκριση με την απλή μαστογραφία. Είναι επίσης σημαντικό ότι το 42% των όγκων που διεγνώσθησαν με μαγνητική μαστογραφία είχαν μέγεθος μικρότερο του 1 εκ., σε σύγκριση με μόνο το 14% και 13% που διεγνώσθησαν με κλινική εξέταση ή απλή μαστογραφία. Η ειδικότητα όμως της μαγνητικής ήταν μικρότερη σε σχέση με τις άλλες μεθόδους, 88% σε σύγκριση με 97% της κλινικής εξέτασης και 95% της απλής μαστογραφίας. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι με βάση τα πολύ ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, αλλά και λαμβάνοντας υπόψη τα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, οι γυναίκες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ελέγχονται τόσο με απλή όσο και με μαγνητική μαστογραφία.

10th World Conference on Lung Cancer (WCLC), Vancouver, British Columbia, Canada, 10-14 Αυγούστου 2003

- Οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων μικραίνουν...

Σύμφωνα με την ανακοίνωση των δεδομένων της SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database) η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σταθεροποιείται για τις γυναίκες, ενώ φαίνεται να μειώνεται για τους άνδρες, όμως οι γυναίκες έχουν καλύτερη συνολική επιβίωση και επιβίωση σε σχέση με το στάδιο νόσου, από τους άνδρες. Το γεγονός ότι η συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες δεν μειώνεται, δηλώνει ότι οι προσπάθειες πρόληψης και διακοπής του καπνίσματος στις γυναίκες χρειάζεται να ενταθούν. Στις γυναίκες, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος και η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο. Αν και η διάμεση ηλικία διάγνωσης καρκίνου πνεύμονα και για τα δύο φύλα ήταν στη μελέτη αυτή τα 66 έτη, οι γυναίκες αποτελούσαν το 40.9% των ασθενών ηλικίας 50 ετών και κάτω και το 35.4% των ασθενών πάνω από 50 έτη. Τα σχετικά υψηλά ποσοστά γυναικών στους νεώτερους ασθενείς πιθανά αντικατοπτρίζουν διαφορές μεταξύ των φύλων στην ευαισθησία στη νόσο καθώς και στις συνήθειες καπνίσματος.

Γνωρίζετε ότι...

- ...η προεγχειρητική χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με καρκίνο ουροθηλίου...

Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί που εξετάζουν το ρόλο της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας (neoadjuvant chemotherapy) πριν από ριζική κυστεκτομή ασθενών με καρκίνο ουροθηλίου, χωρίς όμως να μπορέσουν να δώσουν σαφές πλεονέκτημα έναντι μόνο κυστεκτομής, κυρίως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Μία μετα-ανάλυση αυτών των μελετών δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο 2003 στο *Lancet*, η οποία έδειξε ότι συνολικά η προεγχειρητική χημειοθεραπεία προσφέρει βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με διηθητικό καρκίνο ουροθηλίου. Δύο μήνες μετά δημοσιεύθηκαν στο *New England Journal of Medicine* τα αποτελέσματα μίας τυχαιοποιημένης μελέτης σε 307 ασθενείς με διηθητικό καρκίνο ου-

ροδόχου κύστεως, που τυχαιοποιήθηκαν σε κυστεκτομή μόνο ή προεγχειρητική χημειοθεραπεία με 3 κύκλους του συνδυασμού M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) και μετά κυστεκτομή. Η διάμεση παρακολούθηση για κάθε ομάδα ήταν 9 έτη. Η διάμεση επιβίωση για την ομάδα που έλαβε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ήταν 77 μήνες, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή της ομάδας που υπεβλήθη μόνο σε κυστεκτομή (46 μήνες, $p=0.06$). Η απουσία υπολειπόμενης νόσου στο παρασκεύασμα της κυστεκτομής ήταν ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας για βελτιωμένη επιβίωση. Οι πρόσφατες αυτές δημοσιεύσεις πιθανά θα πείσουν τους περισσότερους κλινικούς ογκολόγους για τη χρησιμότητα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ουροθηλίου.

- ♦ *Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Lancet. 2003 Jun 7; 361 (9373): 1927-34.*
- ♦ *Grossman HB et al. N Engl J Med. 2003 Aug 28; 349 (9): 859-66.*

- ...συνδυασμός pemetrexed (Alimta) και cisplatin: η νέα θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μεσοθηλίωμα

Δημοσιεύθηκε τον Ιούλιο 2003, στο *Journal of Clinical Oncology*, η μεγάλη τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη σε ασθενείς με κακώθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότος. Στη μελέτη αυτή ασθενείς με μεσοθηλίωμα που δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη χημειοθεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μονοθεραπεία με cisplatin 75 mg/m² (n=222) είτε σε συνδυασμό με pemetrexed 500 mg/m² (n=226), σε κύκλους 21 ημερών. Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό επιβίωσαν για ένα διάμεσο διάστημα 12.1 μηνών σε σύγκριση με 9.3 μήνες για τους ασθενείς της μονοθεραπείας. Το πλεονέκτημα των 2.8 μηνών μεταξύ των δύο ομάδων αντιπροσωπεύει μία σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 23%. Ο διάμεσος χρόνος ελεύθερος υποτροπής (TTP) ήταν 5.7 μήνες για την ομάδα του συνδυασμού έναντι 3.9 μηνών για την ομάδα της πλατινίας μόνο ($p=0.001$), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σαφώς καλύτερα για την ομάδα του συνδυασμού, 41.3% έναντι 16.7% ($p<0.0001$).

Vogelzang NJ et al. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15; 21 (14): 2636-44.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2003

21-25 Σεπτεμβρίου 2003

European Cancer Conference, ECCO 12 Copenhagen, Denmark

Info: ECCO 12 Secretariat, FECS Conference Unit,
Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium
Tel +027750202 Fax: +027750200

e-mail: ECCO12@fecsb.be

website: www.fecsb.be

27-28 Σεπτεμβρίου 2003

2nd Symposium on New Molecules in Cancer Therapeutics

Metropolitan Hotel, Athens

Organised by: The Cretan association for Biomedical Research & the Dept of Medical Oncology, University Hospital of Heraklion

Πρόεδρος: Β.Α. Γεωργούλιας

Info: Ελληνική Ογκολογική Ερευνητική Ομάδα,
Κλεομένους 7 10673 Κολωνάκι

Τηλ. 210 7213476-7, Fax. 210 7212266,

e-mail: kleomenous@ath.forthnet.gr

website: <http://oncology.med.uoc.gr>

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2003

10-11 Οκτωβρίου 2003

The First European Conference: Perspectives in Melanoma Management

NH Grand Hotel Krasnapolsky, Amsterdam, Netherlands

Info: Heather Drew Imedex USA, Inc. 70 Technology Drive
Alpharetta, GA 30005-3969 Phone: 770-751-7332 Fax:
770-751-7334 e-mail: h.drew@imedex.com

19-23 Οκτωβρίου 2003

45th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

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

Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, UT
Info: American Society for Therapeutic Radiology and
Oncology (ASTRO) 12500 Fair Lakes Circle Suite #375
Fairfax, VA 22033-3882

Phone: 800-962-7876 Fax: 703-502-7852

e-mail: astro@acr.org

website: <http://www.astro.org>

30 Οκτωβρίου- 1 Νοεμβρίου 2003

4^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ουρολογικού Καρκίνου

Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα

Πρόεδροι: Δ. Πεκτασίδης, Χ. Θεοδώρου

Γραμματεία Συνεδρίου: Triaena Tours & Congress A.E.
Λεωφ. Μεσογείων 15, 11526 Αθήνα. Τηλ. 210 7499300,
Fax. 210 7705752

e-mail: congress@triaenatours.gr

website: <http://www.triaenatours.gr>

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2003

4-8 Νοεμβρίου 2003

53rd Annual Meeting (FASEB) American Society of Human Genetics (ASHG)

Los Angeles, CA

Info: Meetings Manager American Society of Human
Genetics (ASHG) 9650 Rockville Pike Bethesda, MD
20814-3998

Phone: 301-571-1825 Fax: 301-530-7079

website:

<http://www.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm>

12-16 Νοεμβρίου 2003

11^ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας

Ξενοδοχείο Candia Maris, Ηράκλειο Κρήτης

Πρόεδρος: Β.Α. Γεωργούλιας

Παγκρήτια Ένωση Βιοϊατρικής Έρευνας

Ιωνίας 9, Ηράκλειο Κρήτης

Τηλ. 2810 394573 Fax. 2810 394582

website: <http://oncology.med.uoc.gr>

13-14 Νοεμβρίου 2003

3rd European Conference: Perspectives in Breast Cancer

The Grimaldi Forum, Monte Carlo, Monaco
 Info: Heather Drew Imedex USA, Inc. 70 Technology Drive
 Alpharetta, GA 30005-3969 Phone: 770-751-7332 Fax:
 770-751-7334
 e-mail: h.drew@imedex.com

14-15 Νοεμβρίου 2003

3rd Annual Perspectives in Bladder Cancer

Sheraton Padova Hotel & Conference Center, Padova,
 Italy
 Info: Heather Drew Imedex USA, Inc. 70 Technology Drive
 Alpharetta, GA 30005-3969 Phone: 770-751-7332 Fax:
 770-751-7334
 e-mail: h.drew@imedex.com

17-21 Νοεμβρίου 2003

14th AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics

Hynes Center, Boston, MA
 Info: Secretariat EORTC-NCI-AACR 2003 FECS Conference Unit Avenue E. Mounier 83 B-1200 Brussels
 Phone: 32-2-7750202 Fax: 32-2-7750200
 website: <http://www.aacr.org>

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2003

3-6 Δεκεμβρίου 2003

26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

San Antonio, TX
 Info: Rich Markow Symposium Coordinator San Antonio Cancer Institute 7979 Wurzbach Road, Suite U-531 San Antonio, TX 78229-3219
 Phone: (210) 616-5912 Fax: (210) 949-5009
 e-mail: RMarkow@saci.org
 website: <http://www.sabcs.saci.org>

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
deadline for abstract submission: 15 Νοεμβρίου 2003

Προς τον διευθυντή σύνταξης του Βήματος Κλινικής Ογκολογίας

Αγαπητέ κύριε διευθυντά,

Στην καθημερινή προσπάθεια για επικοινωνία στο χώρο της ογκολογίας όσο και αν μας συγκινούν οι *στοχευτικές θεραπείες* (targeted therapies) από *βασικούς επιστήμονες* (basic-research scientists) και τα *μεταφραστικά δεδομένα* (translational data)- ένα μικρό ανθολόγιο από τα δύο τελευταία τεύχη του Βήματος Κλινικής Ογκολογίας- η απόδοση όρων της ογκολογίας στη γλώσσα μας γίνεται μάλλον άβολα και άκομψα.

Καθώς στο προφορικό λόγο τα πράγματα είναι πολύ χειρότερα, θα θέλαμε - με την προτροπή μελών της συντακτικής επιτροπής του περιοδικού- να απευθύνουμε μια ανοικτή πρόσκληση για την δημιουργία μιας ομάδας εργασίας, σε όλους τους συναδέλφους που κρίνουν ως σημαντική την σύνταξη ενός ελληνικού λεξικού-γλωσσάρι-ογκολογίας. Ίσως έτσι γίνει η αρχή και για άλλες ομάδες εργασίας στο χώρο της ογκολογίας μέσω του φιλόξενου περιοδικού σας, ιδίως τώρα που έχει και ηλεκτρονική μορφή.

Το παράδειγμα της πληροφορικής από το Εθνικό Δίκτυο Έρευνας και Τεχνολογίας σε συνεργασία με το Κέντρο Ελληνικής Γλώσσας, μας δείχνει τον δρόμο. Στην διεύθυνση <http://www.ellak.gr> ο επισκέπτης μπορεί να αναζητήσει έναν όρο από 6000 καταχωρημένους, να αποστείλει την πρόταση του για τροποποίηση ή την προσθήκη νέου.

Νικόλαος Καρβούνης
Ε.Α.Ν.Π. Μεταξά
Α' Παθολογική Ογκολογική κλινική
Μπόταση 51
Πειραιεύς 18537
E-mail: nkarvounis@in.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, στοργυλών τραπεζιών 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.